

**Libro de presentaciones**



**XVIII  
CONGRESO  
ANUAL**

**AMHH**

**ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA**  
**10, 11 y 12 ABRIL 2024. MUTUA MADRILEÑA**  
PRESIDENTE AMHH **DR. VÍCTOR JIMÉNEZ YUSTE** HOSPITAL U. LA PAZ. MADRID



**Editor: Fundación Madrileña de Hematología y Hemoterapia**

Aravaca 12

28040 Madrid. España

Tlfno.: 91 319 57 80

Coordinación editorial: Víctor Jiménez Yuste

© **Fundación Madrileña de Hematología y Hemoterapia**

ISBN: 978-84-09-60458-6

Depósito legal: M-9351-2024

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro ni tampoco su tratamiento informático, ni la transcripción de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia u otros medios sin el permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright.

#### ADVERTENCIA

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

EL EDITOR

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



## Introducción

Otro año más presentamos el Libro de Ponencias realizado con motivo del **XVIII Congreso de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH)**, a celebrar los días 10, 11 y 12 de abril de 2024 en formato presencial. Es un orgullo para nosotros poder continuar con esta tradición científica.

En 2019, en el marco del XIV Congreso de la AMHH, se decidió publicar por primera vez con ISBN, el Libro de Ponencias, vehículo de seguimiento del congreso y con una utilidad práctica indudable para el diagnóstico, tratamiento y atención del paciente hematológico en el día a día de nuestra especialidad.

La Junta Directiva y el Comité Científico del XVIII Congreso de la AMHH han apostado por continuar con la publicación del Libro de Ponencias, que incluye los diferentes aspectos de interés y actualidad de la especialidad y que van desde la citología y la hemostasia, a la hemoterapia y la clínica hematológica.

La calidad de los manuscritos y el esfuerzo de los participantes justifican que nos hayamos decidido a mantener la publicación con ISBN, con su valor curricular añadido. Esperamos que el contenido de este Libro de Ponencias cumpla vuestras expectativas y que sea útil.

Para finalizar agradecer, en primer lugar a la Junta Directiva de la AMHH y a su Secretaría Técnica la confianza que nos han transmitido para la publicación de este Libro, a AYMÓN por la inestimable colaboración en el diseño y cronograma de este Libro, a la industria farmacéutica, sin cuya colaboración, no podría llevarse a cabo nuestra reunión anual, a todos los socios de la AMHH, a los que, de nuevo os invitamos a leer las diferentes ponencias y, por supuesto, a los autores, verdaderos protagonistas y sin cuyo entusiasmo y dedicación este Libro de Ponencias no podría ser una realidad.

Un cordial saludo,

**Dr. Víctor Jiménez Yuste**  
Presidente del Comité Científico  
y Presidente de la AMHH

**Dr. Ángel Hernández Rivas**  
Vicepresidente de la AMHH



# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



## Coordinador / Índice de autores

### COORDINADOR

**Dr. Víctor Jiménez Yuste**

*Servicio de Hematología*

*Hospital U. La Paz.*

*Madrid*

### ÍNDICE DE AUTORES

**Dra. María Teresa Álvarez Román**

*Servicio de Hematología*

*Hospital U. La Paz.*

*Madrid*

**Dra. Rebeca Bailén Almorox**

*Servicio de Hematología*

*Hospital General U. Gregorio Marañón.*

*Madrid*

**Dra. María Jesús Blanchard Rodríguez**

*Servicio de Hematología*

*Hospital U. Ramón y Cajal.*

*Madrid*

**Dra. María Calbacho Robles**

*Servicio de Hematología*

*Hospital U. 12 de Octubre.*

*Madrid*

**Dra. Esther Chica Gullón**

*Servicio de Hematología*

*Hospital U. de Getafe.*

*Madrid*

**Dra. Teresa Cobo Rodríguez**

*Servicio de Hematología*

*Hospital U. del Sureste.*

*Arganda del Rey, Madrid*

**Dr. José R. Díaz Valdés**

*Servicio de Hematología*

*Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla.*

*Madrid*

**Dra. Cristina Encinas Rodríguez**

*Servicio de Hematología*

*Hospital General U. Gregorio Marañón.*

*Madrid*

**Dra. Ana García-Noblejas Moya**

*Servicio de Hematología*

*Hospital U. de La Princesa.*

*Madrid*

**Dr. José González Medina**

*Servicio de Hematología*

*Hospital Fundación Jiménez Díaz.*

*Madrid*

**Dra. Regina Herráez García**

*Servicio de Hematología*

*Hospital U. Infanta Sofía.*

*San Sebastián de los Reyes, Madrid*

**Dra. Elena Martínez de Antonio**

*Servicio de Hematología*

*Hospital U. Puerta de Hierro.*

*Majadahonda. Madrid*



**Dra. Yolanda Martínez Díez**

*Servicio de Hematología  
Hospital U. Sureste.  
Madrid*

**Dr. Jorge Martínez Nieto**

*Servicio de Hematología  
Hospital U. Clínico San Carlos.  
Madrid*

**Dra. Marta Morado Arias**

*Servicio de Hematología  
Hospital U. La Paz.  
Madrid*

**Dra. Belén Navarro Matilla**

*Servicio de Hematología  
Hospital U. Puerta de Hierro.  
Majadahonda, Madrid*

**Dra. Paloma Elena Ortiz Cañas**

*Servicio de Hematología  
Hospital U. Clínico San Carlos.  
Madrid*

**Dr. Alejandro Sánchez Salto**

*Servicio de Hematología  
Hospital Infanta Leonor.  
Madrid*

**Dr. Roberto Trelles Martínez**

*Servicio de Hematología  
Hospital U. Fundación Alcorcón.  
Madrid*

**Dra. Rosa Vidal Laso**

*Servicio de Hematología  
Hospital Fundación Jiménez Díaz.  
Madrid*

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



## Índice

### REVISITANDO LAS CITOPENIAS INMUNES

Opciones terapéuticas de PTI a partir de segunda línea .....	7
Dra. Esther Chica Gullón	
Neutropenia crónica inmune .....	14
Dra. Yolanda Martínez Díaz	

### NUEVOS RETOS EN MEDICINA TRANSFUSIONAL

Aplicaciones de la criopreservación de plaquetas .....	18
Dr. José Díaz Valdés	
Transfusión en el paciente mayor .....	20
Dra. Regina Herráez García	

### NUEVA ERA EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA

Ventajas y desventajas de la inmunoterapia basada en anticuerpos y la terapia celular en linfoma no Hodgkin B .....	23
Dra. Ana García-Noblejas Moya	
Cómo la inmunoterapia está cambiando el paradigma de tratamiento en el linfoma de Hodgkin .....	29
Dra. Belén Navarro Matilla	

### OTRA VISIÓN PARA LA HEMOSTASIA

Incidencia de eventos trombohemorrágicos en pacientes tratados con ACOD bajo seguimiento estructurado en hematología .....	33
Dra. Rosa Vidal Laso	
Síndrome de von Willebrand adquirido .....	38
Dra. M <sup>a</sup> Teresa Álvarez	



## **ERITROPATOLOGÍA: DE LA PATOGENIA A LA TERAPIA**

**Diagnóstico precoz de la PTT. ¿Podemos predecir el resultado de la actividad de ADMTS13? ..... 42**

Dr. Jorge Martínez Nieto

**Inhibidores proximales del complemento en HPN. Estado actual y perspectivas futuras ..... 46**

Dra. Marta Morado Arias

## **EL CLUB DE CITOLOGÍA DE MADRID**

**Caso 1. Varón de 51 años que acude a urgencias con fiebre y bastón ..... 49**

Dr. José González Medina

**Caso 2 Leucemia mieloide aguda y las nuevas clasificaciones ¿torre de Babel? ..... 51**

Dr. Alejandro Sánchez Salto

**Caso 3. Mujer de 54 años con trombopenia progresiva ..... 56**

Dra. Elena Martínez de Antonio

**Caso 4. Displasia en varón de 70 años ..... 61**

Paloma Elena Ortiz Cañas

## **AVANCES EN ESTRATEGIAS DE SOPORTE EN TERAPIA CELULAR**

**Nuevas estrategias en EICR aguda ..... 64**

Dra. María Calbacho Robles

**Tratamiento de soporte en receptores de terapia en CAR-T ..... 68**

Dra. Rebeca Bailén Almorox

## **HEMATOGERIATRÍA E INTELIGENCIA ARTIFICIAL**

**Hematogeriatría, aplicabilidad clínica ..... 73**

Dra. Teresa Cobo Rodríguez

**Aplicaciones de la IA en Hematología: utilidad en el laboratorio y en la clínica ..... 77**

Dr. Roberto Trelles Martínez

## **MIELOMA MÚLTIPLE**

**Manejo del riesgo infeccioso en el paciente con Mieloma Múltiple ..... 82**

Dra. Cristina Encinas Rodríguez

**Alto riesgo funcional en MM ..... 85**

Dra. M<sup>a</sup> Jesús Blanchard Rodríguez

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA

2024

## REVISITANDO LAS CITOPENIAS INMUNES

### OPCIONES TERAPÉUTICAS EN PTI A PARTIR DE SEGUNDA LÍNEA

*Dra. Esther Chica Gullón*  
*Servicio de Hematología*  
*Hospital U. de Getafe. Madrid*

#### INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida, definida por un recuento plaquetario aislado  $<100 \times 10^3/\mu\text{l}$  en ausencia de otra causa que lo justifique. El diagnóstico por tanto es de exclusión.

La variabilidad en el comportamiento clínico y en la respuesta al tratamiento reflejan su compleja fisiopatología<sup>(1)</sup> (Figura 1), en la que participan la destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos a través de los receptores Fc $\gamma$  del bazo y el hígado, el deterioro en la producción plaquetaria megacariocítica y la toxicidad directa de las células T sobre las plaquetas y los megacariocitos. Todo ello lleva a un descenso paulatino en el recuento plaquetario y un incremento en el riesgo de sangrado que aumenta con la edad.

Los corticosteroides son, hoy por hoy, el tratamiento de primera línea. La respuesta al tratamiento apoya el diagnóstico de PTI. Un 75% de los pacientes responde al tratamiento inicial, pero sólo un 20-30% de los adultos logran una remisión sostenida tras su interrupción, por lo que muchos requieren tratamientos de segunda línea para mantener las plaquetas en cifras hemostáticas y evitar el sangrado.

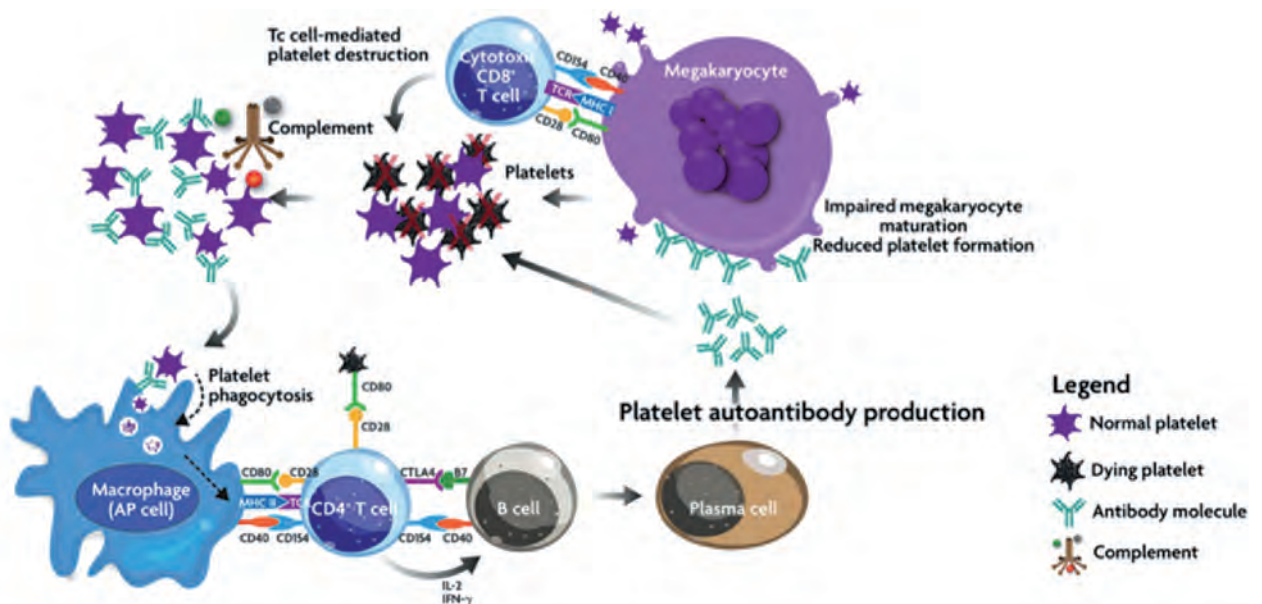


Figura 1

#### TRATAMIENTOS DE 2ª LÍNEA

Históricamente, el abordaje terapéutico tras los corticoides, se basaba en supresión inmune y esplenectomía. Pero gracias a la aparición en las últimas décadas de nuevos tratamientos, sometidos a ensayos aleatorizados,



en indicación para esta enfermedad, con buenos perfiles de seguridad y eficacia y mecanismos de acción y modos de administración variables, los inmunosupresores empíricos han sido relegados y podemos hacer un enfoque más individualizado del tratamiento.

La ausencia de biomarcadores que permitan seleccionar el tratamiento adecuado, ha propiciado la elaboración de guías de consenso internacional, que ayudan en la toma de decisiones y contribuyen a la estandarización del tratamiento. Las más recientemente publicadas son las Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune 2023<sup>(2)</sup>. En la tabla adjunta se muestran las opciones en segunda línea según esta guía. Actualmente, son los análogos de los receptores de la trombopoyetina (RA-TPO) junto con el fostamatinib, los de primera elección.

Recomendaciones para el tratamiento de segunda línea en la trombocitopenia inmune primaria (PTI)				Tabla 1
Tratamiento	AR-TPO	Fostamatinib	Rituximab	Esplenectomía
Jerarquía	Primera estrategia.	Primera estrategia.	Segunda estrategia.	Segunda estrategia.
Aspectos positivos	TR > 80% y TRM > 30%. Buen perfil de seguridad.	TR > 80% en segunda línea de tratamiento, >40% en pacientes hiperrefractarios. Respuestas tempranas.	TR 50-60%, TRM 20%. Tolerancia buena, no se precisa el tratamiento a largo plazo.	TR y TRM 50-70%. Coste bajo. Única opción potencialmente curativa en el momento actual.
Aspectos negativos	Coste.	Coste.	Depleción B, neutropenia, hipogammaglobulinemia.	Efectos a corto y largo plazo: trombosis, infecciones, necesidad de vacunación. Posibilidad de complicaciones posquirúrgicas.

AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; TR: tasa de respuesta; TRM: tasa de remisión.

### AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA (AR-TPO)

En nuestro país actualmente están aprobados tres AR-TPO que imitan a la TPO nativa uniéndose al dominio extracelular (romiplostim) y la región transmembrana (eltrombopag y avatrombopag) del receptor c-Mpl de la TPO, (Figura 2)<sup>(2)</sup>. Inducen un incremento en la producción plaquetaria, con una respuesta media en dos semanas.

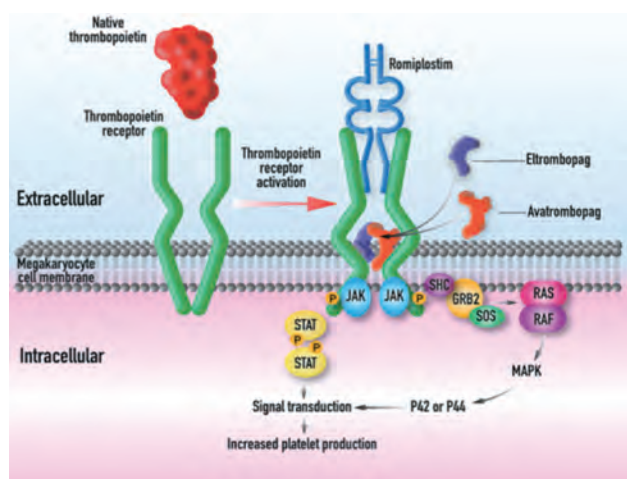


Figura 2

Los tres son igualmente eficaces en ensayos fase 3, con una respuesta global del 80% y un muy perfil de seguridad por lo que la elección de uno u otro se debe basar en las preferencias y el estilo de vida del paciente<sup>(3)</sup>.

- **Romiplostin**(Nplate®): administración subcutánea semanal. Dosis inicial 1ug/kg, que se incrementará hasta los 10ug/kg (dosis máxima) según respuesta plaquetaria. La mayoría responden a dosis de 3ug/kg/sem.
- **Eltrombopag** (Revolade®): administración oral. Dosis inicial de 50 mg/día (25 mg en población asiática) que se incrementará hasta los 75 mg/día (dosis máxima) según respuesta plaquetaria. Presenta interacciones alimentarias y se deben monitorizar las enzimas hepáticas.

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA

HH  
2024

- **Avatrombopag** (Doptelet®): administración oral. Dosificación inicial 20 mg/día que se modifica en función de la cifra de plaquetas desde los 20 mg/semana y los 40 mg/día (dosis máxima). Puede objetivarse una respuesta ya en el octavo día de tratamiento en el 66% de los pacientes y del 84,4% a los 28 días. No presenta interacciones alimentarias (se recomienda tomarlo con alimentos) ni necesidad de seguimiento de las enzimas hepáticas<sup>(11)</sup>

Son fármacos seguros a largo plazo<sup>(4)</sup>. El posible efecto oncogénico y la fibrosis de la médula ósea que preocupó inicialmente, no se han corroborado. En los ensayos clínicos no se describía incremento significativo del riesgo trombótico, pero en la práctica clínica sí parecen incrementarlo entre 2 y 3 veces<sup>(5)</sup>. No están autorizados en la gestación y la lactancia, pero la evidencia publicada sugiere un perfil de seguridad y eficacia aceptable tanto para la madre como para el feto, usados en la fase final del embarazo. No hay evidencia para recomendar uno frente a otro, pero posiblemente romiplostim ofrece la mejor opción al ser mayor la experiencia publicada con este agente<sup>(6)</sup>. Se ha objetivado que un 10-30% de los pacientes que alcanzan respuesta, pueden mantenerla tras interrumpir el AR-TPO. En caso de falta de respuesta a un AR-TPO, al no existir reacción cruzada entre ellos, se debe probar con otro del mismo grupo (respuesta entre 50% al 80%) y en caso de refractariedad al grupo terapéutico se puede valorar adición de dosis bajas de corticoides (< 5 mg/día) o cambiar de grupo terapéutico a fostamatinib.

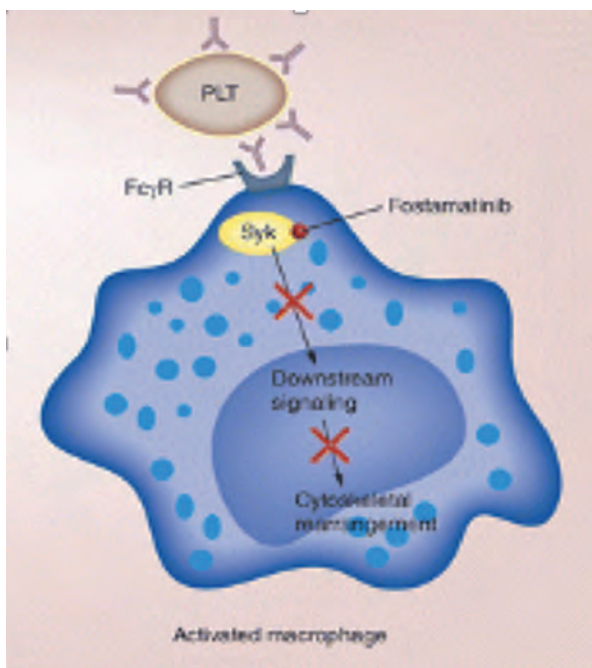


Figura 3

## FOSTAMATINIB (TAVLESSE®)

Inhibidor de la tirosina quinasa esplénica (SyK), previene la fagocitosis de plaquetas mediada por autoanticuerpos a través de la fracción Fc de los macrófagos del bazo (Figura 3). Tiene indicación en PTI crónica en pacientes adultos resistentes a otros tratamientos. Se administra vía oral con o sin alimentos a dosis inicial de 100 mg/12 horas, que se aumentará tras 4 semanas si no hay respuesta a 150 mg/12 horas (dosis máxima). El tiempo medio hasta la respuesta es de 2 semanas. Su eficacia se evaluó en 2 ensayos controlados aleatorizados doble ciego con pacientes muy pretratados con PTI grave o refractaria y una mediana de duración de la enfermedad de 8,5 años, objetivándose en este grupo de pacientes una tasa respuesta global 43%<sup>(7)</sup>. Estudios posteriores en vida real y en fases más precoces de la enfermedad en monoterapia, así como en terapias combinadas han demostrado una alta tasa de respuesta. Los efectos secundarios más frecuentes son diarrea e hipertensión. El riesgo trombótico en los ensayos es del 0,7%<sup>(7)</sup>, muy inferior a los RA-TPO.

no tiene efecto inmunosupresor, por lo que podrían considerarse la primera estrategia en este perfil de pacientes. Puede ser teratogénico y se debe evitar en la lactancia.

## RITUXIMAB (ANTI-CD-20)

Usado en PTI desde hace más de 20 años. Las guías del GEP-PTI de 2023 lo posicionan como segunda estrategia dentro de la segunda línea<sup>(2)</sup>. Se puede usar a distintas dosis (375 mg/m<sup>2</sup>/semanal 4 semanas, dosis



bajas fijas de 100 mg/sem x 4 semanas o dosis altas de 1 gr/15 días x 2 dosis) sin que se hayan demostrado diferencias. Se obtiene hasta un 60% respuesta inicial, pero sólo un 40% de los pacientes mantienen respuesta a los 6-12 meses y sólo un 20-30% a los 5 años<sup>(9)</sup>. Se ha sugerido que las mujeres <40 años de edad alcanzan más remisiones a largo plazo, pero esto es discutido. El retratamiento de los pacientes con recaída puede inducir una nueva remisión, pero menos duradera que la inicial. Como efectos adversos destacan reacciones infusionales, neutropenia transitoria, hipogammaglobulinemia, reactivación VHB, leucoencefalopatía multifocal progresiva por reactivación VJC. Las vacunas se deben administrar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento ó 6 meses después de la última infusión. No parece tener efecto teratogénico, sí puede producir linfopenia B neonatal.

### ESPLENECTOMÍA

La esplenectomía se ha considerado clásicamente como el tratamiento de segunda línea con más tasas de remisiones a largo plazo (50-70%), pero debido a la disponibilidad de tratamientos eficaces, seguros, con un efecto más predecible y exentos de sus complicaciones, es una opción que va quedando relegada a un papel cada vez más secundario en segunda línea en PTI. Actualmente se recomienda evitar la esplenectomía durante los primeros 1 a 2 años tras el diagnóstico, lo que permite que

más pacientes alcancen una posible remisión espontánea o inducida por el tratamiento antes de considerar la cirugía. No hay factores predictivos de respuesta a la esplenectomía. Los estudios de cinética plaquetar podrían ayudar en la toma de decisiones, aunque su valor es controvertido. La guía de GEP-PTI 2023<sup>(2)</sup> la posiciona dentro de la segunda línea, como segunda estrategia. La Guía de Consenso Internacional de 2019 la establece por detrás de los AR-TPO y de otras opciones de segunda línea y las guías ASH de 2019, como tercera opción de segunda línea tras AR-TPO y Rituximab y recomiendan en caso de llevarla a cabo en fases tempranas de la enfermedad realizar tratamiento con Rituximab antes del procedimiento (Figura 4)<sup>(3)</sup>. Los pacientes deben recibir vacunación de gérmenes encapsulados dos semanas antes de la cirugía, profilaxis antitrombótica postquirúrgica y antibioterapia precoz en caso de sospecha de infección. En el caso de gestantes, si fuera preciso, se debería llevar a cabo en segundo trimestre.

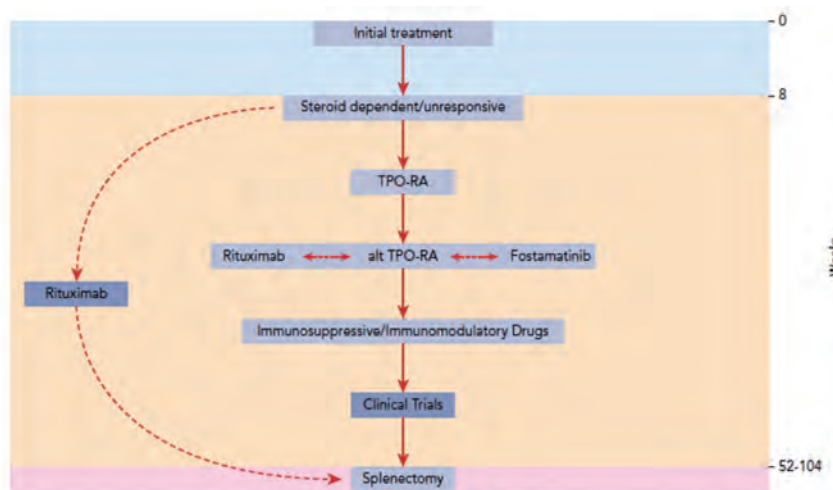


Figura 4

### PACIENTES REFRACTARIOS A SEGUNDA LÍNEA

Actualmente, el término refractario<sup>(12)</sup> hace referencia a “pacientes que necesitan tratamiento para lograr un recuento de plaquetas > 30x103/L tras esplenectomía” pero en la práctica clínica habitual, la esplenectomía no es una opción elegida en muchos casos, por lo que parece necesario que este concepto sea revisado. A efectos prácticos podríamos considerar que hay un 20% de pacientes con respuesta insuficiente o subóptima a los tratamientos farmacológicos de segunda línea. En ellos siempre habrá que replantearse el diagnóstico, considerar la observación para preservar su calidad de vida y evitar en lo posible los efectos adversos de los tratamientos

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



e individualizar. En general, en este grupo de pacientes son más eficaces las terapias combinadas empleando fármacos con toxicidades y mecanismos distintos. Algunas de las combinaciones sobre las que hay evidencia publicada son:

- Rituximab + corticoides (dexametasona 40 mg/d 4d cada 2 sem, 3 ciclos) con respuestas iniciales del 75% y mantenidas a los 5 años en el 50%.
- Rituximab (dosis baja) + dexametasona + ciclosporina: respuesta a los 6 meses en el 60% de los casos.
- Rituximab (dosis baja) + RA-TPO: tasas de RG del 93%.
- AR-TPO+ fوسفamatinib: publicaciones de eficacia, no estudios concluyentes.
- AR-TPO + inmunosupresores (micofenolato o azatioprina).
- En trombopenias inmunes, generalmente secundarias, y con títulos de ANA >1:160, puede ser de útil añadir hidroclicloroquina como agente único o junto a AR-TPO o inmunosupresores. 10
- AR-TPO + oseltamivir: ha mostrado ser eficaz en pacientes multi-refractarios que muestran pérdida relevante de ácidos siálicos de membrana.

## TRATAMIENTOS EN DESARROLLO CLÍNICO

La mejor comprensión de la fisiopatología de la PTI está contribuyendo al desarrollo de nuevas terapias dirigidas, como los inhibidores del receptor Fc neonatal, inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton y de la vía del complemento (Figura 5)<sup>(1)</sup>.

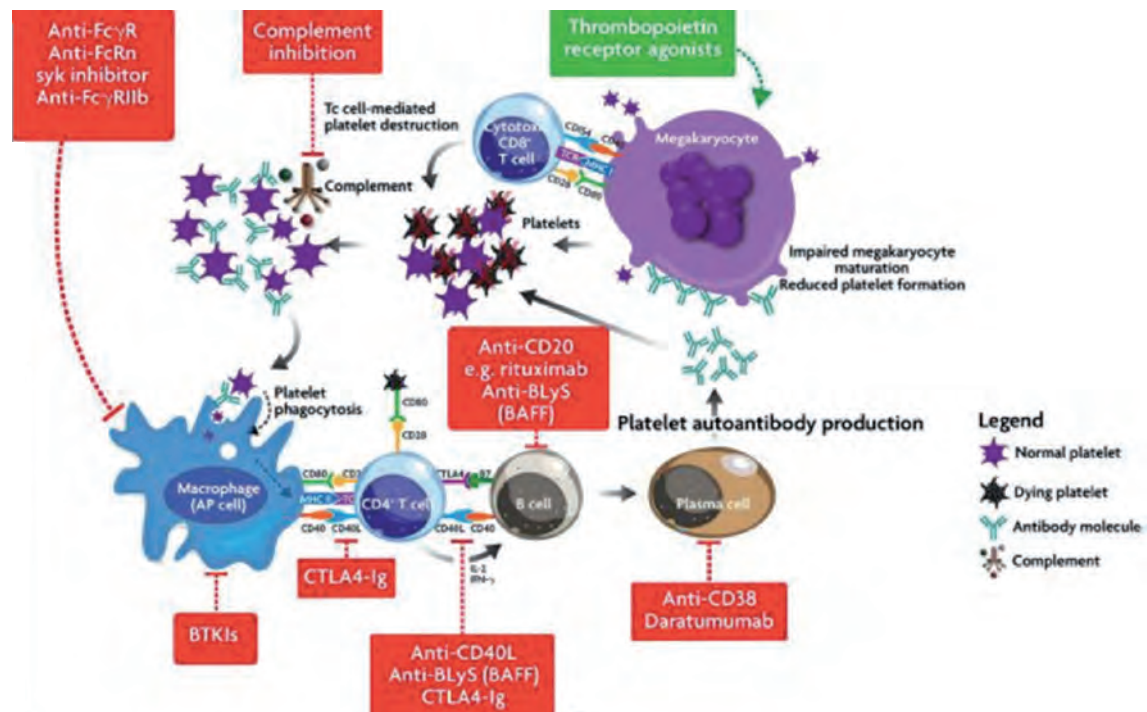


Figura 5

### Anti-FcRn:

El receptor Fc neonatal modula la vida media de la IgG. El bloqueo del FcRn provoca la degradación de la IgG. Actualmente hay dos moléculas (rozanolixumab y efgartigimod) en fase avanzada de desarrollo clínico. En los estudios de fase 2, ambos fueron bien tolerados y se observaron respuestas del 50% y el 38% respectivamente. Se están re-



alizando estudios de fase 3 de ambos agentes. Aunque disminuyen los niveles de IgG, esto no parece aumentar el riesgo de infección.

### **Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTKI):**

La tirosina quinasa de Bruton, al igual que syk, participa en la señalización de Fc $\gamma$  y es necesaria para el desarrollo, la función y la producción de anticuerpos de las células B. Se han desarrollado varios BTKI para enfermedades como la leucemia linfocítica crónica. El ibrutinib inhibe la agregación plaquetaria, lo que puede incrementar el riesgo de sangrado en la PTI. Pero hay un estudio reciente de fase 2 con rilzabrutinib en pacientes adultos con PTI recidivante o refractaria.

### **El sistema del complemento**

Se cree que el complemento está implicado en la patogénesis de la PTI en algunos pacientes, pero no se conoce bien cómo contribuye. Se han realizado estudios de fase inicial con sutimlimab (inhibidor monoclonal de IgG C1) y hay ensayos clínicos en fase 2 con iptacopan (inhibidor selectivo del factor B).

### **Otros tratamientos en desarrollo**

Hay muchos otros fármacos en desarrollo como otros AR-TPO (lusutrombopag y heterotrombopag), anti-CD38 (daratumumab) o Inhibidores de los proteosomas (bortezomib).

## **CONCLUSIONES**

El hecho de que la presentación, las características y el curso clínico de la PTI sean variables y heterogéneos y que no existan biomarcadores específicos, dificulta el diagnóstico, tratamiento y seguimiento en esta enfermedad. La introducción en las últimas décadas de nuevas terapias ha permitido utilizar menos supresión inmune y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Todavía se plantean dudas en cuanto a qué pacientes tratar, con qué terapia y durante cuánto tiempo y el tratamiento excesivo sigue siendo un problema en la PTI. Es fundamental individualizar teniendo en cuenta las características de las distintas terapias disponibles, la edad, comorbilidades y el estilo de vida del paciente. Se precisa de una mejor estratificación de los pacientes para evitar tratar a aquellos que no lo necesitan y dirigir el tratamiento a los que se beneficiarán de él. La inclusión de pacientes en ensayos clínicos hará que el número de pacientes con enfermedades verdaderamente intratables pueda seguir disminuyendo.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1 Provan D, Semple JW. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *www.thelancet.com* Vol 76 Month February, 2022.

2 Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune 2023. <https://www.gepti.es/publicacion/guias-e-informacion-de-interes>.

3 Ghanima W, Gernsheimer T and Kuter David J. How I treat primary ITP in adult patients who are unresponsive to or dependent on corticosteroid treatment. *Blood* 20 mayo 2021 Volume 137, number 20

4 Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel

JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*. 2019 Jun;104(6):1112-23. PMID: 31073079.

5 Rodeghiero F. IPT and thrombosis: an intriguing association. *Blood Adv* 2017 Nov 14; 1(24):2280. PMID:29296876.

6 Bussel JB, Cooper N, Lawrence T, Michel M, Vander Haar E, Wang K, et al. Romiplostim use in pregnant women with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*.2023 Jan;98(1):31-40. PMID: 36156812.

7. Boccia R, Cooper N, Ghanima W, Boxer MA, Hill QA, Sholzberg M, et al.; FIT Clinical Trial Investigators. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2020 Sep;190(6):933-8. PMID: 33439486.

8 Cooper N, Altomare I, Thomas MR, Nicolson PLR, Watson SP, Markovtsov V, et al. Assessment of thrombotic risk during long-term treatment of immune thrombocytopenia with fostamatinib. *Ther Adv Hematol.* 2021 Apr 30;12:20406207211010875. PMID: 33995988.

9 Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al.; RITP study group. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9978):1653-1661.

10 Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood.* 2018 Mar 15;131(11):1172-82. PMID: 29295846.

11 Al-Samkari H, Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. *Platelets.* 2022 Feb 17;33(2):257-64. PMID:33586606.thrombocytopenia. *EBio-Medicine.* 2022 Feb;76:103820. PMID: 35074629.

12 Adam Cuker and Cindy E. Neunert. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *BLOOD*, 22 SEPTEMBER 2016 x VOLUME 128, NUMBER 12 1547.



## NEUTROPENIA CRÓNICA INMUNE

Dra. Yolanda Martínez Díez  
 Servicio de Hematología  
 Hospital U. Sureste. Madrid

### INTRODUCCIÓN

La neutropenia (NP) es la disminución del recuento absoluto de neutrófilos por debajo de los límites de normalidad (<1500/mm<sup>3</sup> en adultos). Presenta un curso y etiología muy diversa; ya que puede ser aguda, transitoria o crónica (>3 meses), adquirida o congénita, benigna o premaligna, etc.<sup>(1,2)</sup> En este trabajo, nos centraremos en las neutropenias adquiridas en la población adulta, en su diagnóstico diferencial y sus opciones terapéuticas<sup>(1)</sup>.

La prevalencia de las neutropenias crónicas se estima en un 0.12-1.4%, aunque la incidencia concreta de la neutropenia crónica inmune es desconocida<sup>(3)</sup>. Parece haber un ligero predominio del género femenino, así como variaciones en los distintos grupos étnicos (p.e: la neutropenia congénita asociada Duffy nulo)<sup>(1,4)</sup>.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Clasificaremos las NP en agudas y crónicas; y posteriormente, dividiremos las NP crónicas en primarias o secundarias según su etiología (Tabla 1).

**Tabla 1: Diagnóstico diferencial del paciente con neutropenia**

<b>Neutropenia aguda</b>	
Neutropenia farmacológica: QT vs no QT	
Neutropenia infecciosa: Influenza, VHH-6, enterovirus, parv. B19, VHC, VHB, EBV, CMV, HIV	
<b>Neutropenia crónica</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Congénitas (&gt;niños)</b> </li> </ul>	
Neutropenia aislada	Neutropenia congénita severa Neutropenia cíclica
Asociada a otras manifestaciones o síndromes	Neutropenia asociada a fenotipo Duffy nulo (ADAN) Síndrome Shwachman-Diamond, ALPS, ICV, Enf. Telómeros, Sd WHIM, Sd Chediak-Higashi, Sd. Wiskott-Aldrich, disgénesis reticular, Enf. Gaucher tipo I, disqueratosis congénita, Anemia Fanconi...
<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Adquiridas (&gt;adultos)</b> </li> </ul>	
Primaria o Idiopática	Mediada por Ac Neutropenia autoinmune Neutropenia aloinmune
	No mediada por Ac Neutropenia crónica idiopática (NCI)/ Neutropenia idiopática de significado incierto (ICUS) - Asociada a enfermedades autoinmunes: AR y Sd felty, LES, Sd Sjögren, EII, etc.
Secundaria	- Asociada a enfermedades hematológicas: LLGG, LLC, MW, LH - Asociada a tumores sólidos: Timoma - Asociada a inmunodeficiencias: ICV, APLS - Otros: Hiperesplenismo, deficiencia nutricional (B12, fólico, cobre...), farmacológica

Dentro de las NP crónicas adquiridas, encontramos la neutropenia autoinmune (NAI) como etiología primaria. Clásicamente, esta entidad es habitual en población pediátrica, con positividad para anticuerpos (Ac) contra aloantígenos

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



específicos de neutrófilos humanos (HNA), altas tasas de remisión espontánea y sin complicaciones infecciosas ni transformaciones leucémicas<sup>(5,6)</sup>. Mientras, en adultos, la positividad de Ac HNA es menos patognomónica, ya que parece haber otros mecanismos inmunes asociados, no tan bien definidos<sup>(3,7,8)</sup>. Presenta un curso crónico, sin grandes complicaciones infecciosas. Y en otro grupo, tenemos la neutropenia crónica idiopática (NCI), que es un diagnóstico de exclusión y se solapa en gran medida con la NAI<sup>(2,9)</sup>. Dado que el valor de los test de detección de Ac HNA es menos determinante por sus bajas tasas de sensibilidad y especificidad, el diagnóstico entre NCI y NAI puede variar en función del tiempo y de la persistencia del hematólogo en demostrar los Ac HNA<sup>(1,3)</sup>.

En adultos, es más habitual la neutropenia autoinmune secundaria, muchas veces asociada a otras enfermedades autoinmunes, neoplasias o fármacos; como figuran en la Tabla 1<sup>(5,6)</sup>. Respecto a este grupo de NP secundarias, únicamente recordaremos las relacionadas con enfermedades hematológicas clonales, en las que destaca la leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG). Suele presentarse con neutropenias severas e infecciones recurrentes, esplenomegalia y otras enfermedades autoinmunes asociadas<sup>(6)</sup>. La patogénesis de la neutropenia es multifactorial, combinando mecanismos humorales (se han identificado Ac HNA y complejos inmunes circulantes en algunos casos) y citotóxicos, el secuestro esplénico y la infiltración medular<sup>(3)</sup>. La NAI también aparece en otros síndromes linfoproliferativos, como LLC o MW, o LH, donde se puede detectar aislada o con otras citopenias. Debemos recordar que la NAI puede ocurrir tanto en fases activas de la enfermedad como en periodos de remisión: no es sinónimo de recaída<sup>(3)</sup>.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Como el diagnóstico diferencial de la neutropenia crónica es amplio, debemos ser metódicos en el algoritmo diagnóstico. En el estudio inicial de un paciente con NP, debemos remarcar la importancia de una exhaustiva y detallada historia clínica, ya que aporta gran información para dirigir las pruebas complementarias (Figura 1)<sup>(1)</sup>. Con sólo la anamnesis, podremos sospechar algunas entidades, p.e: patrones concretos y repetidos de infecciones recurrentes pueden indicar la presencia de la neutropenia cíclica (NP periódica cada 3 semanas).

El primer pool de pruebas complementarias a solicitar, serían: Hemograma, frotis de sangre periférica (SP),

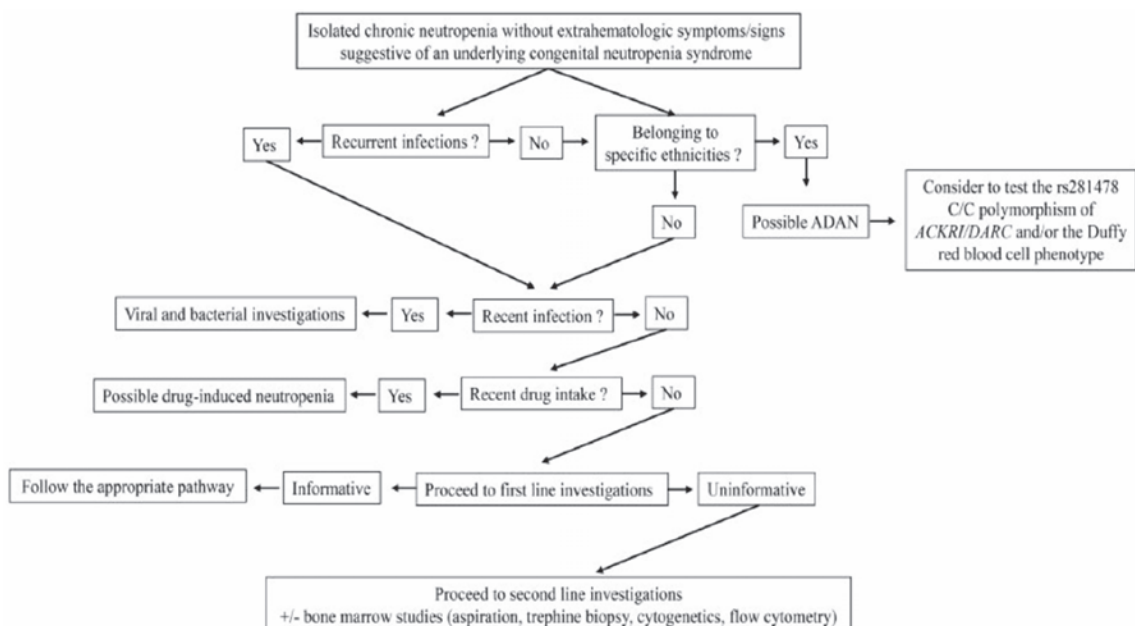


Figura 1: Algoritmo diagnóstico propuesto por Fioleda et al. en las guías europeas 2023<sup>(1)</sup>.



bioquímica básica, cuantificación de Igs, PCR, perfil férrico, B12 y ácido fólico, inmunofenotipo SP, serologías (VHB, VHC, VIH, VEB, CMV y parvovirus), hormonas tiroideas, Ac HNA y autoinmunidad: ANAs, anti-DNAs, Ac antitiroideos (anti-TG y anti-TPO), antifosfolípidos y anticardiolipina, factor reumatoide y ENA.

En un segundo tiempo, en ausencia de causa aclarada, se podría incluir: hemogramas a familiares de primer grado, hemogramas bisemanales durante 6 semanas, ceruloplasmina, Ac anti gliadina IgA/IgG, amilasa, protei-nograma, niveles de complemento e incluso un panel NGS mieloide.

Un tema especialmente controvertido en el diagnóstico es la identificación de los Ac HNA, responsables de otras condiciones clínicas como el TRALI. Su importancia se basa en los estudios realizados en población pediátrica, donde la mayoría tienen especificidad para FcyRIIIb (CD16b). Sin embargo, hay varios antígenos en el sistema HNA, lo que complica su detección<sup>(3,6)</sup>. Hay distintos métodos de detección, que exponemos a continuación:

- Test de aglutinación de granulocitos (GAT): Detecta los Ac IgG unidos a Ag de superficie, mediante su aglu-tinación, como el test de Coombs en AHAI.
- Test de inmunofluorescencia de granulocitos (GIFT): Es el gold estándar y se basa en la incubación de neu-trófilos de donantes, con el suero del paciente, y la posterior detección del Ac unido<sup>(1,3)</sup>. Sin embargo, tiene importantes limitaciones como el desconocimiento de los HNA expresados en los neutrófilos de donantes o la interferencia con aloanticuerpos anti HLA<sup>(3)</sup>.
- Test de inmovilización específica de antígenos de granulocitos por anticuerpos monoclonales (MAIGA): Utiliza varios Ac monoclonales contra distintos epítomos de HNA, lo que permite el reconocimiento de Ac HNA in-dependientemente de los Ac anti HLA<sup>(6)</sup>.

Idealmente se deberían combinar los test GIFT y GAT para optimizar la sensibilidad de detección y utilizar MAIGA para confirmar su especificidad<sup>(3,6)</sup>. Sin embargo, en la práctica clínica habitual se hace únicamente GIFT, por lo su resultado debe ser interpretado con precaución<sup>(1)</sup>

Respecto al papel de la biopsia de médula ósea (BMO), se reflejan 3 claras indicaciones en adultos para su realización<sup>(1)</sup>:

- Sospecha de NAI, con Ac HNA negativos e infecciones recurrentes.
- Neutropenia crónica de causa no aclarada (excepto aquellas leves, aisladas y estables en el tiempo).
- Previo a iniciar tratamiento con G-CSF.

Además, tendrá indicación de repetirse en el tiempo si se produce un descenso significativo de los recuentos o aparición de otras citopenias<sup>(1)</sup>. Los pacientes con NAIs muestran generalmente un médula ósea (MO) normo-celular o incluso con una leve hiperplasia mieloide<sup>(3)</sup>. Con ella se puede identificar el punto de parada en la ma-duración (relevante en las neutropenias congénitas en niños) o aclarar otra causa subyacente que explique la neutropenia<sup>(1,3)</sup>.

Finalmente, es interesante comentar la relevancia de los estudios genéticos en los pacientes adultos con NCI, principalmente para identificar aquellos relacionados con hemopatías malignas. Los estudios de NGS están in-dicados en NP crónicas de causa no aclarada, ya que algunos pacientes NCI pueden esconder marcadores de clonalidad y ser en realidad citopenias clonales de significado incierto (CCUS). Además, se ha demostrado que si asocian la expresión de mutaciones en TP53, IDH1/2 o DTA (DNMT3A, TET2, ASXL1) presentan un mayor riesgo de evolución a neoplasias mieloides, especialmente si obtienen VAFs >10%, por lo que se aconseja man-tener un seguimiento estrecho (>4 veces al año)<sup>(1)</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de las neutropenias crónicas inmunes va a depender del curso clínico de las mismas y de la pa-tología subyacente<sup>(6)</sup>. Por ello, el conteaje absoluto de neutrófilos no es criterio, por sí solo, de iniciar un trata-

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



miento<sup>(3,9)</sup>. Generalmente, el curso clínico de las neutropenias crónicas primarias no requiere la instauración de un tratamiento, a diferencia de las secundarias<sup>(2,3)</sup>.

El G-CSF es el principal tratamiento farmacológico tanto en adultos como en niños; de 1-7 días por semana, en función del curso clínico y los efectos secundarios<sup>(3,9)</sup>. Se puede utilizar de forma profiláctica o a demanda y diversos estudios avalan su efectividad<sup>(10)</sup>. Dolor óseo, malestar o cefalea son los principales efectos secundarios de esta terapia, aunque no suelen aparecer en las distintas series estudiadas<sup>(9)</sup>. Raramente, el G-CSF puede exacerbar las enfermedades autoinmunes subyacentes, así como tampoco incrementa el desarrollo de SMD/LMA (a diferencia de los pacientes con neutropenias severas congénitas)<sup>(3)</sup>. Se han descrito casos de resistencia a G-CSF, en presencia de Ac HNA anti CD117 en algunas series<sup>(3)</sup>.

En caso de sintomatología persistente y falta de respuesta a G-CSF, se deben valorar otras alternativas terapéuticas (inmunosupresión). Sin embargo, el tratamiento dependerá mayoritariamente de la causa subyacente de la neutropenia<sup>(6)</sup>. Por ejemplo en LES o Sjögren se obtienen buenas respuestas a corticoides, pero debido a sus efectos adversos a largo plazo se suelen cambiar con el tiempo a otros inmunosupresores como ciclosporina A.

Por otro lado, el rituximab se ha visto un tratamiento eficaz para ciertas enfermedades autoinmunes, sin embargo, en el seno de las NAIs su utilidad es desconocida y, por tanto, no recomendada<sup>(3,6)</sup>.

## CONCLUSIONES

La NCI es una entidad infrecuente, en la que su diagnóstico resulta complejo y tedioso, en parte por las limitaciones de las pruebas de detección disponibles. Posiblemente con el conocimiento más exhaustivo de los mecanismos fisiopatológicos, se podrían optimizar las técnicas diagnósticas. Por otro lado, el tratamiento es principalmente de soporte, ya que la mayoría de los pacientes presentan un curso clínico benigno, sin grandes complicaciones. Sin embargo, también existe poca literatura que aporte luz a esta entidad, por lo que es importante la colaboración en proyectos multicéntricos que ayuden al estudio de estas patologías (por ejemplo, a nivel europeo existe EuNet-INNOCHRON; <https://www.eunet-innochron.eu/>)<sup>(7)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Fioredda F, Skokowa J, Tamary H, Spanoudakis M, Farruggia P, Almeida A, et al. The European Guidelines on Diagnosis and Management of Neutropenia in Adults and Children: A Consensus Between the European Hematology Association and the EuNet-INNOCHRON COST Action. *HemaSphere*. abril de 2023;7(4):e872.
- 2 Newburger PE. Autoimmune and other acquired neutropenias. *Hematology*. 2 de diciembre de 2016;2016(1):38-42.
- 3 Fioredda F, Dufour C, Höglund P, Papadaki HA, Palmblad J. Autoimmune Neutropenias: Update on Clinical and Biological Features in Children and Adults. *HemaSphere*. enero de 2023;7(1):e814.
- 4 Palmblad J, Siersma V, Lind B, Bjerrum OW, Hasselbalch H, Andersen CL. Age-related prevalence and clinical significance of neutropenia - isolated or combined with other cytopenias: Real world data from 373 820 primary care individuals. *American J Hematol*. mayo de 2020;95(5):521-8.
- 5 Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):208.
- 6 Autrel-Moignet A, Lamy T. Autoimmune neutropenia. *La Presse Médicale*. abril de 2014;43(4):e105-18.
- 7 Papadaki HA, Mavroudi I, Almeida A, Bux J, Cichy J, Dale DC, et al. Congenital and Acquired Chronic Neutropenias: Challenges, Perspectives and Implementation of the EuNet-INNOCHRON Action. *HemaSphere*. junio de 2020;4(3):e406.
- 8 Palmblad J, Nilsson CC, Höglund P, Papadaki HA. How we diagnose and treat neutropenia in adults. *Expert Review of Hematology*. 3 de mayo de 2016;9(5):479-87.
- 9 Dale DC, Bolyard AA. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia. *Current Opinion in Hematology*. enero de 2017;24(1):46-53.
- 10 Dale DC, Bolyard AA, Shannon JA, Connelly JA, Link DC, Bonilla MA, et al. Outcomes for patients with severe chronic neutropenia treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Blood Advances*. 12 de julio de 2022;6(13):3861-9.



## NUEVOS RETOS EN MEDICINA TRANSFUSIONAL

### APLICACIONES DE LA CRIOPRESERVACIÓN DE PLAQUETAS

*Dr. José Díaz Valdés  
Servicio de Hematología  
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid*

El 80% de los pacientes atendidos en los hospitales militares de vanguardia tiene riesgo de muerte por hemorragia exanguinante. La complejidad logística que supone desplegar plaquetas hasta zona de operaciones con el fin de implementar protocolos de transfusión masiva, ha estimulado el interés de la Sanidad Militar Española por formas de preservación alternativas.<sup>(1)</sup>

Desde los años 50 ya se empieza a explorar la criopreservación de plaquetas, qué mecanismos emplear para desarrollarla de manera exitosa y que potenciales daños se podrían producir, tanto en la membrana de las mismas como en el receptor.<sup>(2)</sup>

El Dr. Valery es, probablemente, quien más ha influido en el cambio de mentalidad sobre la conservación de plaquetas. Ya describió en el año 1974 la efectividad hemostática de las plaquetas congeladas. Más tarde, en el año 2005, modificaba su propia solución (el dimetil sulfóxido) en una publicación absolutamente fundamental que continúa siendo la guía principal para que los bancos de sangre congelen plaquetas.<sup>(3)</sup>

La Guía Europea de Componentes Sanguíneos reconoce la viabilidad de las plaquetas congeladas y además nos da una directrices de conservación: si las plaquetas han sido congeladas a  $-80^{\circ}\text{C}$  en un frigorífico eléctrico podemos mantenerlas durante un año y se puede extender esa vida útil si se congelan a  $-150^{\circ}\text{C}$ , siendo necesario un congelador de nitrógeno líquido<sup>(4)</sup>. Existen sin embargo algunos trabajos, como los publicados por el grupo del Dr. Cancelas, que sugieren que tras cinco años de congelación a  $-80^{\circ}\text{C}$  persiste intacta la seguridad transfusional<sup>(5)</sup>.

Un trabajo español, escrito cuatro directores de centros de transfusión regionales, hace un repaso sobre la bibliografía que existe sobre plaquetas convencionales congeladas y frías, analizando las diferencias in vitro que hay entre ellas: por supuesto hay una diferencia morfológica ya que la congelación provoca una pseudopodia y una fragmentación de las plaquetas, provoca un incremento del metabolismo glicolítico, provoca un aumento de la degranulación, provoca un aumento de la secreción de biomodificadores, reduce la agregación plaquetar, reduce la generación de trombina, reduce el tiempo de formación del coágulo, desciende ligeramente la firmeza del coágulo y aumenta las micropartículas derivadas<sup>(6)</sup>.

Existe amplia experiencia de grupos civiles y militares que concluye que las plaquetas criopreservadas son seguras para el paciente y además muestran mayor efectividad en los pacientes con un sangrado que asocia trombocitopenia de consumo ya que el inicio del coágulo se produce de manera precoz con una firmeza aceptable<sup>(7-8)</sup>.

A pesar de las abundantes publicaciones de los últimos años, la Guía Europea de Componentes Sanguíneos no se posiciona sobre las frías. En el artículo antes mencionado se documentan sus cualidades in vitro. Su morfología se esferiza, hay una reducción leve de la degranulación, se reduce la secreción de biomodificadores, se agrega más, genera más trombina, reduce el tiempo de formación del coágulo, la firmeza del coágulo permanece constante y la secreción de micropartículas está aumentada<sup>(6)</sup>.

Desde que el grupo de André Cap en el año 2014 publicó un artículo en el que se decía que las características metabólicas de las plaquetas conservadas a  $4^{\circ}\text{C}$  durante 21 días en estante estático las hacían más efectivas hemostáticamente reduciendo además el riesgo de contaminación bacteriológica (9), se han publicado numerosos ar-

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



títulos que describían la contribución de las plaquetas frías mejorando la elasticidad del coágulo y sus beneficios en cuanto al paciente sangrant<sup>(10-11)</sup>.

En cuanto a comparaciones directas entre distintos tipos de plaquetas, un artículo fundamental es el que publicó el grupo liderado por Perez-Ferrer y Navarro-Suay, en el que se utilizó una muestra de pacientes con trombopenia por procesos hematológicos y oncológicos transfundiendo in vitro plaquetas congeladas y plaquetas convencionales concluyendo que el inicio del coágulo era menor con las plaquetas congeladas y además el tiempo de formación del coágulo también se reducía todo de manera muy significativa<sup>(12)</sup>. Ese estudio nos sirvió de inspiración en el Hospital Central de la Defensa para comparar in vitro por primera vez en la literatura los tres tipos de plaquetas sobre la misma muestra de sangre trombopenizada simulando un consumo por una hemorragia exanguinante. Se analizaron métodos convencionales y test viscoelásticos. Las conclusiones más importantes son que el tiempo hasta el inicio del coágulo era significativamente más corto con las plaquetas congeladas que con respecto a las plaquetas atemperadas y convencionales, que el tiempo de formación del coágulo era inferior de manera significativa en la muestra de plaquetas convencionales con respecto a las congeladas y era inferior en las congeladas con respecto a las atemperadas. Exploramos la elasticidad máxima del coágulo eliminando el factor fibrinógeno y era superior de manera significativa en las plaquetas frías con respecto a las plaquetas congeladas. En el medio militar, pero no solo en él, supondrían una alternativa válida de tratamiento para la baja con hemorragia exanguinante y aportaría ventajas logísticas al incrementar la caducidad de las plaquetas estándar de 7 a 21 días simplifica el procesamiento el transporte y por supuesto la reconstitución<sup>(13)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martin M, Oh J, Currier H, Tai N, Beekley A, Eckert M, et al. An Analysis of In-Hospital Deaths at a Modern Combat Support Hospital. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. abril de 2009;66(4):S51-61.
2. Klein E, Toch R, Farber S, Freeman G, Fiorentino R. Hemostasis in thrombocytopenic bleeding following infusion of stored, frozen platelets. *Blood*. agosto de 1956;11(8):693-9.
3. Valeri CR, Ragno G, Khuri S. Freezing human platelets with 6 percent dimethyl sulfoxide with removal of the supernatant solution before freezing and storage at -80°C without postthaw processing. *Transfusion (Paris)*. diciembre de 2005;45(12):1890-8.
4. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components: Council of Europe. Available from <https://www.edqm.eu/en/blood-guide> ( March 17th, 2021).
5. Hegde S, Akbar H, Zheng Y, Cancelas JA. Towards increasing shelf life and haemostatic potency of stored platelet concentrates: *Curr Opin Hematol*. noviembre de 2018;25(6):500-8.
6. Jimenez-Marco T, Castrillo A, Hierro-Riu F, Vicente V, Rivera J. Frozen and cold-stored platelets: reconsidered platelet products. *Platelets*. 2 de enero de 2022;33(1):27-34.
7. Bohonek M, Kutac D, Landova L, Koranova M, Sladkova E, Staskova E, et al. The use of cryopreserved platelets in the treatment of polytraumatic patients and patients with massive bleeding. *Transfusion (Paris)*. abril de 2019;59(S2):1474-8.
8. Slichter SJ, Dumont LJ, Cancelas JA, Jones M, Gernsheimer TB, Szczepiorkowski ZM, et al. Safety and efficacy of cryopreserved platelets in bleeding patients with thrombocytopenia. *Transfusion (Paris)*. septiembre de 2018;58(9):2129-38.
9. Reddoch KM, Pidcoke HF, Montgomery RK, Fedyk CG, Aden JK, Ramasubramanian AK, et al. Hemostatic Function of Apheresis Platelets Stored at 4°C and 22°C. *Shock*. mayo de 2014;41(Supplement 1):54-61.
10. Apelseth TO, Doyle B, Evans R, George C, Humbrecht C, Klei T, et al. Current transfusion practice and need for new blood products to ensure blood supply for patients with major hemorrhage in Europe. *Transfusion (Paris)* [Internet]. mayo de 2023 [citado 25 de marzo de 2024];63(S3). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.17349>
11. Nash J, Davies A, Saunders CV, George CE, Williams JO, James PE. Quantitative increases of extracellular vesicles in prolonged cold storage of platelets increases the potential to enhance fibrin clot formation. *Transfus Med*. diciembre de 2023;33(6):467-77.
12. Pérez-Ferrer A, Navarro-Suay R, Viejo-Llorente A, Alcaide-Martín MJ, de Vicente-Sánchez J, Butta N, et al. In vitro thromboelastometric evaluation of the efficacy of frozen platelet transfusion. *Thromb Res*. agosto de 2015;136(2):348-53.
13. Diaz-Valdes JR, Navarro-Suay R. Evaluación in vitro de la eficacia de plaquetas convencionales, atemperadas y congeladas. Posible empleo en el medio militar. *Sanid Mil* 2022 78 4 216-228 ISSN 1887-8571.



## TRANSFUSIÓN EN EL PACIENTE MAYOR

*Dra. Regina Herráez García*

*Servicio de Hematología*

*Hospital U. Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid*

La anemia es un hallazgo frecuente en los pacientes mayores, además aumenta con la edad y se asocia a un peor pronóstico vital. Su prevalencia es del 10% en pacientes >65 años, 25% en pacientes >85 años y hasta el 50% en pacientes institucionalizados<sup>(1)</sup>.

En cuanto a su etiología, un tercio de los pacientes presentan déficits nutricionales, principalmente de hierro, muchas veces asociado a pérdidas digestivas, otro tercio presentan anemia inflamatoria o por insuficiencia renal crónica y en el tercio restante no llega a identificarse claramente la causa de la anemia. La anemia de la enfermedad crónica y los síndromes mielodisplásicos son etiologías que tienen predilección por los pacientes mayores<sup>(2)</sup>.

La presencia de anemia, aunque sea moderada, se ha asociado a diferentes resultados negativos como:

- 1. Aumento del riesgo de accidentes por caídas:** según los datos obtenidos de la cohorte del Longitudinal Aging Study Ámsterdam, la probabilidad de presentar caídas recurrentes durante los 3 años del estudio fue significativamente superior en los pacientes que presentaban anemia frente a los que no la presentaban. Los pacientes anémicos tenían menor fuerza muscular y peor capacidad física medida de forma objetiva que los no anémicos. Por lo tanto, la anemia se considera un factor de riesgo tratable para la aparición de caídas y fracturas que están entre las principales causas de discapacidad, ingreso en residencias y mortalidad en ancianos<sup>(3)</sup>.
- 2. Aceleración del declive de las funciones cognitivas:** según los datos obtenidos del Clalit Health Services en Israel durante un período de seguimiento de 10 años de más de 35000 pacientes de edades comprendidas entre 65 y 113 años, el 19,4% fueron diagnosticados de demencia. Los pacientes con demencia tenían una mayor prevalencia de anemia con un hazard ratio de 1,51, cuanto más severa era la anemia mayor era de riesgo de demencia e incluso el tiempo hasta desarrollar demencia era 1,5 años más corto en aquellos con anemia. Los mecanismos que explican esta asociación son complejos y pueden incluir el déficit de oxigenación cerebral, el efecto de la uremia en pacientes con anemia secundaria a insuficiencia renal crónica o a través de mecanismos de estrés oxidativo en el déficit de hierro<sup>(4)</sup>.
- 3. Aumento del riesgo de hospitalización y mortalidad:** en un estudio realizado en Calgary en más de 17000 pacientes, se encontró una asociación entre la existencia de anemia definida como un valor de hemoglobina <11 g/dl y el riesgo de muerte, en la primera hospitalización de cualquier causa y en la primera hospitalización de causa cardiovascular. El menor riesgo de mortalidad se objetivó en hombres con hemoglobina entre 14 y 17 g/dl y en mujeres con hemoglobina entre 13 y 15 g/dl<sup>(5)</sup>.

Además, la edad se asocia de forma significativa a dos situaciones que pueden empeorar de forma significativa la tolerancia a la anemia:

- 1. Cambio en la prevalencia de las comorbilidades:** el efecto nocivo de la anemia se ve potenciado por las múltiples comorbilidades que acompañan a la edad avanzada. En un estudio de más de 27000 pacientes diagnosticados de cáncer, el 47% tenían más de 65 años y la puntuación global de severidad de la comorbilidad según el índice ACE-27 aumentaba al aumentar la edad del paciente. La comorbilidad moderada y severa aumentaba con la edad y la leve disminuía. La presencia de demencia e insuficiencia cardíaca eran las comorbilidades que aumentaban de forma más rápida con la edad<sup>(6)</sup>.

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



**2. Aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular:** la incidencia puede llegar al 74% de los hombres y el 65% de las mujeres por encima de los 85 años de edad<sup>(7)</sup>. Toda esta patología cardiovascular se puede exacerbar en presencia de anemia produciendo un descenso del transporte de oxígeno al músculo cardiaco. En situaciones de anemia, para poder mantener un suministro adecuado de oxígeno al miocardio se produce taquicardia que da lugar a turbulencias en el flujo que pueden desprender fragmentos de placas de ateroma dando lugar a la aparición de isquemia.

Por lo tanto, resulta determinante detectar la anemia en el paciente anciano por todos sus efectos negativos y llegar a un diagnóstico etiológico que nos permita instaurar el tratamiento adecuado. Sin embargo, un número importante de pacientes ancianos con anemia, especialmente los diagnosticados de síndromes mielodisplásicos o sin causa etiológica conocida van a necesitar soporte transfusional.

A la hora de establecer la indicación de transfusión nos basaremos en las diferentes guías disponibles que suelen recomendar umbrales de transfusión restrictivos, pero hay que tener en cuenta que los estudios en los que se basan no suelen considerar a los pacientes ancianos, por lo que acaba haciéndose una extrapolación de lo recomendado a los más jóvenes. Hay autores como J. L. Carson, gran defensor de esquemas de transfusión restrictivos, que reconocen la falta de evidencia en determinados subgrupos de pacientes como los que tienen enfermedad coronaria previa y sangrado digestivo, insuficiencia cardiaca congestiva o los diagnosticados de síndromes mielodisplásicos<sup>(8)</sup>.

Las principales complicaciones de la transfusión en el paciente mayor son:

- 1. Edema pulmonar cardiogénico:** reconocida como la causa más frecuente de mortalidad relacionada con la transfusión. Como factores de riesgo se han descrito la edad avanzada y la existencia de patología previa cardiopulmonar o renal. Resulta fundamental identificar a los pacientes en riesgo de presentar esta complicación usando listados de verificación para su prevención, como el recomendado por la Unidad de Hemovigilancia del Ministerio de Sanidad, con idea de plantear alguna estrategia preventiva como la transfusión de concentrados de hematíes de 1 en 1 en pacientes sin sangrado activo, el uso de diuréticos antes y durante la transfusión e incluso el uso alícuotas<sup>(9)</sup>.
- 2. Aloinmunización:** se trata de una complicación específica de los pacientes con síndromes mielodisplásicos que se correlaciona con el número de concentrados de hematíes administrados y cuya frecuencia de aparición puede disminuir en pacientes tratados con Azacitidina debido a su efecto inmunosupresor, lo que puede crear una tolerancia inmunológica<sup>(10)</sup>. Esta complicación aumenta el riesgo de reacciones hemolíticas retardadas, aumenta la dificultad de encontrar concentrados de hematíes compatibles y esto tiene impacto en aspectos organizativos ya que estos pacientes se suelen transfundir en hospital de día y se pueden producir retrasos en la administración del tratamiento. La recomendación según los Estándares en Hemoterapia del CAT en la revisión de 2022 es respetar al menos el fenotipo Rh Kell en estos pacientes, siempre que sea posible.

En los últimos años van apareciendo más estudios en relación a valorar la eficacia de la transfusión en cuanto a su repercusión en la calidad de vida de los pacientes.

La Guía de Transfusión de 2015 de la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea recoge que en los pacientes con anemia crónica se recomienda incrementar la cifra de hemoglobina aún en ausencia de síndrome anémico, siempre que este aumento produzca una mejoría de la capacidad funcional y la calidad de vida del paciente.

La Guía del Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos de 2020 establece que en los síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo el objetivo terapéutico es corregir las citopenias y reducir la sintomatología, en especial la derivada de la anemia y con ello mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La calidad de vida en relación a la salud es definida por la OMS como el completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de enfermedad. Es una percepción individual y por lo tanto es subjetiva.



A día de hoy no está claramente demostrado que el soporte transfusional mejore la calidad de vida de los pacientes con síndromes mielodisplásicos<sup>(1)</sup>, obteniéndose resultados dispares entre los estudios realizados, haciendo necesario el diseño de nuevos ensayos clínicos para definir mejor la relación entre la anemia, calidad de vida y los resultados funcionales en los pacientes.

La transfusión en el paciente mayor es compleja y requiere un abordaje personalizado, considerando la situación global del paciente, la causa de la anemia y los riesgos y beneficios potenciales de la transfusión.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Beyer I, Compté N, Busuioc A, Cappelle S, Lanoy C, Cytryn E. Anemia and transfusions in geriatric patients: a time for evaluation. *Hematology*. 2010 Apr;15(2):116-21. doi: 10.1179/102453310X12583347010052. PMID: 20423572.
2. Oyedeji CI, Artz AS, Cohen HJ. How I treat anemia in older adults. *Blood*. 2024 Jan 18;143(3):205-213. doi: 10.1182/blood.2022017626. PMID: 36827619; PMCID: PMC10808247.
3. Penninx BW, Pluijm SM, Lips P, Woodman R, Miedema K, Guralnik JM, Deeg DJ. Late-life anemia is associated with increased risk of recurrent falls. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Dec;53(12):2106-11. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.00491.x. PMID: 16398894.
4. Weiss A, Beloosesky Y, Gingold-Belfer R, Leibovici-Weissman Y, Levy Y, Mulla F, Issa N, Boltin D, Koren-Morag N, Meyerovitch J, Sharon E, Schmilovitz-Weiss H. Association of Anemia with Dementia and Cognitive Decline among Community-Dwelling Elderly. *Gerontology*. 2022;68(12):1375-1383. doi: 10.1159/000522500. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35316810; PMCID: PMC9808713.
5. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood*. 2006 May 15;107(10):3841-6. doi: 10.1182/blood-2005-10-4308. Epub 2006 Jan 10. PMID: 16403909.
6. Piccirillo JF, Vlahiotis A, Barrett LB, Flood KL, Spitznagel EL, Steyerberg EW. The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Aug;67(2):124-32. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.01.013. Epub 2008 Mar 28. PMID: 18375141; PMCID: PMC2536650.
7. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, Greenlund K, Daniels S, Nichol G, Tomaselli GF, Arnett DK, Fonarow GC, Ho PM, Lauer MS, Masoudi FA, Robertson RM, Roger V, Schwamm LH, Sorlie P, Yancy CW, Rosamond WD; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010 Feb 2;121(4):586-613. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089546.
8. Carson JL, Brittenham GM. How I treat anemia with red blood cell transfusion and iron. *Blood*. 2023 Aug 31;142(9):777-785. doi: 10.1182/blood.2022018521. PMID: 36315909; PMCID: PMC10485845.
9. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. SETS. 5ª edición. 2015.
10. Ortiz S, Orero MT, Javier K, Villegas C, Luna I, Pérez P, Roig M, López M, Costa S, Carbonell F, Collado R, Ivars D, Linares M. Impact of azacitidine on red blood cell alloimmunisation in myelodysplastic syndrome. *Blood Transfus*. 2017 Sep;15(5):472-477. doi: 10.2450/2016.0012-16. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27416573; PMCID: PMC5589710.
11. Mo A, Poynton M, Wood E, Shortt J, Brunskill SJ, Doree C, Sandercock J, Saadah N, Luk E, Stanworth SJ, McQuilten Z. Do anemia treatments improve quality of life and physical function in patients with myelodysplastic syndromes (MDS)? A systematic review. *Blood Rev*. 2023 Sep;61:101114. doi: 10.1016/j.blre.2023.101114. Epub 2023 Jul 13. PMID: 37479599.

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



## NUEVA ERA EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA

### VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA INMUNOTERAPIA BASADA EN ANTICUERPOS Y LA TERAPIA CELULAR EN LINFOMA NO HODGKIN B

*Dra. Ana García-Noblejas Moya*  
*Servicio de Hematología*  
*Hospital U. de la Princesa. Madrid*

En los últimos años se ha producido un importantísimo avance en el desarrollo de nuevas terapias dirigidas contra los linfomas B, de ahí la importancia de conocer cuáles son los puntos fuertes y débiles de cada una de ellas de cara a seleccionar la más adecuada para cada paciente en las distintas fases de la enfermedad. Dentro de estas terapias destaca la terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CARs), tratamiento diseñado “a medida” para cada paciente y las nuevas inmunoterapias con anticuerpos, tanto monoespecíficos (conjugados o no) como biespecíficos.

Si revisamos las indicaciones actuales de estos nuevos fármacos en el linfoma más frecuente en nuestro medio, el LDCGB, vemos que el único fármaco que ha conseguido indicación en primera línea hasta la fecha es el Polatuzumab vedotin (antiCD79 conjugado) y, en nuestro país, por el momento, no se encuentra financiado dentro del sistema público. A partir de segunda línea sí lo encontramos financiado en combinación con Rituximab y Bendamustina, al igual que el anticuerpo antiCD19 Tafasitamab en combinación con Lenalidomida, y desde hace poco tiempo la terapia CART con Axicabtagen ciloleucel (antiCD19). Pero es a partir de tercera línea donde, además de los fármacos ya mencionados, tenemos disponibles otro CART antiCD19 (Tisagenlecleucel), y en poco tiempo vamos a tener disponibles, anticuerpos biespecíficos (antiCD20-antiCD3), un antiCD19 conjugado (Loncastuximab teserine) y un nuevo CART CD19 (Lisocabtagene maraleucel).

Si revisamos el posicionamiento de estas terapias en el segundo linfoma B más frecuente en nuestro medio, el linfoma folicular, vemos que su desarrollo va más demorado estando únicamente aprobado y financiado en nuestro país a partir de cuarta línea en pacientes POD24 el Axicabtagen ciloleucel (Axicel), aunque, en breve, esperamos también disponer del biespecífico antiCD19-antiCD3 Mosunetuzumab a partir de tercera línea.

Teniendo en cuenta la mencionado previamente, a la hora de hablar de la eficacia y toxicidad de estas nuevas terapias me centraré en los datos que disponemos en LDCGB que es la indicación con más experiencia hasta el momento y con la que mayoritariamente vamos a comenzar nuestra práctica clínica.

El hecho de disponer de distintos fármacos para mismas fases de una enfermedad señala claramente que ninguno es 100% eficaz ni seguro, de ahí la importancia de conocer sus puntos fuertes y sus limitaciones para poder seleccionar el más apropiado en cada caso concreto. Para ello iré analizando una serie de puntos que son los que tendremos que tener en mente y balancear de cara a nuestras decisiones: eficacia, toxicidad, edad del paciente, disponibilidad de la terapia, tiempo hasta disponibilidad, logística y coste.

#### EFICACIA

Representa, en general, junto con la toxicidad uno de los factores de mayor peso a la hora de decidir el tratamiento de nuestros pacientes. Para su evaluación hay que tener en cuenta que no tenemos ensayos aleatorizados entre las distintas terapias y que los criterios de inclusión de los ensayos no han sido los mismos.

En la **Tabla 1** expongo los resultados que se tuvieron con los fármacos que tenemos o vamos a tener próximamente



en 2ª línea. Destacar que en el estudio con Tafasitamab+Lenalidomida no disponemos de datos seleccionados de 2ª línea y aunque la mediana de tratamientos previos era de 2 se incluían pacientes hasta con 3 líneas previas (hay un único paciente con 4 líneas) y los estudios con terapia CART fueron exclusivamente diseñados para 2ª línea aunque incluyendo únicamente pacientes en recaída precoz (<1 año) o refractarios.

**Tabla 1. Eficacia de las nuevas inmunoterapias en 2ª línea**

	N	Líneas	RG/RC (%)	SLP/SG (meses)	Bibliografía
<b>RBendaPola</b>	50	2	74/74	11,5/18,4	Shen LH. Blood Adv 2022
<b>TafaLena</b>	80	2 (1-4)	58/40	11,6/33,5	Duell et al. Haematologica 2021
<b>AxiceL</b>	180	2 (refr + <1año)	83/65	14,7/55% a 48 meses	Westin JR et al. Hematol Oncol 2023
<b>Lisocel</b>	92	2 (refr + <1año)	86/66	14,8/29,5 (refr) NA (<1año)	Nastoupil LJ et al. Hematol Oncol 2023

En la **Tabla 2** muestro los resultados de eficacia conseguidos con las distintas terapias en recaída/refractariedad (cualquier línea). Nuevamente destacar las diferencias en las líneas previas recibidas y las diferencias en el porcentaje de refractarios entre los distintos tratamientos, pacientes claramente de peor pronóstico.

**Tabla 2. Eficacia de las nuevas inmunoterapias en recaída/refractariedad**

	N	Líneas	Refrac	RG/RC (%)	SLP/SG (meses)	Bibliografía
<b>RBendaPola</b>	106	2 (1-7)	76%	44/41	6,6/12,5	Shen LH. Blood Adv 2022
<b>TafaLena</b>	80	2 (1-4)	44%	58/40	11,6/33,5	Duell et al. Haematologica 2021
<b>Loncastuximab</b>	145	3 (2-4)	58%	48/24	4,9/9,9	Caimi PF et al. Lancet Oncol. 2021
<b>Glofitamab</b>	154	3 (2-7)	86%	52/39	4,9/11,5	Dickinson et al. NEJM 2022
<b>Epcoritamab</b>	157	3 (2-11)	83%	63/39	4,4/18,5	Thieblemont et al. J Clin Oncol 2023
<b>AxiceL</b>	101	3 (2-4)	77%	82/58	5,9/25,8	Locke et al. Lancet Oncol 2019
<b>Tisacel</b>	115	3 (1-6)	55%	53/39	2,9/11,1	Schuster et al. Lancet Oncol 2021
<b>Lisocel</b>	269	3 (1-8)	67%	73/53	6,8/21,1	Abramson et al. Lancet 2020

También resulta de interés mencionar que en la experiencia que va comunicándose en vida real las terapias CART reproducen los resultados de los ensayos clínicos (EECC), con la combinación R Bendamustina Polatuzumab los resultados tienden a ser algo inferiores<sup>(3, 4)</sup>, y con Tafasitamab Lenalidomida<sup>(5, 6)</sup> no han conseguido aproximarse a los resultados de los EECC en las series por ahora comunicadas, cierto es que las poblaciones de vida real incluidas no han sido tan seleccionadas como en el estudio; estando el resto de la terapias pendientes de comunicar dichos resultados.

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



## TOXICIDAD

Después de evaluar la eficacia de una terapia es de gran importancia conocer cuáles son los riesgos de la misma en términos de toxicidad. En la Tabla 3 muestro las tablas que resumen los principales efectos secundarios de estas nuevas terapias comunicados en los EECC. En líneas generales podemos hablar de mayores citopenias y neutropenias febriles con la terapia CART y con el esquema Tafasitamab-Lenalidomida. Respecto al síndrome de liberación de citocinas y los eventos neurológicos asociados con los fármacos biespecíficos y la terapia CART destacar la baja incidencia de grados 3-4 (<5%) con los fármacos biespecíficos con presencia de un único evento grado 5 en el EECC con Epcoritamab. Dentro de la terapia CART los porcentajes oscilan en función del fármaco utilizado pero son, en general, superiores a los observados con los biespecíficos. Llama la atención la mortalidad relacionada con el tratamiento que se observó con el esquema R Benda Pola de un 4% (n=6, 2 sepsis, 1 meningoencefalitis herpética, 1 neumonía, 1 edema pulmonar, 1 shock séptico) frente al resto de las inmunoterapias donde posiblemente la combinación de la inmunoterapia con bendamustina, el amplio rango de edad que tenía el ensayo (24-94) y el número de líneas previas (1-7) hayan tenido un importante papel. Con las terapias CART, en los EECC iniciales que les dieron la indicación, se comunica una MRT del 2% con Axicel y Lisocel, siendo de 0 para Tisacel. Importante mencionar que un 24% y 7% de los pacientes incluidos en los EECC con Tisacel y Lisacel, respectivamente, precisaron ingreso en UCI (dato no comunicado con Axicel). También resulta de interés señalar la toxicidad a largo plazo de las terapias CART, con las que se comunica desde un 23 a un 100% de hipogammaglobulinemia, entre un 3 y un 53% de neutropenia prolongada y entre un 8 y 61% de infecciones según las series<sup>(7)</sup>. Falta por disponer de datos de la toxicidad a largo plazo de los anticuerpos biespecíficos donde también es esperable una prolongada hipogammaglobulinemia e infecciones en el contexto.

Tabla 3. Toxicidad de las nuevas inmunoterapias en los EECC

	Neutropenia G ≥3	Trombopenia G ≥3	N. febril	CRS G ≥3	ICANS G ≥3	MRT	
<b>PolaBendaR</b>	32%	20%	10%	--	--	4%	Shen LH. Blood Adv 2022
<b>TafaLena</b>	48%	17%	12%	--	--	0	Duell et al. Haematologica 2021
<b>Loncastuximab</b>	26%	18%	3%	--	--	0	Caimi PF et al. Lancet Oncol. 2021
<b>Glofitamab</b>	27%	8%	3%	4%	3%	0	Dickinson et al. NEJM 2022
<b>Epcoritamab</b>	15%	6%	ND	3%	0,6%	0,6%	Thieblemont et al. J Clin Oncol 2023
<b>Axicel</b>	39%	24%	33%	13%	28%	2%	Locke et al. Lancet Oncol 2019
<b>Tisacel</b>	20%	12%	15%	22%	12%	0	Schuster et al. NEJM 2019
<b>Lisocel</b>	60%	27%	9%	2%	10%	2%	Abramson et al. Lancet 2020

## EDAD

Los nuevos fármacos han sido evaluados dentro de EECC en los que no se ha establecido un límite de edad y, solo las combinaciones con R Bendamustina Polatuzumab y Tafasitamab Lenalidomida seleccionaban un grupo de pacientes más añosos por no ser candidatos a altas dosis de QT, TASPE o haberlo recibido antes. De esta manera las medianas de edad en los EECC de estas combinaciones alcanzan o superan los 70 años, mientras que con Loncas-



tuximab, Glofitamab o Epcoritamab se encuentran en torno a los 65 años con rangos superiores que llegan a los 90 años. Con las terapias CART, pese a no existir restricción por edad en los EECC, las medianas oscilan entre los 56 y los 63 años, sin encontrar pacientes mayores de 80 años incluidos (Tabla 4). Cierto es que la experiencia en vida real con la terapia CART sí ha incluido ya pacientes de mayor edad observando incluso una mejor respuesta global en los pacientes  $\geq 65$  años, posiblemente más seleccionados<sup>(6)</sup>.

**Tabla 4. Edad de las nuevas inmunoterapias en los EECC**

	N	Edad	Inclusión	
<b>R Benda Pola</b>	106	<b>70</b> (24-94)	>18 no candidatos a TPH o ya recibido TASPE	Shen LH. Blood Adv 2022
<b>Tafa Lena</b>	80	<b>72</b> (62-76)	>18 no candidatos a altas dosis QT	Duell et al. Haematologica 2021
<b>Loncastuximab</b>	145	<b>66</b> (56-71)	>18	Caimi PF et al. Lancet Oncol. 2021
<b>Glofitamab</b>	154	<b>66</b> (21-90)	>18	Dickinson et al. NEJM 2022
<b>Epcoritamab</b>	157	<b>64</b> (20-83)	>18	Thieblemont et al. J Clin Oncol 2023
<b>AxiceL</b>	101	<b>58</b> (23-76)	>18	Locke et al. Lancet Oncol 2019
<b>Tisacel</b>	115	<b>56</b> (46-64)	>18	Schuster et al. Lancet Oncol 2021
<b>Lisocel</b>	269	<b>63</b> (54-70)	>18	Abramson et al. Lancet 2020

## DISPONIBILIDAD

Hoy en día, a la hora de elegir un tratamiento, es necesario conocer cuál es la disponibilidad del mismo. De hecho, un mismo fármaco puede que podamos tenerlo disponible en una línea en concreto y no en otra. Por ello, una vez que nuestro paciente recae, es importante visualizar cuales son las opciones terapéuticas realmente disponibles y financiadas. Para conocer el estado de financiación de los fármacos puede consultarse BIFIMED (disponible en <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>). Así en estos momentos en segunda línea tenemos aprobadas y financiadas las combinaciones R Bendamustina Polatuzumab, Tafasitamab Lenalidomida y, desde hace poco tiempo la terapia CART con AxiceL en pacientes con recaídas precoces o refractarios. Y en tercera línea realmente en estos momentos solo tenemos acceso a estos mismos fármacos pero es de esperar que en los próximos meses se incorpore el Loncastuximab y los biespecíficos Glofitamab y Epcoritamab ya aprobados por la EMA y la FDA.

## TIEMPO HASTA DISPONIBILIDAD

Además de evaluar la disponibilidad que tenemos a los medicamentos es importante conocer el tiempo real de acceso a los mismos ya que, en ocasiones, la enfermedad no nos permite demoras en el inicio del tratamiento. En la actualidad las combinaciones con R Bendamustina Polatuzumab y Tafasitamab Lenalidomida pueden iniciarse de manera inmediata ya que son fármacos financiados por nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS) y disponibles en nuestras farmacias hospitalarias. Por el momento Loncastuximab, Glofitamab y Epcoritamab no se encuentran finan-

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



ciados pero podríamos acceder a ellos mediante usos compasivos cuyo tiempo de valoración y su aceptación o no, dependen de la farmacia hospitalaria de cada hospital. Las terapias CART fuera de los EECC son difícilmente accesibles fuera de las indicaciones formales financiadas por el SNS y, aún en este caso, al ser individualizadas para cada paciente no son tratamientos inmediatos. En el último informe de seguimiento del 2022 sobre el abordaje de las terapias avanzadas se reporta una mediana desde la solicitud a la infusión de 57 días<sup>(9)</sup>.

## LOGÍSTICA

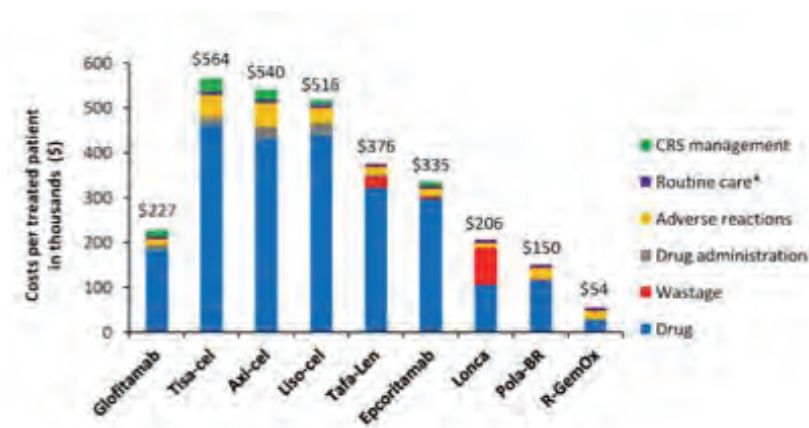
Dentro de los nuevos fármacos podríamos agruparlos según la logística que precisan en 3 grupos:

- los esquemas con inmunoterapia “clásica”: R Bendamustina Polatuzumab, Tafasitamab Lenalidomida, Loncastuximab. Son tratamientos que están o van a estar disponibles en nuestras farmacias hospitalarias y podrán administrarse en Hospital de Día de manera ambulatoria sin precisar cambios de centro. R Bendamustina Polatuzumab se administra hasta un máximo de 6 ciclos pero los tratamientos con Tafasitamab Lenalidomida y Loncastuximab son hasta progresión.
- los tratamientos con fármacos biespecíficos: serán fármacos disponibles en farmacia hospitalaria que habrá que administrar con estrecha vigilancia, especialmente durante las primeras dosis, estableciendo protocolos de actuación para el manejo de las toxicidades específicas o derivando a otros centros si no fuera posible implementarlos. Se trata de tratamientos prolongados, algunos hasta progresión.
- las terapias con células CAR T solo pueden ser administradas en centros especializados, precisan extracción previa de células para la construcción del fármaco por lo que pueden surgir problemas a la hora de su fabricación (1.6% según el informe del 2022 de nuestro SNS)<sup>(9)</sup>. En muchas ocasiones precisa de un “tratamiento puente” en la espera de la producción del fármaco y, una vez se obtiene precisa ingreso para su infusión y el control de las toxicidades tempranas. Se trata de un tratamiento finito.

## COSTE

El coste en sí, dentro del marco de nuestro sistema de salud, no debe dirigir nuestras decisiones terapéuticas salvo que nos encontráramos en igualdad de condiciones en el resto de los puntos, pero, a mi entender, sí que es importante ser conocedor del mismo. Como la mayoría de los fármacos todavía no están aprobados todavía en nuestro país es complicado hacer en estos momentos una estimación del mismo. Por ello, para hacernos una idea general, presento en la Figura 1 los datos comunicados en el pasado congreso americano de lo que supone el tratamiento a 3 años de estas terapias en EEUU<sup>(10)</sup>.

Figura 1. Coste estimado a 3 años de las nuevas inmunoterapias en los EEUU





## CONCLUSIONES

El disponer de nuevas opciones terapéuticas nos ofrece en la actualidad la posibilidad de tratar a un mayor número de pacientes, pero es importante conocer las ventajas y desventajas de cada uno de estos tratamientos de cara a seleccionar el más adecuado para cada paciente en su contexto clínico y estado de la enfermedad. Si optamos por una terapia muy eficaz pero logísticamente complicada en situaciones de enfermedad avanzada y rápidamente progresiva puede que no llegue a poder recibirla. Por el contrario si elegimos una opción logísticamente sencilla sin tener en cuenta otras variables puede que no seamos suficientemente eficaces y hayamos perdido la opción de ser curativos. De ahí que, en estos momentos que se abre ante nosotros un abanico de opciones terapéuticas, mayoritariamente concentradas en mismos momentos de la enfermedad, sea imprescindible realizar una valoración del conjunto del paciente, su situación clínica y el estado de cada terapia para poder obtener el máximo beneficio de estos nuevos fármacos de coste, en ningún caso, despreciable.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nastoupil LJ, Jain MJ, Feng L et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 20;38(27):3119-3128
2. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med*. 2022 Oct;28(10):2145-2154
3. Vodicka P, Benesova K, Janikova A, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in the real world. *Eur J Haematol*. 2022 Aug;109(2):162-165.
4. Segman Y, Ribakovsky E, Avigdor A et al. Outcome of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients treated with polatuzumab vedotin-based therapy: real-life experience. *Leuk Lymphoma*. 2021 Jan;62(1):118-124.
5. David A Qualls DA, Lambert N, Caimi PF et al. Tafasitamab and lenalidomide in large B-cell lymphoma: real-world outcomes in a multicenter retrospective study. *Blood* 2023 Dec 28;142(26):2327-2331
6. Ruckdeschel A, Sabrina K, Topp MS et al. Tafasitamab and Lenalidomide in Relapsed/Refractory B-Cell Lymphoma: A Multicenter Retrospective Real-World-Study of Patients from Germany and Austria. *Blood* (2023) 142 (Supplement 1): 1771.
7. Chakraborty R, Hill BT, Majeed A, Majhail NS et al. Late Effects after Chimeric Antigen Receptor T cell Therapy for Lymphoid Malignancies. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2021Mar;27(3):222-229.
8. Jacobson CA, Locke FL, Ma L. Real-World Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States. *Transplant Cell Ther*. 2022 Sep;28(9):581.e1-581.e8.
9. <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/home.htm>
10. Mahmoudjafari Z, Li J, Bercaw E et al. Introduction of Glofitamab for the Treatment of Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) after  $\geq 2$  Lines of Systemic Therapy Results in Cost Savings to the Healthcare System Based on a United States Budget Impact Analysis. *Blood* (2023) 142 (Supplement 1): 7246

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



## CÓMO LA INMUNOTERAPIA ESTÁ CAMBIANDO EL PARADIGMA DE TRATAMIENTO EN EL LINFOMA DE HODGKIN

*Dra. Belén Navarro Matilla  
Servicio de Hematología  
Hospital U. Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid*

El Linfoma de Hodgkin (LH) es una enfermedad oncológica poco frecuente que supone tan solo el 0.5% de los tumores diagnosticados anualmente a nivel mundial.

El pronóstico de este linfoma, que en general es bueno, ha ido mejorando progresivamente en las últimas décadas. Actualmente, los tratamientos estándar de poliquimioterapia +/- radioterapia guiados por PET consiguen supervivencia global (SG) a 5 años del 90%. Sin embargo, todavía hay margen de mejora que debe ir encaminada tanto a lograr mejores resultados, como a disminuir las toxicidades derivadas de los tratamientos. Estos objetivos se están alcanzando con la aparición de la inmunoterapia en los esquemas de tratamiento del LH.

La inmunoterapia aplicable al LH se basa fundamentalmente en el Brentuximab Vedotina (Bv) y los inhibidores de Checkpoint (CPI).

El Bv es un anticuerpo conjugado formado por un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD30 unido de forma covalente al agente antimicrotúbulos monometil auristatina E. Las indicaciones actuales del fármaco en nuestro país para LH son: en 1ª línea en estadio III y IV asociado a AVD (indicación no financiada), en mantenimiento tras trasplante de pacientes de alto riesgo y en R/R tras trasplante autólogo o después de, al menos, dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica.

Los CPI son anticuerpos monoclonales frente a PD-1 y disponemos en la actualidad de dos fármacos: Nivolumab (N) y Pembrolizumab (P). La indicación actual de los mismos en el LH es únicamente en pacientes R/R que hayan recibido previamente trasplante y tratamiento con Bv.

Pese a estas limitaciones en el uso de estos medicamentos, la realidad es que dentro de ensayos clínicos (EC) se están utilizando tanto en primera línea (estadios iniciales y avanzados) como en R/R, y con multitud de combinaciones posibles, bien entre ellos o con distintas poliquimioterapias.

### LH ESTADIO INICIAL FAVORABLE SIN MASA BULKY

JS. Abranson et al<sup>(4)</sup> firman 2 ensayos clínicos (EC) con pocos pacientes cada uno de ellos, uno asociando Bv con AVD y otro asociando Bv con AD (sin bloemicina ni vinblastina). En ambos trabajos los resultados son excelentes con RC cercanas al 100% y SLP > 90% pero en el caso de Bv-AVD con una toxicidad (hematológica y de neuropatía periférica) inaceptable para esta población de pacientes.

### LH ESTADIO INICIAL DESFAVORABLE

El estudio NIVALH<sup>(5)</sup>, un fase II del grupo alemán, incluye 109 pacientes, entre 18 y 65 años, en estadio localizado desfavorable. Se randomizan a recibir un tratamiento concomitante con N-AVD x 4 + RT o bien un tratamiento secuencial donde los pacientes inicialmente reciben N en monoterapia x 4 seguido de N-AVD x 2 + AVD x 2 + RT. Un dato muy interesante del estudio es que los pacientes alcanzan RC muy tempranas, el 51% en la rama secuencial la alcanza tras los 4 N iniciales y un 87% lo hacen tras 2 ciclos N-AVD en la rama concomitante. Las RC son superiores al 90% en ambas ramas y con un seguimiento de 41 meses, la PFS es de 100% y 98% en concomitantes y secuencial respectivamente y la SG del 100% en ambas ramas. La conclusión del estudio es que ambas estrategias son factibles, extraordinariamente eficaces y con un perfil de toxicidad favorable.



## LH ESTADIOS AVANZADOS

El estudio ECHELON-1<sup>(6)</sup> fue el responsable de alcanzar la indicación de Bv en asociación con AVD en este grupo de pacientes.

Se trata de un fase III con 1334 pacientes que se randomizan a recibir Bv-AVD o el tratamiento estándar ABVD. Los resultados del estudio están ya muy maduros y con un seguimiento de 6 años existe una clara ventaja para la rama experimental Bv-AVD (PFS: 82.3% Bv-AVD vs 74.5% ABVD y OS: 93.9% Bv-AVD vs 89.4% ABVD). Los pacientes de la rama Bv-AVD tuvieron más neutropenia y neutropenia febril, por lo que el uso de G-CSF es obligatorio. Además tuvieron mayor neuropatía periférica, que fue reversible en la mayoría de los casos. Las tasas de segundas neoplasias fueron similares en ambos brazos.

Recientemente el grupo alemán ha presentado resultados de su estudio HD21<sup>(7)</sup>, un fase III con 1500 pacientes randomizados a recibir eBEACOPP o BrECADD. El número de ciclos en ambas ramas es guiado por el PET2 siendo un total de 4 en pacientes PET2 negativo y de 6 en los PET2 positivo.

BrECADD es una modificación de eBEACOPP eliminando la bleomicina, sustituyendo la vinblastina por Bv, la procarbacin por dacarbacin y la prednisona por un curso corto de dexametasona. El nuevo esquema persigue disminuir la toxicidad del eBEACOPP sin perder su eficacia.

Los resultados a 3 años de seguimiento presentados en el último ASH no solo alcanzan su objetivo de menor toxicidad (fundamentalmente hematológica, gonadal y de segundas neoplasias) sino que mejoran resultados de eficacia con SLP a 3 años del 94.9% para BrECADD vs 92.3% para eBEACOP. La PFS a 3 años del grupo de pacientes de BrECADD con PET2 negativo fue del 97,1%, tasas, según los autores, nunca alcanzadas en un EC con este grupo de pacientes.

Hay varios trabajos con CPI en asociación con AVD en 1ª línea de LH avanzado:

PB Allen et al<sup>(8)</sup>, publicaron en 2022 un pequeño estudio con un grupo de 30 pacientes a los que se les administraba Pembrolizumab en monoterapia x 3 ciclos seguido de AVD. Las respuestas fueron muy tempranas (37% de los pacientes estaban en RC tras los 3 primeros ciclos con P) y las RC mantenidas a 22.5 meses fueron del 100%, además los efectos adversos inmunomediados fueron pocos y leves en general.

Otro estudio basado en Pembrolizumab es el Keynote-C11. Se trata de un fase II con 146 pacientes que reciben P x 3 ciclos seguido de 2 AVD tras lo cual, y en función del resultado de un PET3, continúan con AVD o escalan a eBEACPP, para finalizar con 4 ciclos de P de consolidación. Los resultados, aún muy iniciales, parecen prometedores.

Pero probablemente el estudio que mayor interés despierta actualmente sea el EC americano SWOG S1826<sup>(9)</sup>. Se trata de un fase III randomizado con 996 pacientes entre 12 y 83 años (25% menores de 18 años y 10% mayores de 60 años) que compara Bv-AVD con N-AVD. En la pasada reunión de Lugano, con un seguimiento aún corto, de 12 meses, se presentaron resultados de PFS a 12 meses que claramente fueron superiores en la rama de N-AVD (94%) respecto a la de Bv-AVD (86%). Las toxicidades fueron las esperadas en cada rama, polineuropatía en Bv-AVD y efectos inmunomediados en N-AVD. Aunque hubo más citopenias en la rama N-AVD (no era obligado el uso de G-CSF), los pacientes se infectaron menos.

Un subanálisis de este estudio con la población mayor de 60 años (97 pacientes) fue presentado en ASH 2023 con resultados aún más llamativos a favor de N-AVD: PFS 93% vs 64% y OS 95% vs 82%. N-AVD resultó además menos tóxico, con menos discontinuación del tratamiento por toxicidad, y menos infecciones a pesar de mayor neutropenia G3. Con estos datos los autores concluyen que probablemente N-AVD se convertirá en el próximo standard of care para pacientes mayores que toleren tratamiento con antraciclinas.

Existen trabajos que aúnan en el mismo esquema de tratamiento ambas inmunoterapias, Bv y anti PD-1. El EC SGN35-027 con una parte B<sup>(11)</sup> para estadios avanzados y otra parte C<sup>(10)</sup> para iniciales, combina Bv y N con do-

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



xorrubicina y dacarbacina (AN+AD) con resultados de eficacia y tolerabilidad realmente buenos (rama B: 2 yr PFS 88.3% y rama C: 1yr PFS 100%).

## LH RECAÍDO/REFRACTARIO (R/R)

Hasta un 20% de los pacientes con LH son refractarios o recaen tras la primera línea de tratamiento. Su abordaje actual consiste en una QT de rescate seguida de trasplante autólogo (TASPE). El éxito de esta estrategia radica en gran parte en llegar al TASPE en respuesta completa. Las nuevas inmunoterapias bien en monoterapia o en combinación consiguen mejorar el estatus de respuesta pre TASPE de estos pacientes y por tanto el éxito del procedimiento.

Son múltiples los EC que han combinado Bv y CPI con esquemas de rescate como DHAP, ICE, ESHAP, Bendamustina, IGEV o GVD con muy buenos resultados.

En el ASH pasado se presentaron los datos de un estudio multicéntrico retrospectivo<sup>(12)</sup> que comparó 3 grupos de pacientes que llegaban al TASPE tras recibir solo QT, anti PD-L1+/- Bv o Bv en monoterapia. La PFS a 2 años fue claramente superior en los pacientes que habían recibido anti PD-L1 previo a trasplante.

El mantenimiento con Bv post TASPE está aprobado en pacientes de alto riesgo a raíz de los resultados del estudio AETHERA<sup>(13)</sup> que demostró que el mantenimiento con Bv mejoraba tanto la PFS como la OS de estos pacientes. Sin embargo, estudios recientes observan que este beneficio probablemente sólo es tal en aquellos pacientes que no se han expuesto previamente a Bv o CPI.

## LH EN RECAÍDAS POSTERIORES A LA 1ª

El LH R/R tras la primera línea de rescate sigue siendo en la actualidad un desafío terapéutico a pesar de que el pronóstico de estos pacientes ha mejorado significativamente con la llegada de los nuevos fármacos.

Aún peor se presenta el pronóstico de aquellos pacientes que son refractarios o intolerantes a estos nuevos fármacos. La PFS en estos casos está en torno a los 6 meses, aunque la supervivencia con enfermedad estable puede ser mucho mayor.

T. Voorhees et al<sup>(14)</sup> presentaron en el pasado ASH un estudio con 158 pacientes tratados previamente con Bv (25%) y con CPI (37%), un 88% ya refractarios a los mismos. A pesar de ello, fueron retratados con estos mismos fármacos alcanzando RG del 63 y 33% respectivamente y unas RC del 33 y 27%. Estas respuestas fueron de corta duración, pero en algunos casos sirvieron de puente para llevarlos a un trasplante alogénico (29 pacientes) o a un CAR T (24 pacientes) que mejoró notablemente su supervivencia.

Para estos pacientes hay muchos EC en marcha con fármacos dirigidos a nuevas dianas terapéuticas, nuevos CPI como Ipilimumab, Camrelizumab, Fevezelimab, nuevos bi-específicos tipo antiPD-1/antiTIM3 o hipometilantes, que asociados a los ya no tan nuevos Bv y CPI (N y P) en dobletes o incluso en tripletes consiguen respuestas variables que pueden servir para alcanzar una terapia de intensificación más definitiva.

## CONCLUSIONES

Los nuevos tratamientos inmunoterápicos verdaderamente han supuesto una revolución en el tratamiento del LH.

El mejor conocimiento de estos fármacos, el adelanto de su uso a fases anteriores de la enfermedad y el aprovechar la sinergia que presentan entre sí, está permitiendo relegar el uso de algunos quimioterápicos excesivamente tóxicos y alcanzar mejores resultados de eficacia y tolerabilidad.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Vassilakopoulos TP, et al. Incorporating Monoclonal Antibodies into the First-Line Treatment of Classical Hodgkin Lymphoma. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 24;24(17):13187.
2. Stephen M. Ansell. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2022 Nov;97(11):1478-1488.
3. J.Driessen, SH. Tonino, AJ. Moskowitz, MJ e Kersten. How to choose first salvage therapy in Hodgkin lymphoma: traditional chemotherapy vs novel agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021 Dec 10;2021(1):240-246.
4. Abramson JS, Bengston E, Redd R, Barnes JA, et al. Brentuximab vedotin, doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine for nonbulky limited-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2023 Apr 11;7(7):1130-1136.
5. P.J. Bröckelmann, I. Bühnen, J. Meissner et al. Nivolumab and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine in Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the Randomized German Hodgkin Study Group Phase II NIVAHL Trial. *J Clin Oncol* 2023 Feb 20;41(6):1193-1199.
6. DJ. Straus , M. Długosz-Danecka, JM. Connors et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2021 Jun;8(6): e410-e421.
7. P. Borchmann. Et al. Comprehensive Analysis of Treatment Related Morbidity and Progression -Free Survival in the GHSG Phase III HD21 Trial. *Blood* (2023) 142 (Supplement 1): 3057.
8. PB. Allen, H. Savas, AM. Evens et al. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2021 Mar 11;137(10):1318-1326.
9. A. F. Herrera. Nivolumab(N)-Avd Improves Progression-Free Survival Compared to Brentuximab Vedotin(Bv)-Avd In Advanced Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Results Of SWOG S1826.(17 th ICML) *Hematological Oncology.* Vol.41 Suppl. June 2023.
10. JS. Abramson, et al. Brentuximab Vedotin, Nivolumab, Doxorubicin, and Dacarbazine (AN+AD) for Early-Stage Classical Hodgkin Lymphoma (SGN35-027 Part C) *Blood* 142 (2023) 611-614.
11. Hun Ju Lee et al. Brentuximab Vedotin, Nivolumab, Doxorubicin, and Dacarbazine for Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma: Efficacy and Safety Results from the Single Arm Phase 2 Study. *Blood* 142 (2023) 608-611.
12. Sanjal H. et al. PD-1 Blockade before Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: Results from a Multicenter Cohort. *Blood* 142 (2023) 182-184.
13. CH. Moskowitz, J. Walewski A. Nademanee et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood.* 2018 Dec 20;132(25):2639-2642.
14. Timothy Voorhees, et al. Outcomes in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma Refractory or Intolerant to Brentuximab Vedotin and Anti-PD-1 Therapy: Real World Analysis from 14 U.S. Academic Centers. *Blood* (2023) 142 (Supplement 1): 3061.

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



## OTRA VISIÓN PARA LA HEMOSTASIA

### INCIDENCIA DE EVENTOS TROMBOHEMORRÁGICOS EN PACIENTES TRATADOS CON ANTICOAGULANTES DIRECTOS, BAJO SEGUIMIENTO ESTRUCTURADO EN HEMATOLOGÍA

*Dra. Rosa Vidal Laso  
Servicio de Hematología  
Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid*

#### INTRODUCCIÓN

Desde su introducción en el mercado estadounidense en 2010, los inhibidores directos del Factor Xa y Factor IIa, comúnmente conocidos como anticoagulantes orales directos (ACODs), han tenido un uso creciente reemplazando progresivamente a los antagonistas de la vitamina K (AVK), en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular (FANV; todos ellos) y en el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV), además de otras indicaciones cada vez más amplias aumentando la complejidad de los pacientes. Actualmente, en España, hay más de 1 millón de personas anticoaguladas, de las cuales según datos de IQVIA del 2023 > 60% son usuarias de ACODs.

Los ensayos pivotaes, tanto en FA<sup>(1)</sup> como en TEV<sup>(2)</sup>, han demostrado que los ACODs son al menos tan eficaces como los AVKs en la prevención del ictus isquémico y tratamiento de la TEV, y presentan un riesgo similar o menor de complicaciones hemorrágicas mayores, principalmente a expensas de reducción de la hemorragia intracraneal (HIC), así como una reducción modesta pero significativa de la mortalidad global a expensas de la reducción de sangrados fatales. Sin embargo, se ha observado con la mayoría de los ACODs un aumento de los sangrados digestivos. Los estudios en vida real muestran resultados algo heterogéneos pero, en general, consistentes con los ensayos clínicos, corroborando el mayor riesgo de sangrado gastro-intestinal con los ACODs a excepción del apixabán, que muestra un perfil de seguridad más favorable frente al AVK en este tipo de sangrado. La problemática del sangrado digestivo es abordada de forma muy completa en el documento de consenso de la Sociedad Española de Patología Digestiva y de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia sobre hemorragia digestiva masiva no varicosa y anticoagulantes orales de acción directa<sup>(3)</sup>.

En base a la amplia evidencia de eficacia y seguridad en las principales indicaciones de uso, la AEMPS ha publicado recientemente un informe de posicionamiento terapéutico (IPT) avalando el uso de los ACODs en TEV y ha actualizado el de FA<sup>(4,5)</sup>, que añade información y recomendaciones de uso en situaciones clínicas que no habían sido contempladas en IPTs previos (cardioversión o ablación con catéter y en pacientes con FA y enfermedad coronaria).

Estos fármacos, cada vez más extendidos, han cambiado y simplificado radicalmente tanto el enfoque terapéutico como el manejo de los pacientes anticoagulados, generando un debate sobre cómo y por quién debe realizarse el seguimiento de estos pacientes.

#### RECOMENDACIONES DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y ORGANISMOS INTERNACIONALES SOBRE EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ACODS

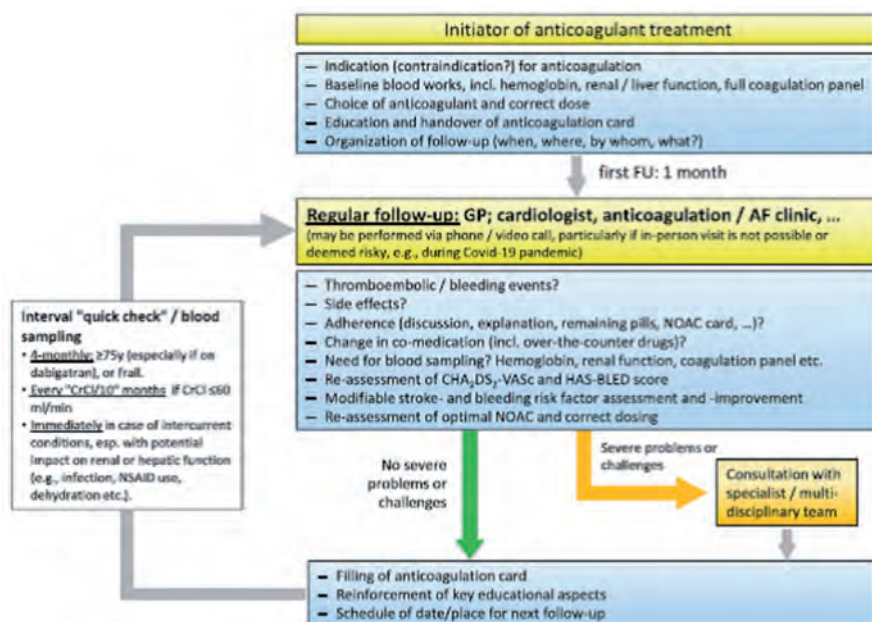
A pesar de su facilidad de uso, los ACODs, al igual que los AVK, se consideran medicamentos de alto riesgo, con una incidencia de eventos trombo-hemorrágicos significativa. Su eficacia clínica puede verse afectada por factores como la adherencia de los pacientes, las barreras para la obtención de los medicamentos, la prescripción



que se desvía de los regímenes de dosificación aprobados en ficha técnica, interacciones medicamentosas potenciales, las hemorragias que conducen a la interrupción del tratamiento, características de los pacientes (edad, peso, insuficiencia renal/hepática, cáncer...) y un mal manejo en el periodo periprocedimiento entre otros.

Los anticoagulantes son la causa más común de acontecimientos adversos relacionados con medicamentos (ADE) en diversos entornos sanitarios, siendo muchos de estos prevenibles. En 2019, debido a un creciente número de ADE, principalmente hemorrágicos, relacionados con el uso de ACODs, la *Joint Commission Internacional*, incluyó estos fármacos dentro de su *National Patient Safety Goal (NPSG) program*<sup>(6)</sup>, emitiendo una alerta de seguridad, enumerando aspectos claves para garantizar una buena práctica clínica. Entre estos, destacan la creación de protocolos de dosificación al inicio y mantenimiento del tratamiento, de reversión ante complicación hemorrágica grave, de manejo de la anticoagulación periprocedimiento, haciendo hincapié en la educación y seguimiento del paciente en un contexto de seguridad.

Las directrices internacionales<sup>(7,8)</sup> recomiendan establecer un seguimiento periódico, variable según la complejidad de los pacientes, especialmente en los inicios y los primeros meses del tratamiento, ya que según lo reportado en estudios de vida real, hay un porcentaje importante de errores de dosificación y es problemática la transición entre distintos anticoagulantes. Por otro lado, al comienzo, es crucial la formación del paciente para favorecer una adecuada adherencia y advertir sobre situaciones de alerta, ya que los ADE ocurren con más frecuencia en los primeros meses. En concreto en pacientes con TEV se recomienda un seguimiento especializado en unidades de anticoagulación por el alto riesgo que conllevan estos pacientes<sup>(8)</sup>.



**Figura 1.** Recomendaciones Guías EHRA 2021, sobre la prescripción y seguimiento de los pacientes en tratamiento con ACODs con FA<sup>(7)</sup>.

Los IPTs recientemente publicados recomiendan un *seguimiento clínico continuado de los pacientes, que se realice con frecuencia y por personal entrenado en el manejo del tratamiento anticoagulante*. Enfatiza la importancia de que los centros dispongan de protocolos de actuación para el manejo de las complicaciones hemorrágicas, preparaciones para cirugía y exploraciones invasivas entre otros.

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA

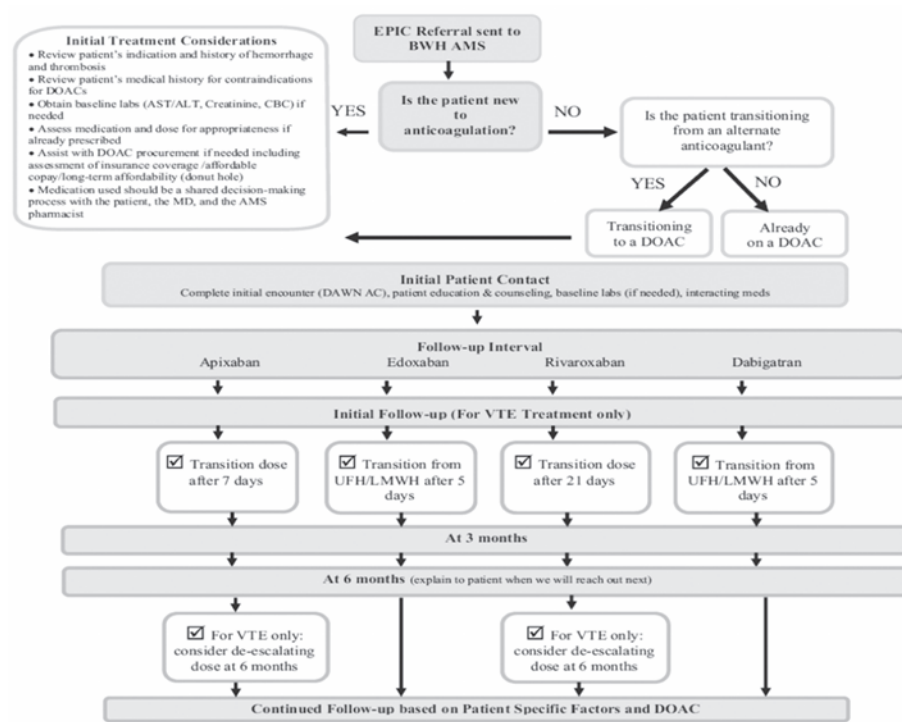


## EXPERIENCIA DE SEGUIMIENTO ESTRUCTURADO EN CONSULTAS ESPECIALIZADAS

● El proyecto **MACACOD (Clinical Application Model for Direct Oral Anticoagulants)**, se inició en 2019 con el objetivo de reducir las complicaciones mayores relacionadas con el uso de ACODs en pacientes con FANV, aplicando un modelo de seguimiento implementado en práctica clínica real, basado en el cumplimiento de las directrices internacionales<sup>(9)</sup>, siguiendo protocolos estrictos de educación del paciente, monitorización de laboratorio, selección de la dosis de ACODs, evaluación de las interacciones farmacológicas y un registro de las complicaciones durante el seguimiento. Este estudio prospectivo, observacional, unicéntrico, incluyó hasta Marzo del 2022, 1259 pacientes no seleccionados en el momento de la prescripción del ACOD en la Unidad de Trombosis y Hemostasia del Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau. El 75% de los pacientes incluidos fueron tratados con edoxabán. Tras una mediana de seguimiento de 13,7 meses se observó una tasa de eventos trombóticos y de hemorragias mayores del 1.28% (95% IC: 0.68–2.19), y 3.65% anual (95% IC: 2.57–5.02) respectivamente y una mortalidad anual del 6.11% (95%IC: 4.68–7.83). Los pacientes >85 años presentaron una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas graves (5,13% anual frente a 1,69% anual en <75 años). El estudio concluye que el modelo de gestión clínica propuesta parece ser una buena manera de reducir las complicaciones mayores.

## ● Modelo de implementación de seguimiento de ACODs en la clínica de anticoagulación del Brigham and Women's Hospital (BWH):

En 2017, este hospital de Boston implementó dentro de su consulta de anticoagulación un plan de gestión de ACODs (Figura 2). Se realizaba una consulta inicial en la primera semana tras el inicio del ACOD,



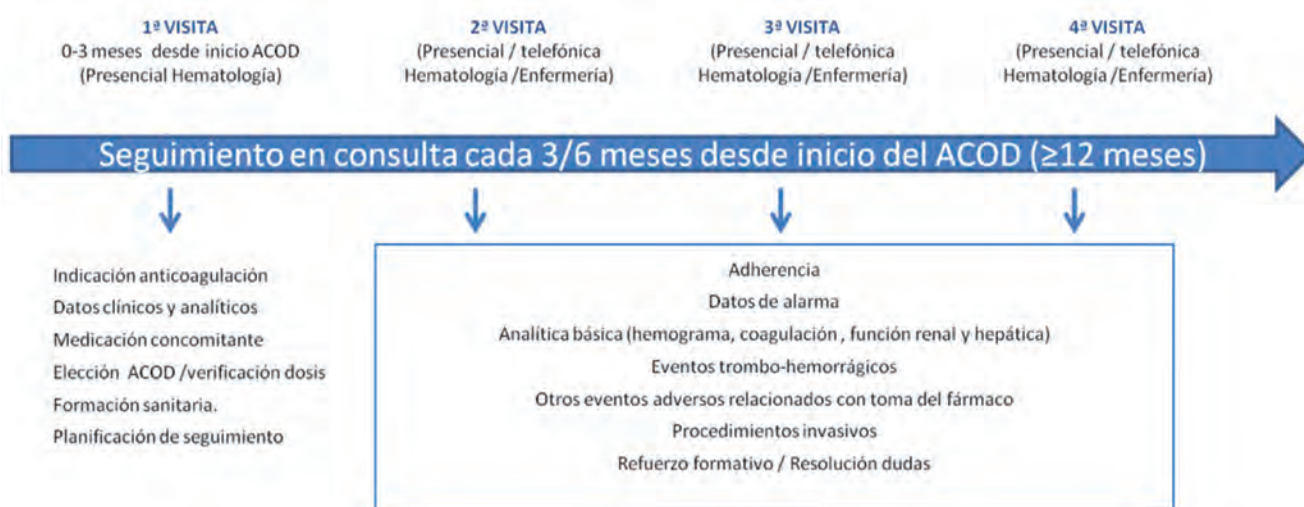
**Figura 2. Plan de seguimiento de ACODs en el servicio de gestión de anticoagulación del Brigham and Women's Hospital (BWH):** ALT, alaninamino transferasa; AST, aspartato aminotransferasa; BWH AMS (servicio de gestión anticoagulación); CBC, recuentos sanguíneos; DOAC, anticoagulante oral directo; LMWH, heparina bajo peso molecular; UFH, heparina no fraccionada; VTE, tromboembolismo venoso; DAWN AC (Software anticoagulación)<sup>(10)</sup>.



a los 3 y 6 meses. Los pacientes con TEV precisaban seguimiento adicional. Posteriormente se estratificaba a los pacientes en 3 grupos de riesgo: bajo, moderado y alto, lo que determinaba una continuidad de seguimiento a los 3, 6 y 12 meses respectivamente. Las visitas de seguimiento se agendaban dentro del *software* de control de anticoagulación y se realizaban telefónicamente mediante entrevistas variables entre 10-15 minutos de duración. A lo largo de 4 años, 1622 pacientes fueron remitidos, dando lugar a 3154 visitas de seguimiento. 212 pacientes precisaron aclaraciones para la toma correcta del fármaco, 171 precisaron ajuste de dosis y se realizaron 603 planes para cirugías/procedimientos<sup>(10)</sup>. Este modelo es un ejemplo de una evolución de las consultas de anticoagulación para optimizar la atención de los pacientes con ACODs, apoyándose en el uso de herramientas digitales, hacia un enfoque de gestión poblacional.

### EXPERIENCIA DELGRUPO MADRILEÑO DE TROMBOSIS

Se llevó a cabo un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, con el objetivo de evaluar la incidencia de eventos trombo-hemorrágicos en pacientes que iniciaban tratamiento con ACOD y eran seguidos en la consulta de anticoagulación de Hematología mediante una planificación estructurada acorde a las recomendaciones sugeridas en las guías EHRA (figura 3).



**Figura 3.** Planificación de seguimiento de pacientes anticoagulados con ACODs desde Hematología.

Se incluyeron pacientes procedentes de 9 hospitales de la Comunidad de Madrid entre mayo de 2017 y mayo de 2019. Se analizaron un total de 339 pacientes [248 (73,2%) FA, 91 (26,8%) TEV], con una mediana de 3 visitas de seguimiento. El 84,1% de los pacientes que iniciaron el ACOD estaban recibiendo previamente otro anticoagulante. El grupo de pacientes con FA presentó 5 (2,0%) eventos tromboembólicos (4 ictus, 1 AIT). Los 4 pacientes con ictus tenían >80 años (83-91); 3 tenían antecedentes de ictus y 2 de cáncer. 21 pacientes (8,46%) desarrollaron eventos hemorrágicos, 5 tuvieron un sangrado mayor (3 digestivos, 1 ginecológico, 1 intracraneal). La mayoría de los sangrados fueron digestivos, siendo sólo 2 de ellos sangrados mayores. El grupo de pacientes con TEV no presentó complicaciones tromboembólicas durante el seguimiento, pero sí 4 sangrados relevantes (4,39%), siendo 1 de ellos un sangrado mayor. En su mayoría fueron digestivos (3/4). Globalmente, el 99% de pacientes refirieron tener adecuada adherencia a ACOD. La incidencia de complicaciones hemorrágicas fue menor que la reportada en los estudios pi-

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



votales. Se concluye, que el programa de seguimiento estructurado es relevante para asegurar el adecuado cumplimiento y podría ayudar en la prevención de complicaciones hemorrágicas.

## CONCLUSIONES

Los ACODs han demostrado eficacia y un mejor perfil de seguridad que los AVKs, sin embargo sigue siendo elevado el número de complicaciones trombo-hemorrágicas. El uso de anticoagulantes es compartido por múltiples especialidades, existiendo un sesgo en la percepción del riesgo de complicaciones mayores. La implicación de las unidades de gestión de anticoagulación, es fundamental para liderar como implementar estrategias de seguimiento, que faciliten el uso de decisiones basadas en la evidencia con un enfoque multidisciplinar. En un futuro cercano el panorama de la terapia anticoagulante se verá ampliado con la llegada de los inhibidores de la vía de vía de contacto y desde estas unidades tendremos que afrontar los nuevos retos que vayan aconteciendo. En un entorno asistencial cada vez más digitalizado, debemos apoyarnos en el uso de herramientas que faciliten el seguimiento de estos pacientes y se integren en la historia clínica garantizando la trazabilidad de las mismas con la finalidad de mejorar la seguridad de los pacientes anticoagulados.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al (2014) Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 383(9921):955–962
2. van Es N, Coppens M, Schulman S et al (2014) Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 124(12):1968–1
3. Carballo F, Albillos A, Llamas P, Orive A, Redondo-Cerezo E, Rodríguez de Santiago E, Crespo J. Consensus document of the Spanish Society of Digestive Diseases and the Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis on massive nonvariceal gastrointestinal bleeding and direct-acting oral anticoagulants. *Rev Esp Enferm Dig.* 2022 Jul;114(7):375–389.
4. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en el tratamiento y prevención secundaria del tromboembolismo venoso (TEV) en adultos. Informe de posicionamiento terapéutico. IPT-229/V1/08022024.
5. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). Informe de posicionamiento terapéutico. IPT-230/V5/08022024.
6. Dager We et al. “Reduce the Likelihood of Patient Harm Associated with the Use of Anticoagulant Therapy”: Commentary from the Anticoagulation Forum on the Updated Joint Commission NPSG.03.05.01 Elements of Performance. *JtComm J Qual Patient Saf.* 2020 Mar;46(3):173–180.
7. Steffel J et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021 Oct 9;23(10):1612–1676
8. Witt DM et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3257–3291
9. Moret C, Acosta-Isaac R, Mojal S, Corrochano M, Jiménez B, Plaza M, et al. (2023) Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation treated with DOACs in a specialized anticoagulation center: Critical appraisal of real-world data. *PLoS ONE* 18(2): e027929
10. Sylvester KW, Ting C, Lewin A, Collins P, Fanikos J, Goldhaber SZ, Connors JM. Expanding anticoagulation management services to include direct oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis.* 2018 Feb;45(2):274–280. doi: 10.1007/s11239-017-1602-1. PMID: 29274044.



## SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO

*Dra. M<sup>a</sup> Teresa Álvarez Román  
Servicio de Hematología  
Hospital U. La Paz. Madrid*

El Síndrome de von Willebrand adquirido, SVWa, es una diátesis hemorrágica adquirida poco frecuente, con características clínicas y de laboratorio similares a la Enfermedad von Willebrand (EVW) congénita<sup>(1)</sup>.

Se describió por primera vez en 1968 en un paciente con lupus eritematoso sistémico (LES). Si bien en 1958, Edward C. Heyde, había descrito un enfermo con sangrado gastrointestinal y valvulopatía aórtica. Treinta años más tarde se vio que el sangrado se debía al déficit de FVW. Actualmente conocemos como Síndrome de Heyde la asociación de estenosis aórtica, sangrado gastrointestinal y niveles bajos de la molécula de von Willebrand.

El SVWa se observa generalmente en pacientes adultos de edad avanzada, más de 60 años, sin historia previa, personal o familiar de sangrado. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son, como en todo trastorno de la hemostasia primaria, las hemorragias cutáneo-mucosas: equimosis, epistaxis, gingivorragias, sangrado gastrointestinal debido generalmente a angiodisplasia o sangrados más graves tras procedimientos invasivos<sup>(1,2)</sup>.

A diferencia de la hemofilia adquirida donde en casi un 50% de los casos no se asocia a ninguna patología, el SVWa generalmente está asociado a otros procesos subyacentes como enfermedades hematológicas, cardiovasculares, inmunes, tumores sólidos, hipotiroidismo y diferentes fármacos (Tabla 1). Las enfermedades hematológicas más frecuentemente asociadas son los síndromes mielo y linfoproliferativos, cursando estos últimos con sangrados más graves. Es muy frecuente detectarlo asociado a gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple (MM) y leucemia linfática crónica. Y aunque con una frecuencia menor se ha asociado a otras hemopatías como son los síndromes mieloproliferativos<sup>(3)</sup>.

**Tabla 1. Enfermedades asociadas. Datos del Registro de ISTH**

Patología asociada	Frecuencia de la asociación
Síndromes linfoproliferativos crónicos	30- 48%
Síndromes mieloproliferativos crónicos	10-20%
Enfermedades autoinmunes, hipotiroidismo	Desconocida
Sistemas de Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO), Dispositivo asistencia ventricular	100%
Tumor de Wilms	4-8%
Cardiopatía congénita, estenosis aórtica	10-70%
Otros: Amiloidosis, pesticidas, EICH, mastocitosis, vacunas, Síndrome de Ehlers-Danlos ...	Desconocida

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



En el año 2020, se publicaba el Registro Internacional de SVWa de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) con datos de 211 pacientes. En él se destacaban como comorbilidades más frecuentes asociadas al SVWa: los desórdenes linfoproliferativos, con una menor incidencia en enfermedad cardiovascular, aunque esto puede que cambie en los próximos años debido a la mayor implantación de dispositivos de asistencia ventricular<sup>(4,5)</sup>.

En esta revisión y dado el foro en el que nos encontramos nos centraremos fundamentalmente al SVWa asociado a enfermedades hematológicas.

Las principales dificultades que se encuentran a la hora de su manejo son la gran heterogeneidad clínica que muchas veces lleva al infra diagnóstico y el difícil abordaje terapéutico ya que no existen recomendaciones claras para su manejo. En este sentido y dado la escasez de datos es necesario el establecimiento de registros que nos permitan conocer la incidencia de la enfermedad y establecer protocolos de manejo de estos pacientes. Aunque, como mencionábamos anteriormente existe un registro dentro de la ISTH, la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia ha creado el suyo propio este mismo año.

El diagnóstico suele realizarse en el contexto de un preoperatorio, como un hallazgo de laboratorio o un sangrado inexplicado asociado generalmente de un procedimiento quirúrgico.

Aunque la EVW congénita y el SVWa son desde el punto de vista de la sintomatología hemorrágica semejantes y para el diagnóstico de ambas entidades se emplean los mismos métodos de laboratorio, difieren en su etiología, fisiopatología y tratamiento.

Existen al menos cuatro mecanismos fisiopatológicos que implican una diferente expresión clínica y fenotípica. En la mayoría de los casos la síntesis del FVW no está alterada y lo que ocurre es un aumento de su aclaramiento del plasma. Teniendo la mayoría de los pacientes características semejantes a las que tienen los pacientes con una EVW tipo 2. Entre los posibles mecanismos se incluyen:

- 1) la presencia autoanticuerpos circulantes dirigidos contra dominios funcionales del FVW o que forman inmunocomplejos que serán eliminados de la circulación por el sistema retículo-endotelial. Este mecanismo se ha descrito en casos asociados con discrasias de células plasmáticas (GMSI y MM), así como en enfermedades autoinmunes como el LES. A diferencia de la hemofilia adquirida la presencia de autoanticuerpos es un mecanismo etiopatogénico infrecuente en el SVWa y se suele asociar a sangrados más graves.
- 2) la adsorción del FVW por las células tumorales, o por las membranas de las plaquetas. En la GMSI, se ha descrito una expresión aberrante de la glicoproteína Ib, principal receptor del FVW, en células plasmáticas tumorales. Por otra parte, en la trombocitemia esencial se produce una adsorción del FVW por las membranas de las plaquetas, existiendo una relación inversa entre el número de plaquetas y la cantidad de multímeros de alto peso molecular en el plasma.
- 3) aumento de proteólisis del FVW en condiciones de elevada fuerza de cizallamiento. Este mecanismo es el responsable del SVWa que ocurre en los pacientes con cardiopatías congénitas, estenosis aórtica y portadores de dispositivos de asistencia ventricular.
- 4) defectos en la síntesis de FVW, muy infrecuente. Se ha descrito en los pacientes con hipotiroidismo grave o que están en tratamiento con ácido valproico. Puede revertirse mediante el tratamiento con tiroxina o la interrupción del ácido valproico.

Estos mecanismos no son específicos de cada enfermedad subyacente, y pueden coexistir varios de ellos en la misma enfermedad. Sin embargo, la enfermedad subyacente va a conferir características específicas y diferente respuesta a los fármacos administrados.

En cuanto al diagnóstico, debemos sospecharlo, como hemos dicho anteriormente en un paciente sin antecedentes personales ni familiares de sangrado y que presenta sangrado mucocutáneo y/o con TTPa alargado. Se



utilizan las mismas pruebas diagnósticas que utilizamos para el diagnóstico de EVW congénita. En la Tabla 2, se pueden ver las diferencias entre el Willebrand congénito y el adquirido.

**Tabla 2. Diferencias entre SVWa y EVW congénita**

Características	SVWa	EVW congénita
Historia personal	Comienzo tardío del sangrado Sin sangrado en procedimientos invasivos previos	Comienzo del sangrado en etapas precoces de la vida
Historia familiar	Negativa	Positiva
Laboratorio	En algún caso presencia de inhibidor	Presente mutación genética
Respuesta al tratamiento	Remisión después del tratamiento de la enfermedad subyacente Respuesta a IGIV (en los casos asociados a GMSI, IgG) Vida media acortada de los concentrados de pdFVWFVIII o DDVAP	Buena recuperación tras la administración de pdFVWFVIII o DDAVP

Aunque, clásicamente se ha utilizado la determinación del propéptido, mediante técnicas de ELISA, para diferenciar el SVWa y la EVW congénita, la técnica no está disponible en la mayoría de los centros por lo que no es muy utilizada.

El objetivo del tratamiento debe ser prevenir y controlar el sangrado agudo. El tratamiento de la enfermedad de base es lo único curativo, si bien no siempre es posible y hay que tener en cuenta que alcanzar una remisión parcial no siempre mejora el fenotipo hemorrágico.

En cuanto al tratamiento, se han utilizado los mismos que para la EVW congénita, pero hay que tener en cuenta la respuesta no es tan predecible y que la semivida plasmática de los agentes utilizados es más corta, por lo que es necesaria una monitorización estrecha fundamentalmente en los procedimientos invasivos<sup>(6)</sup>:

- **DDAVP:** Se administra a una dosis de 0.3 mg/Kg. El registro ISTH informó de una tasa global de éxito con DDAVP de aproximadamente el 30%, siendo más baja en trastornos cardiovasculares (10%) y neoplasias mieloproliferativas (21%), y más alta en trastornos autoinmunes (33%) y linfoproliferativos (44%)<sup>(5)</sup>.
- **Concentrado de pdFVWFVIII (FVIII rico en Willebrand).** Utilizado en casos que no tienen buena respuesta al DDAVP o en casos que tenemos que mantener la hemostasia durante más tiempo. Se ha descrito una respuesta favorable en aproximadamente el 40% de los casos, con dosis que oscilaban entre 30-100 UI/Kg FVW:RCo. Al ser la semivida del FVW infundido más corta que en la EVW hereditaria, las dosis requeridas suelen ser más altas.

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



- *Concentrado de rFVW (FVW recombinante)*: mayor semivida plasmática, no aporte de FVIII, aporta los multímeros de alto peso molecular intactos, podría ser muy útil, aunque hay poca experiencia.
- *Antifibrinolíticos y hemostáticos tópicos*: útiles sobre todo en sangrados mucocutáneos. Las dosis utilizadas son a una dosis de 50-60 mg/kg cada 4-6 horas.
- *Inmunoglobulinas*: Tasa de respuesta del 33% siendo especialmente útiles en casos asociados con GMSI IgG. Incremento de los niveles de FVW suele ser tras a 24-48h de administración, y se puede prolongar su acción hasta 21 días. Diferentes series han mostrado que infusiones profilácticas cada 21 días son capaces de controlar el sangrado gastrointestinal recurrente en pacientes con GMSI IgG<sup>(6)</sup>. Asociando DDAVP o concentrados de FVW si el paciente no ha normalizado aún los niveles de FVW y está sangrando.
- *También se ha utilizado plasmaféresis* fundamentalmente en casos asociados a GMSI de tipo IGM y rFVIIa en casos refractarios a los concentrados de factor o DDVAP.

## CONCLUSIONES

- El SVWa es un trastorno hemorrágico poco frecuente y muy heterogéneo con múltiples etiologías. Aparece en pacientes adultos, generalmente con más de 60 años sin antecedentes personales ni familiares de sangrado.
- Se asocia frecuentemente a enfermedades autoinmunes, tumores sólidos y síndromes mielo o linfoproliferativos.
- En la mayoría de los casos, los síntomas son reversibles y la hemostasia vuelve a la normalidad una vez tratada la enfermedad subyacente.
- Existe infradiagnóstico y pocas guías para su manejo. Por lo que es importante incluir a estos pacientes en registros.
- La mayoría de los casos se deben a un aumento del aclaramiento del FVW simulando una EVW tipo 2.
- Dentro del arsenal terapéutico debemos recordar la utilidad de las IGIV en el SVWa asociado a GMSI IgG.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shetty S, Kasatkar P, Ghosh K. Pathophysiology of acquired von Willebrand disease: a concise review. Eur J Haematol. 2011 Aug;87(2):99-106.
2. Langer AL, Connell NT. Acquired von Willebrand Syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. 2021 Dec;35(6):1103-1116.
3. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. Haematologica. 2020 Aug;105(8):2032-2037.
4. Mehta R, Athar M, Girgis S et al. Acquired Von Willebrand Syndrome (AVWS) in cardiovascular disease: a state-of-the-art review for clinicians. J Thromb Thrombolysis. 2019;48(1):14-26
5. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P et al. Subcommittee on von Willebrand Factor. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. Thromb Haemost. 2000 Aug;84(2):345-9. Erratum in: Thromb Haemost 2000 Oct;84(4):739.
6. Stone ME, Mazzeffi M, Derham J, Korshin A. Current management of von Willebrand disease and von Willebrand syndrome. Curr Opin Anaesthesiol. 2014;27(3):353-358



## ERITROPATOLOGÍA: DE LA PATOGENIA A LA TERAPIA

### DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA PTT. ¿PODEMOS PREDECIR EL RESULTADO DE LA ACTIVIDAD DE ADAMTS13?

*Dr. Jorge Martínez Nieto  
Servicio de Hematología  
Hospital U. Clínico San Carlos. Madrid*

La Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT) es una emergencia hematológica y requiere que se inicie su tratamiento al establecerse la sospecha clínica de la enfermedad, antes de tener la confirmación de su diagnóstico. En la práctica, es complejo establecer la sospecha clínica de PTT porque es una enfermedad muy rara que además comparte sintomatología con otras enfermedades que cursan con un cuadro de microangiopatía trombótica (MAT). Esta charla está enfocada cómo identificar correctamente y de forma temprana los casos de PTT.

#### MATS Y NECESIDAD DE UN DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PRECOZ

Una MAT es un tipo de lesión histológica causada por la oclusión de la microcirculación, que se manifiesta con un cuadro clínico de anemia hemolítica con esquistocitos, trombocitopenia y daño isquémico. A este cuadro se puede llegar por causas muy distintas y a día de hoy existen tratamientos específicos para algunas de esas entidades, por lo que es recomendable realizar un diagnóstico diferencial preciso.

Dentro de las enfermedades que cursan con MAT se encuentra la PTT. Esta entidad está causada por un déficit funcional de una enzima llamada ADAMTS13, cuya función es la de regular el tamaño de los multímeros de Factor Von Willebrand (FVW). Cuando hay un déficit de actividad de esta enzima, se acumulan multímeros ultra largos de FVW que favorecen la formación de trombos ricos en plaquetas. Estos trombos van a ocluir las arteriolas y capilares, dando lugar a daño isquémico y a la fragmentación de los eritrocitos que intentan atravesar los trombos. Normalmente (95% de los casos) el déficit de ADAMTS13 se debe a la existencia de autoanticuerpos contra esta molécula. Por estos motivos los pilares del tratamiento de la PTT son la inmunosupresión (anular la producción de anticuerpos), el recambio plasmático (introducir ADAMTS13 y posiblemente eliminar anticuerpos) y caplacizumab (evita la unión de plaquetas al FVW).

El diagnóstico de certeza en la PTT se obtiene al encontrar un déficit de actividad de ADAMTS13 (<10%), pero el resultado de esta prueba solo está disponible tras varias horas o días desde que se identifica el cuadro de MAT. Históricamente, la mortalidad de la PTT ha sido muy alta, cercana al 90% en los pacientes que no reciben tratamiento. Esto contrasta con que, en las últimas series de pacientes, en las que se inicia el tratamiento completo y de forma precoz, se ha comunicado que la mortalidad es de alrededor del 2%<sup>(1)</sup>. Actualmente, la mortalidad en los pacientes con PTT se incrementa en las horas previas al inicio del tratamiento o en los primeros días tras el inicio de este. Todo esto condiciona que la terapia plasmática se inicie en los pacientes en los que se establece la sospecha de PTT, con el efecto colateral de que otras MATs se van a tratar inicialmente como PTTs, hasta que se demuestre un resultado normal del ADAMTS13. No obstante, es importante afinar a la hora de establecer la sospecha de PTT porque los recambios plasmáticos no son beneficiosos en muchas otras MATs<sup>(2)</sup>.

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



## IDENTIFICAR CASOS DE MAT

El primer paso a la hora de establecer la sospecha de PTT es asegurarnos de que el paciente presenta un cuadro de MAT. Una MAT es una oclusión de arteriolas y capilares causada por trombos, que van a producir unas lesiones endoteliales características. Estas lesiones se demuestran a partir de biopsias de los tejidos dañados, pero en la práctica la presencia de una MAT se infiere a partir de distintos datos de laboratorio. Principalmente a partir de datos de anemia o hemólisis microangiopática, debida a la fragmentación de los eritrocitos al atravesar los trombos, y eso implica un Coombs directo negativo, aumento de bilirrubina, haptoglobina baja y la presencia de esquistocitos. La LDH en las MATs aumenta principalmente por el daño isquémico producido por los trombos y por último estos pacientes presentan trombopenia por consumo de plaquetas. Tanto la trombopenia como la anemia pueden ser muy variables en los pacientes con MAT, y por lo tanto la clave para reconocer estos casos va a estar en el recuento de los esquistocitos, que tiene que ser superior al 1%.

## ESTABLECER LA SOSPECHA DE PTT

Una vez identificado un cuadro de MAT, las guías internacionales recomiendan que cualquier estrategia de diagnóstico debe de empezar antes de tener el resultado de ADAMTS13, evaluando la probabilidad de que el paciente tenga una PTT<sup>(3)</sup>.

A continuación, vamos a describir los scores más usados para valorar esa probabilidad pretest y vamos a complementar dicha información con datos de nuestra cohorte de MATs. Los scores más utilizados son el Francés<sup>(4)</sup> y el PLASMIC<sup>(5)</sup>. Hay varias condiciones que es más probable que se cumplan en las PTTs que en el resto de MATs, y siempre que se cumple una de estas se suma un punto en el score (**Tabla 1**). Se establece una alta sospecha de PTT con los scores altos, que son 2 puntos en el Francés y 6-7 puntos en el PLASMIC. Ambos scores se desarrollaron a partir de cohortes de tan solo unos 200 pacientes adultos con MAT, por lo que puede que no recojan toda la variabilidad de estas enfermedades y además no son aplicables en pacientes pediátricos. El score Francés no se ha valorado en pacientes que presentan comorbilidades (cáncer, embarazo, quimioterapia, etc.), que es algo típico en muchos casos de MAT.

Variables	Score Francés (n=214)	Score PLASMIC (n=214)
Plaquetas	<30 × 10 <sup>9</sup> /L (+1)	<30 × 10 <sup>9</sup> /L (+1)
Creatinina	<2,25 mg/dL (+1)	<2 mg/dL (+1)
Sin TPH o trasplante de órgano sólido	-	(+1)
No cáncer activo (sin tratamiento en último año)	-	(+1)
Hemólisis Bilirrubina Indirecta >2mg/dL, Reticulocitos >2,5% o Haptoglobina indetectable	-	(+1)
INR <1,5	-	(+1)
VCM <90fL	-	(+1)
Sensibilidad (S) y valor predictivo positivo (VPP) para las puntuaciones altas	<b>Score =2</b> S: 57%-83% VPP: 16%-48%	<b>Score ≥6</b> S: 78,6%-92% VPP: 12%-82,4%
Sensibilidad (S) y valor predictivo positivo (VPP) para las puntuaciones intermedias o superiores	<b>Score ≥1</b> S: 94,6%-99% VPP: 26%-71%	<b>Score ≥5</b> S: 93%-100% VPP: 6%-76%

**Tabla 1. Scores para predecir la probabilidad de PTT en pacientes adultos con MAT.** Se muestra el rango de los resultados de sensibilidad (S) y valor predictivo positivo (VPP) de los estudios de validación externa de los scores. Para iniciar la terapia plasmática interesa una sensibilidad muy elevada (pero manteniendo el VPP lo más alto posible). Para iniciar terapias específicas para la PTT, como caplacizumab, interesa un VPP muy elevado (pero manteniendo la sensibilidad lo más alta posible).



Según la guía de consenso internacional, cuando la probabilidad pretest de ser PTT es alta (del 90% o mayor) se recomienda empezar el tratamiento con corticoides y recambios plasmáticos, así como considerar el uso de caplacizumab<sup>(3)</sup>. Sin embargo, cuando la probabilidad de PTT es baja o intermedia, la guía no es concisa en cuanto al inicio de los recambios plasmáticos, y plantean que la decisión debería de individualizarse según el paciente. En estos casos con probabilidad baja o intermedia no consideran el uso de caplacizumab<sup>(3)</sup>. Otras publicaciones de distintos expertos en la materia son más concisas y consideran que la terapia plasmática hay que iniciarla en los pacientes que tengan una probabilidad intermedia o mayor de ser PTT, y esperar al resultado de ADAMTS13 en aquellos casos con baja probabilidad pretest<sup>(6)</sup>. Estas consideraciones son coherentes con los resultados de los scores actuales, en los que las puntuaciones altas para establecer la sospecha de PTT muestran sensibilidades demasiado reducidas y dejarían a muchos pacientes con PTT sin la terapia plasmática de urgencia. Por otro lado, cuando se utiliza una puntuación intermedia o superior ( $\geq 1$  en el Francés o  $\geq 5$  en el PLASMIC) para establecer la sospecha, sí que se consigue una sensibilidad muy alta, siempre mayor al 93%. No obstante, estas puntuaciones con alta sensibilidad se asocian con valores predictivos positivos bajos, entre del 6%-35% para el PLASMIC en algunas cohortes de más de 100 pacientes<sup>(7)</sup>, lo que significa que la mayoría de los casos que se identificarían inicialmente como PTT serían realmente otras MATs.

### COHORTE DE MATS

En nuestro hospital llevamos desde el año 2011 realizando determinaciones de actividad de ADAMTS13 para numerosos centros de toda España, por lo que hemos podido reunir una de las cohortes de pacientes con MAT más amplias del mundo. Los datos recogidos muestran como hay algunas condiciones que no aparecen en los scores pero que prácticamente descartan la PTT, mientras que otras condiciones que podrían dificultar el juicio clínico sí que pueden ser concomitantes a la PTT. En total hemos recogido datos clínicos y de laboratorio de 1744 pacientes distintos en el debut de su episodio de MAT. De esos casos, 280 tuvieron un diagnóstico confirmado de PTT por mostrar un déficit de actividad de ADAMTS13 y en el resto (1464) se descartó dicha enfermedad. La cohorte incluye 261 pacientes pediátricos, de los cuales 10 son PTTs y 251 son otras MATs. Lo que hemos valorado con los 1744 pacientes es cómo de frecuentes son las PTTs en distintas situaciones. De esta forma, hemos identificado varias condiciones (**Tabla 2**) que se asocian a una probabilidad muy baja de ser PTT (<2%).

Condición para clasificar con baja probabilidad de ser PTT	n	Falsos negativos
Trasplante de órgano sólido	163	0
TPH	196	3
Sepsis	151	1
CID	21	0
HTA maligna	76	0
Plaquetas $>76 \times 10^9/L$	266	3
Creatinina $>3 \text{ mg/dL}$	205	4
Pediátrico en la franja de 3 a 9 años, ambos inclusive	25	0
Pediátrico de 2 años o menor con creatinina $>0,9 \text{ mg/dL}$ (3x el límite alto de normalidad)	13	0
Cáncer activo que muestra afectación renal (creatinina $>1,3 \text{ mg/dL}$ en hombres o 1,1 en mujeres) sin mostrar afectación neurológica	35	0
Ratio Hemoglobina/Plaquetas de 0,2 o menor	126	5
	1277	16 (1,25%)

**Tabla 2. Condiciones en nuestra cohorte que se asocian con baja probabilidad de ser PTT.** Los falsos negativos en cada categoría muestran el número de pacientes que realmente tienen un déficit de ADAMTS13 (PTT). En general, tan solo el 1,25% de los pacientes con baja probabilidad de ser PTT mostraron actividades de ADAMTS13 reducidas. Por otro lado, establecemos la sospecha de PTT en aquellos pacientes con MAT confirmada que no presenten ninguna de las condiciones anteriores.

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



No cumplir ninguna de esas condiciones es equivalente a establecer la sospecha de PTT, que en nuestra cohorte ocurría en 467 pacientes. El 94,3% de todas las PTTs de la cohorte (sensibilidad) se clasifican bien por este método. Además, el 56,5% de los 467 pacientes en los que se estableció la sospecha de PTT resultaron tener la enfermedad, lo que supone un VPP mayor al de las puntuaciones intermedias de los scores Francés y PLASMIC.

Actualmente estamos validando estos resultados prospectivamente y desarrollando un método similar para clasificar a los pacientes en alta probabilidad de ser PTT, con el objetivo de que el 90% de los pacientes con dicha puntuación tengan realmente la enfermedad (de acuerdo a lo que sugiere la guía internacional de diagnóstico de PTT). Ninguna de las puntuaciones altas de los scores Francés o PLASMIC se aproxima a ese 90% en validaciones externas llevadas a cabo en cohortes de MAT con más de 100 pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood*. 2021 Feb 11;137(6):733-742.
2. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016 Jun;31(3):149-62.
3. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct;18(10):2486-2495. doi: 10.1111/jth.15006. Epub 2020 Sep 11. Erratum in: *J Thromb Haemost*. 2021 May;19(5):1381.
4. Coppo P, Schwarzingler M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One*. 2010;5:e10208.
5. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol*. 2017 Apr;4(4):e157-e164.
6. Coppo P, Cuker A, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018 Nov 16;3(1):26-37.
7. Tang N, Wang X, Li D, et al. Validation of the PLASMIC score, a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis, in Chinese patients. *Thromb Res*. 2018 Dec;172:9-13.



## INHIBIDORES PROXIMALES DEL COMPLEMENTO EN HPN. ESTADO ACTUAL Y PERSPECTIVAS FUTURAS

*Dra. Marta Morado Arias  
Servicio de Hematología  
Hospital U. La Paz. Madrid*

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) es una enfermedad clonal, adquirida, no maligna, que se produce por mutación somática en el gen *PIGA* en las células progenitoras hematopoyéticas pluripotentes, que condiciona la carencia total (tipo III) o parcial (Tipo II) de la expresión de todas aquellas proteínas de membrana ancladas a través del GPI (Glicosil-Fosfatidil-Inositol). El déficit de dos de estas proteínas, CD55 y CD59, moléculas reguladoras del sistema del complemento (Cto), provoca la lisis de los eritrocitos por activación de la vía clásica, lo que explica la hemoglobinuria y anemia hemolítica de predominio intravascular, principales síntomas de la enfermedad. El consumo de óxido nítrico secundario a la hemólisis intravascular (HIV) produce distonía de musculo liso, hipertensión pulmonar, lesión renal (agravada por la hemoglobinuria) y contribuye al riesgo trombotico. Es una enfermedad íntimamente ligada a la aplasia medular (AM), de forma que todos los subtipos de HPN tiene cierto grado de insuficiencia medular, independientemente de la forma de debut. La evolución de esta enfermedad es heterogénea, pudiendo transformarse en una AM (10-20%) o desarrollar neoplasias mieloides (5-10%), aunque están descritas ocasionales remisiones espontáneas. Los fármacos inhibidores de la fracción C5 del Cto (iC5) Eculizumab y Ravulizumab, impiden la formación del complejo de ataque a la membrana, siendo capaces de eliminar la HIV, mejorar la astenia y la anemia, disminuir los requerimientos transfusionales y los acontecimientos tromboembólicos, consiguiendo que la supervivencia de los pacientes se equipare a la esperable por su franja etaria.

Sin embargo, analizando la respuesta a los iC5, se detecta que un tercio de los pacientes continúan necesitando transfusiones (10% crónicas), casi la mitad presenta  $Hb \leq 10g/dL$  y tan solo un 20% de los tratados consigue alcanzar  $Hb \geq 12g/dL$ . Las causas de esta respuesta insuficiente a los iC5 en nuestro medio (descartado el polimorfismo R885H de C5) pueden deberse a: 1) **Insuficiencia medular**, que debe sospecharse si reticulocitos inferiores a 60.000/mcl; 2) **Hemolisis irruptiva o de brecha (HB, -BTH en inglés-)**, producidas, bien porque la dosis del fármaco es insuficiente para controlar el complemento en un porcentaje de paciente (farmacocinéticas) o bien, porque se activa el Cto y supera la capacidad de bloqueo del fármaco (farmacodinámicas); 3) **Hemólisis extravascular (HEV)**: efecto yatrógeno universal en los iC5 debido al depósito de C3b en la membrana eritrocitaria, que es escindido a su forma inactiva C3d, que opsoniza a los hematíes para que sean fagocitados por los macrófagos y da lugar a una prueba de Coombs directa positiva.

Las medidas terapéuticas a estos tres problemas son diferentes. Para la insuficiencia medular, hay que valorar si el paciente precisa o no tratamiento inmunosupresor, siguiendo las indicaciones de tratamiento de AM, independientemente de la presencia del clon hemolítico, que se trataría de forma paralela. Para las HB farmacocinéticas, se puede aumentar la dosis o reducir el intervalo de Eculizumab (o biosimilares), siendo más efectivo el cambio a Ravulizumab (vida media cuatro veces más larga, inhibición más constante del complemento). Lo que hasta hace poco no teníamos resuelto es el manejo de la anemia secundaria a HEV, ya que los corticoides y la esplenectomía no eran efectivos. En 2021, la EMA autoriza el primer inhibidor proximal del Cto, Pegcetacoplan, lo que supone una nueva opción terapéutica para este último grupo de pacientes.

Pegcetacoplan es un inhibidor de la fracción C3, que impide la activación del sistema del Cto en un paso anterior a C5, consiguiendo bloquear la HIV, similar a los iC5, pero también impide el depósito de C3b en los he-

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



matíes, con lo que desaparece la HEV como efecto secundario. En Europa, Pegcetacoplan está indicado para pacientes con HPN en los que persiste la anemia pasadas 12 semanas de tratamiento con iC5. Se autoadministra de forma subcutánea con bomba portátil programada dos días en semana, previa vacunación para bacterias encapsuladas (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y *H. influenza*). En el ensayo PEGASUS, los pacientes en tratamiento con iC5 que son cambiados a Pegcetacoplan, presentan un incremento de Hb de 3,4g/dL a los 4 meses, consiguiendo independencia transfusional el 85% de los casos, con reducción significativa de la reticulocitosis y mejora en la escala de fatiga FACIT. Este fármaco es igualmente efectivo en pacientes naïve, como demuestra el ensayo PRINCE, que le ha dado la indicación para su uso en primera línea por la FDA. No se ha evidenciado incremento de infecciones ni eventos trombóticos. El único aspecto a tener en cuenta es que, con los inhibidores proximales del Cto, el clon de hematíes HPN aumenta (de ahí el incremento de Hb) hasta igualarse al porcentaje detectado en granulocitos, ya que no son fagocitados por los macrófagos (no hay HEV), lo que hace que el número absoluto de hematíes susceptibles de ser lisados por el Cto es mayor. Por este motivo hay que tener especial precaución con las HB farmacodinámicas, que no son más frecuentes, pero sí pueden ser más masivas. En el caso de una HB, los pacientes con Pegcetacoplan pueden recibir una dosis intravenosa, o bien tres subcutáneas diarias consecutivas, valorando el cambio posterior a tres dosis semanales.

Nuevos inhibidores proximales aparecen por el horizonte, que están pendientes de ser autorizados en Europa. Iptacopan, un inhibidor del Factor B del Cto, consigue controlar la HIV sin aparición de HEV. Los ensayos APPLY-PNH (en pacientes previamente tratados con iC5) y APPOINT-PNH (en naïve) demuestran su efectividad en monoterapia administrado de forma oral dos veces al día, al incrementar la Hb y la independencia transfusional de forma significativa, reduciendo la reticulocitosis, la LDH (en naïve) y mejorando las escalas de fatiga. Danicopan, inhibidor del Factor D, administrado oral en combinación con iC5, parece ser efectivo en el control de la HEV ya-trógena, según se describe en el ensayo ALPHA.

Y mirando a un futuro más lejano, el próximo paso sería tener la autorización para utilizar los inhibidores proximales para el tratamiento de la HPN en primera línea, como ocurre en EEUU.

En definitiva, los inhibidores proximales suponen un avance terapéutico en el manejo de los pacientes con HPN que presenten anemia persistente a pesar de iC5, con la ventaja de no precisar administración intravenosa hospitalaria. Las guías nacionales de tratamiento de la HPN, que han sido recientemente actualizadas, aportan una información completa sobre el manejo de estos nuevos fármacos y el diagnóstico y tratamiento integral de los pacientes con HPN.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Oliver M, Patriquin CJ Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Management, Unmet Needs, and Recommendations. *J Blood Med.* 2023 Dec 6;14:613-628. doi: 10.2147/JBM.S431493. eCollection 2023.
2. Waheed A, Shammo J, Dingli D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. *Blood Rev.* 2024 Mar;64:101158. doi: 10.1016/j.blre.2023.101158. Epub 2023 Nov 29
3. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, Sica M, Kulasekararaj A, Calado RT, Scheinberg P, Notaro R, Peffault de Latour R. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol.* 2019 Jun 14;10:1157. doi: 10.3389/fimmu.2019.01157. eCollection 2019.
4. Debureau PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, Silva BGP, Calado RT, Barone F, Sicre de Fontbrune F, Prata PH, Soret J, Sica M, Notaro R, Scheinberg P, Mallikarjuna V, Gandhi S, Large J, Risitano AM, Peffault de Latour R, Frieri C; Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Bone Marrow Transplantation. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Oct;56(10):2600-2602. doi: 10.1038/s41409-021-01372-0. Epub 2021 Jul 5
5. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J,



Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro C, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, Peffault de Latour R. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):1028-1037. doi: 10.1056/NEJMoa2029073.

6. de Latour RP, Szer J, Weitz IC, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro CM, Nishimori H, Ajayi T, Al-Adhami M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Risitano AM, Hillmen P. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol*. 2022 Sep;9(9):e648-e659. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00210-1.

7. Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D, Gómez-Almaguer D, Al-Adhami M, Ajayi T, Alvarenga P, Savage J, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Dumagay T. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv*. 2023 Jun 13;7(11):2468-2478. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009129.

8. Griffin M, Kelly RJ, Panse JP, DeCastro C, Szer J, Horneff R, Tan L, Yeh M, Peffault de Latour R Management of Acute Breakthrough Hemolysis with Intensive Pegcetacoplan Dosing in Patients with PNH. *Blood Adv*. 2024 Feb 5;bloodadvan-

ces.2023011691. doi:10.1182/bloodadvances.2023011691. Online ahead of print.

9. Risitano AM, Kulasekararaj A, Röth A, et al. Factor B Inhibition with Oral Iptacopan Monotherapy Demonstrates Sustained Long-Term Efficacy and Safety in Anti-C5-Treated Patients (pts) with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Persistent Anemia: Final 48-Week Results from the Multicenter, Phase III APPLY-PNH Trial. Presented at: 65th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition (ASH); December 9-12, 2023; San Diego, CA

10. Risitano AM, Han B, Ueda Y, et al. Oral Complement Factor B Inhibitor Iptacopan Monotherapy Improves Hemoglobin to Normal/Near-Normal Levels in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients Naïve to Complement Inhibitors: Phase III APPOINT-PNH Trial. Presented at: 49th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); April 23-36, 2023; Paris, France.

11. Lee JW, Griffin M, Kim JS, Lee LW, Piatek C, Nishimura JI, Carrillo Infante C, Jain D, Liu P, Filippov G, Sicre de Fontbrune F, Risitano A, Kulasekararaj AG; ALXN2040-PNH-301 Investigators Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023 Dec;10(12):e955-e965. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00315-0.

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



## EL CLUB DE CITOLOGÍA DE MADRID

### CASO 1. VARÓN DE 51 AÑOS QUE ACUDE A URGENCIAS CON FIEBRE Y BASTÓN

Dr. José González Medina  
Servicio de Hematología  
Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid

#### INTRODUCCIÓN

Se trata del caso de un varón de 51 años, que acude al servicio de urgencias por un cuadro inespecífico de fiebre y odinofagia, sin datos de alarma salvo escasa respuesta a los antibióticos. Debido a las dificultades diagnósticas que se presentaron, por las características de la enfermedad y su baja prevalencia; consideramos importante comentar este caso y hacer énfasis en la necesidad de un abordaje diagnóstico multidisciplinar.

#### ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Varón de 51 años, con antecedentes de hipertensión arterial. Acude al servicio de urgencias por presentar un cuadro de dos semanas de odinofagia y fiebre. No se asociaba tos, síntomas digestivos o miccionales. No se acompañaba de adenopatías ni de síntomas B. El paciente había completado un ciclo de una semana de antibióticos sin presentar mejoría.

En la exploración física presenta buen estado general, afebril. Sin palidez ni ictericia. Auscultación cardiopulmonar dentro de lo normal. Abdomen blando, no doloroso. No se palpan visceromegalias. Sin edemas.

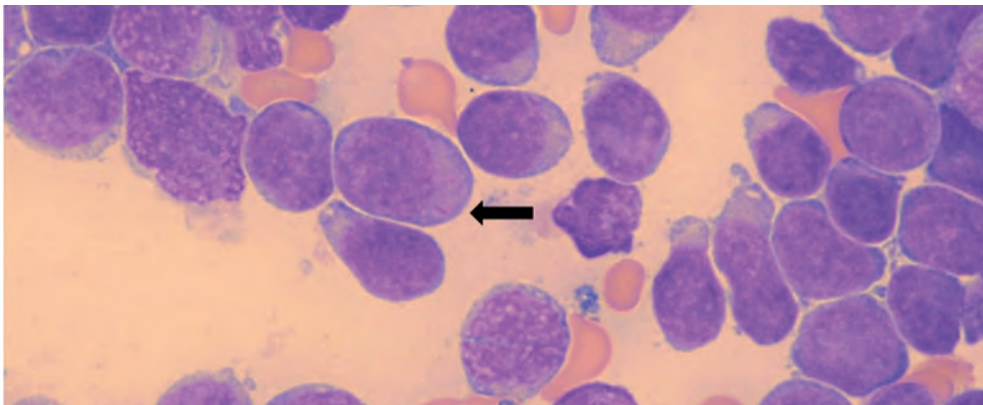
#### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realizó un hemograma en el que destacó una leucocitosis muy importante (292.000/mm<sup>3</sup>) a expensas de linfocitos y monocitos; anemia (hemoglobina 9.7 g/dl) y discreta trombocitopenia (plaquetas 116.000/mm<sup>3</sup>).

Perfil bioquímico con función renal y hepática dentro de lo normal, a destacar LDH elevada de 626 UI/L.

Frotis de sangre periférica: se informó un 92% de células de gran tamaño y aspecto blástico, alta relación núcleo/citoplasma y cromatina laxa. Citoplasma basófilo, con presencia de granulación. Llama la atención una marcada displasia mieloide.

Con el diagnóstico de leucemia mieloide aguda, ingresó en Hematología y se realizó un aspirado de médula ósea (Figura 1).



**Figura 1.** Aspirado de médula ósea con infiltración masiva por células de hábito blástico, en algunas de ellas se distingue granulación. La flecha señala un bastón de Auer.



La citología informó una infiltración blástica que suponía más del 80% de la celularidad. Predominan blastos pequeños y medianos sin granulación o con muy escasa granulación azurófila. Algunos poco frecuentes con bastón de Auer. Una pequeña proporción de los blastos eran más grandes, de hábito más monocitoide. Con estas características de granulación y displasia mieloide fue compatible con leucemia aguda mieloblástica. En el estudio de citometría de flujo se informó el siguiente inmunofenotipo: CD45+débil, **CD34++**, **CD117+**, **HLA-DR+**, **CD13+**, **Tdt+**, **CD7+**, **CD2+**, **icCD3+**, CD45Ra+, CD38+, CD36+:13%. Negativos: CD33-, **MPO-**, NG2-, CD15-, CD11b-, CD16-, CD56-, CD64-, CD14-, CD203c-, sCD3-, CD5-, CD10-, CD19-, CD20-, Kappa-, Lambda-.

Cariotipo normal, por parte de biología molecular se informa FLT3 IDT+ y DNMT3A. Con todos estos datos, durante la exposición del tema se llegará al diagnóstico definitivo, y se expondrá de manera resumida el manejo y la evolución del caso.

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



## CASO 2. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) Y LAS NUEVAS CLASIFICACIONES ¿TORRE DE BABEL?

Sánchez-Salto, A<sup>1</sup>; Sánchez-Paz, L<sup>1</sup>; Ramos de Ascanio, V<sup>1</sup>; Artés, S<sup>1</sup>; Landete, E<sup>1</sup>; González Gascón y Marín, I<sup>1</sup>; Infante, MS<sup>1</sup>; Foncillas, MA<sup>1</sup>; Marín, K<sup>1</sup>; Churruga, J<sup>1</sup>; Portero, I<sup>2</sup>; Gutiérrez, M<sup>2</sup>; Hernández-Rivas, JA<sup>1</sup> y Muñoz Novas, C<sup>1</sup>.

Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
Hospital U. Infanta Leonor. Madrid.

Recientemente se han publicado las nuevas clasificaciones de las neoplasias linfoides y mieloides de la *World Health Organization* (WHO) y de la *International Consensus Classification* (ICC) que nos permiten una clasificación más precisa de estas entidades, pero que también han originado controversia y debate entre la comunidad científica. En el caso de la LMA existen algunas discordancias entre ambas clasificaciones que pueden suponer un reto para categorizar algunos casos en la práctica clínica habitual.

### CASO CLÍNICO-CITOLÓGICO

Varón de 75 años con antecedentes de herniorrafia inguinal, exéresis de carcinoma espinocelular cutáneo, y adenoma tubular de colon. El paciente además presentaba hernia de hiato, gastritis crónica, hiperplasia benigna de próstata, hipertensión arterial, dislipemia y cardiopatía isquémica crónica.

En 2016 se derivó a Hematología para estudio de trombocitosis y poliglobulia. En el hemograma destacaba hemoglobina (Hb) 16,6, hematocrito de 53% y plaquetas de  $500 \times 10^9/L$ . La bioquímica plasmática no reveló alteraciones relevantes excepto LDH 465 U/L (120-246). Se solicitó la determinación de eritropoyetina sérica que era de 1,29 mU/mL (4-12). Además, se realizó la determinación de la mutación del gen *JAK2* en heterocigosis. La biopsia de médula ósea fue compatible con neoplasia mieloproliferativa crónica tipo Policitemia Vera (panmielosis con celularidad 4/5). Se inició tratamiento citorreductor con hidroxiurea a dosis de 1000 mg/día y ácido acetilsalicílico (100 mg/día) con buen control de la enfermedad y sin necesidad de flebotomías ni otros tratamientos. Durante los siguientes 7 años se mantuvo estable con controles periódicos en consulta de hematología y sin efectos secundarios producidos por la hidroxiurea ni el ácido acetilsalicílico.

En septiembre de 2023 se observó trombocitopenia leve ( $115 \times 10^9/L$ ) y aumento de la cifra de LDH (444 U/L). Se realizó un seguimiento más estrecho del paciente y en enero de 2024 acudió a consulta por astenia y pérdida de peso de 1 mes de evolución. **El hemograma evidenció: leucocitos  $28 \times 10^9/L$ , hemoglobina 10 gr/dl, VCM 110 fL, plaquetas  $100 \times 10^9/L$ .** En la extensión de sangre periférica se observaron **77% de blastos mieloides** de talla mediana-grande, cromatina laxa, 1-2 nucleolos, escaso citoplasma basófilo, que en algunos casos tenían granulación fina. Figura 1 (A y B). En la bioquímica destacaba creatinina plasmática de 1,29 g/dl, la LDH 289 U/L, resto sin alteraciones.

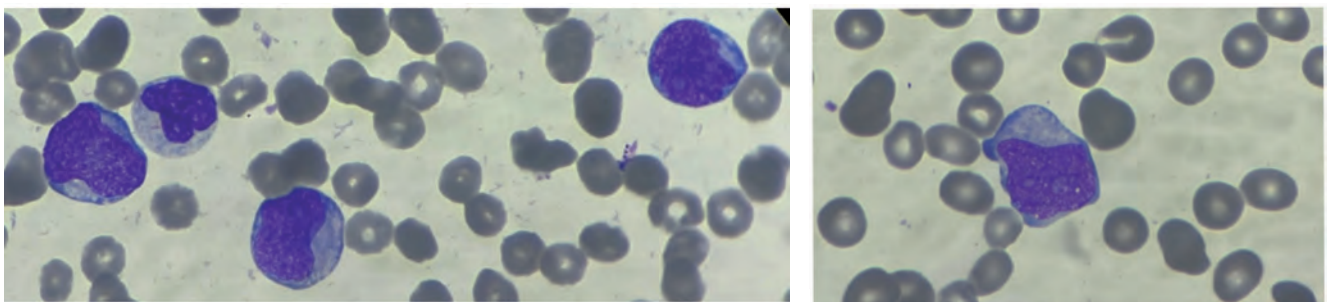
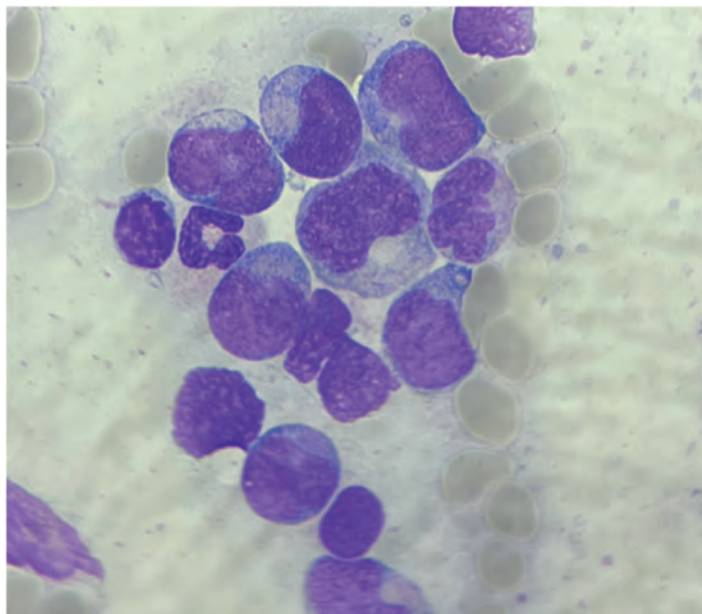
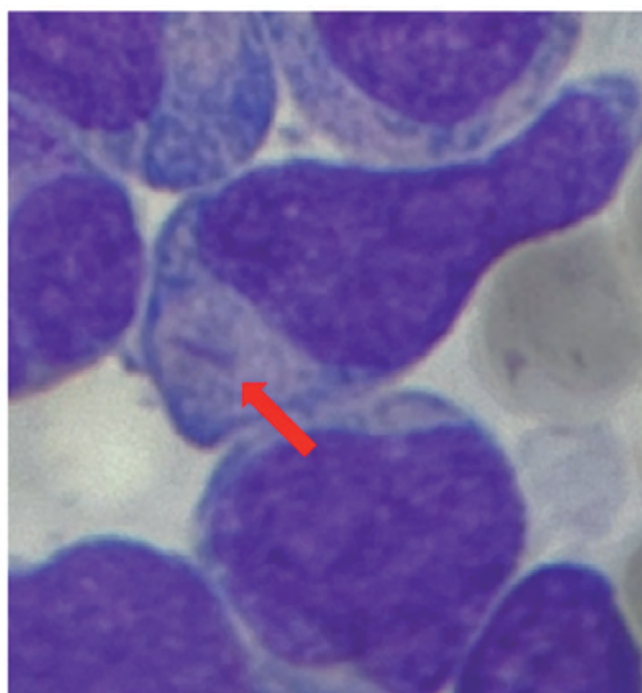
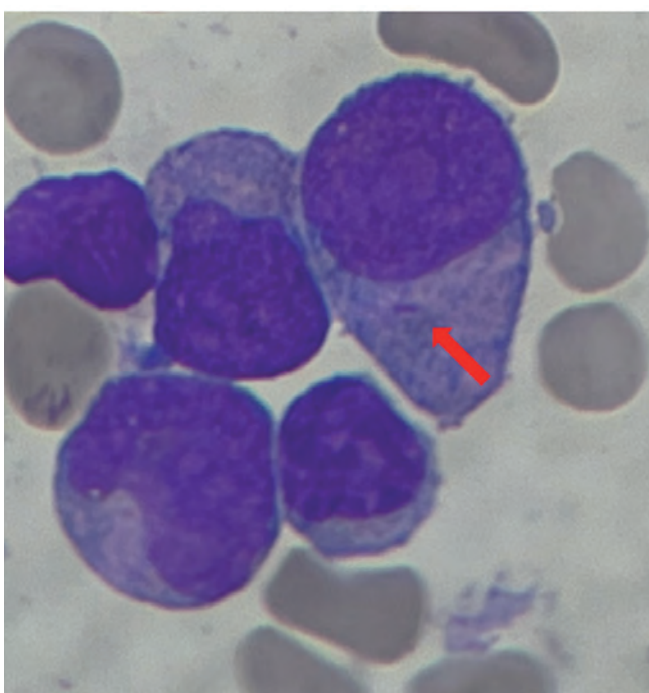


Figura 1 (A y B). Frotis de sangre periférica donde se observan blastos mieloides con nucleolo (May-Grünwald-Giemsa) (100X).



**Figura 3.** Frotis de médula ósea. Se observan blastos, la mayoría de aspecto mieloide, de talla intermedia, cromatina laxa, y citoplasma escaso y basófilo y otros de talla grande, con núcleo de contorno irregular/monocitoide y citoplasma un poco más amplio y menos basófilo (May-Grünwald-Giemsa) (100X).

Se realizó un aspirado de médula ósea en región esternal donde se observó celularidad aumentada 4/5, megacariocitos muy disminuidos, con algún elemento aislado hipolobulado. Serie mieloide muy disminuida (8%) representada por ocasionales formas maduras y escasa representación de resto de series y serie eritroide disminuida (5%) con defectos de hemoglobinización y signos megaloblásticos. Se observó una infiltración promedio de 85% de blastos heterogéneos, la mayoría de talla grande-intermedia, mayoritariamente con núcleo de contorno irregular, con algunos elementos con signo de hendidura central, otros con núcleo monocitoide y alguno con huella nuclear y signo de “cup like”, con entre 1-2 nucléolos, citoplasma basófilo con frecuentes elementos con granulación fina y algunos elementos con “blebs” citoplasmáticos. Fuera de recuento se observó también en el citoplasma algunos elementos imagen de bastón de Auer y alguna astilla.



**Figura 4 (A y B).** Frotis de médula ósea. Se observan bastones de Auer en los mieloblastos (May-Grünwald-Giemsa) (100X).

Se realizaron tinciones especiales siendo la mieloperoxidasa positiva y las esterasas inespecíficas negativas.

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA

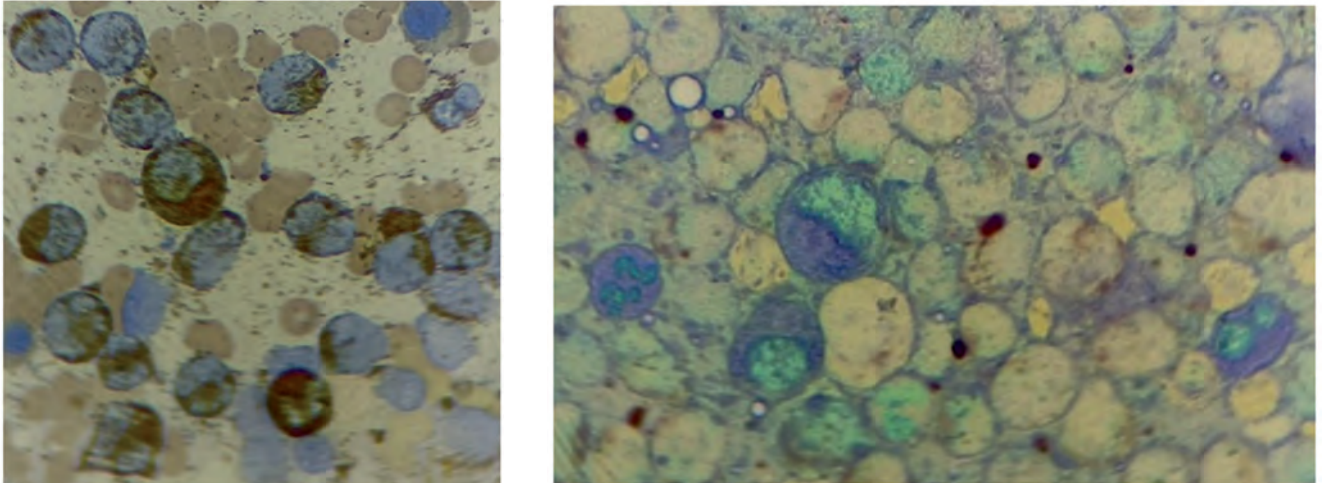


Figura 5 (A mieloperoxidasa y B esterasas) (100X).

Los hallazgos morfológicos fueron compatibles con LMA secundaria a NMPc (PV)/LMA sin maduración (OMS 2017).

En el inmunofenotipo se observó una **expansión de precursores mieloides del 73,5%, compatible con LMA**, así como alteraciones en los patrones de maduración granulocítica, sin disminución de complejidad de polimorfonucleares maduros (Figura 4). El estudio citogenético de la médula ósea presentaba un cariotipo 45,XY,-7 (12) / 46,XX,-7+mar (8). El 60% de metafases (12/20) presentan 47 cromosomas y el 40% restante 46 cromosomas (Figura 5). Por su parte, el análisis por FISH demostraba una **monosomía del cromosoma 7 en el 90% de las 200 células analizadas**. La biología molecular por técnicas de PCR fue negativa para las mutaciones RUNX1-RUNX1T1, CBF/MYH11, FLT-3, NPM1, pendiente de panel NGS.

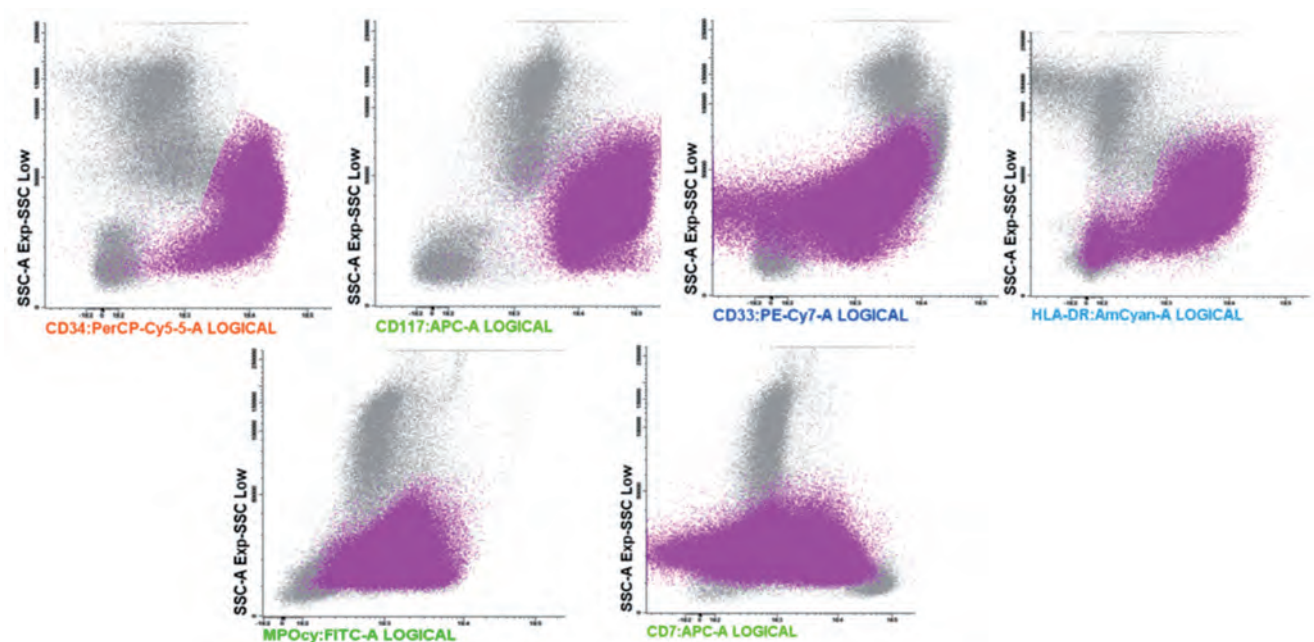


Figura 7. Inmunofenotipo de los blastos (CD34+, CD117+, CD33+, HLA-DR+, MPO +, y CD7+).



Figura 8. Cariotipo 45 XY, -7.

Con los resultados obtenidos hasta el momento (pendiente el panel NGS) la clasificación de la enfermedad fue:

- LMA con cambios relacionados con mielodisplasia (OMS 2017)
- Neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) en fase blástica (OMS 2022)
- LMA con anomalía citogenética relacionada con la mielodisplasia secundaria a NMPc (ICC 2022).

Un mes más tarde llegaron los resultados del panel NGS:

- Frecuencia alélica (VAF) del 68% GEN CEBPA. No era una variante *in frame* del dominio Bzip.
- VAF del 88% Gen TET2.
- VAF del 88% Gen JAK2.

Tras los resultados de las NGS con mutación CEBPA, incluida dentro de las LMA con anomalías citogenéticas definitorias, la ICC 2022 solo incluye las mutaciones en el dominio Bzip CEBPA, por tanto, para la ICC no se modificaría el diagnóstico. Por su parte, la clasificación de la OMS 2022 la LMA con mutación CEBPA incluye todas las mutaciones, por lo que se podría clasificar como una LMA con mutación de CEBPA, pero la OMS 2022 deja claro que al venir de una NMPc no se considera LMA, sino una NMPc en fase blástica.

Debido a la edad y las comorbilidades no era candidato a quimioterapia intensiva ni a trasplante, por lo que el paciente inició tratamiento con azacitidina y venetoclax.

## DISCUSIÓN

La transformación de las NMPc a fase blástica es más común en la mielofibrosis primaria, con una incidencia del 13%, mientras que en la policitemia vera y en la Trombocitosis esencial este porcentaje disminuye significativamente

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



hasta un 5% y un 3% respectivamente. Los factores de riesgo asociados a dicha transformación son: edad avanzada, leucocitosis, cariotipo anormal y mutaciones en *SRSF2*, *IDH2* o *RUNX1*. Esta fase de la enfermedad supone muy mal pronóstico, con una supervivencia a un año menor del 20% a pesar de tratamiento con quimioterapia. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es la mejor opción terapéutica con una tasa de supervivencia a 3 años >30% y debe realizarse, idealmente, mientras el paciente aún se encuentra en la fase crónica de la enfermedad. La monosomía 7 es la alteración genética más frecuente en LMA secundarias (LMA-t, SMD y en algunos casos a NMPc), y confiere pronóstico adverso y malas respuestas a terapias habituales.

Los avances en técnicas genéticas y moleculares en las LMA han provocado la aparición de nuevas clasificaciones que permiten incluir las nuevas dianas. No obstante, el uso de dos clasificaciones puede dar lugar a controversia y nombrar de dos formas distintas una misma enfermedad.

## CONCLUSIONES

Con la aparición de las nuevas clasificaciones de 2022 basadas en factores genéticos y moleculares, en muchos casos, la clasificación de la LMA supone controversias.

No obstante, en la mayoría de los casos, los cambios en la clasificación de las LMA no van a suponer un cambio pronóstico ni terapéutico, como sucede en nuestro paciente.

Se necesita una clasificación unificada para facilitar la comunicación entre profesionales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Khoury, J.D., Solary, E., Abla, O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*
2. Elias Campo, Elaine S. Jaffe, James R. Cook. et al The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022; 140 (11): 1229–1253.
3. Tefferi A, Alkhateeb H, Gangat N. Blast phase myeloproliferative neoplasm: contemporary review and 2024 treatment algorithm. *Blood Cancer J.* 2023 Jul 18;13(1):108.
4. Pizzi M, Gurrieri C, Orazi A. What's New in the Classification, Diagnosis and Therapy of Myeloid Leukemias. *Hemato.* 2023; 4(2):112-134.
5. Luque Paz D, Jouanneau-Courville R, Riou J. et al. Leukemic evolution of polycythemia vera and essential thrombocythemia: genomic profiles predict time to transformation. *Blood Adv.* 2020 Oct 13;4(19):4887-4897.
6. Mannelli F. Acute Myeloid Leukemia Evolving from Myeloproliferative Neoplasms: Many Sides of a Challenging Disease. *J Clin Med.* 2021 Jan 23;10(3):436.



### CASO 3. MUJER DE 54 AÑOS CON TROMBOPENIA PROGRESIVA.

Martínez de Antonio, Elena; Gómez Nicolás, Claudia; Espinosa Hevia, Luis; Fernández Cuevas, Belén; Martín Fragueiro, Luz; Forés Cachón, Rafael; Duarte Palomino, Rafael y García Vela, José Antonio.

Servicio de Hematología

Hospital U. Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

Mujer de 58 años, exfumadora (IPA 11,5). Asmática en tratamiento con Salbutamol. Antecedentes de CIN-I (2006) asociada a infección por VPH de alto riesgo, motivo por el cual fue sometida a histerectomía y doble ane-xectomía, y VAIN-II (2016). En enero de 2022 es diagnosticada de neoplasia maligna con diferenciación neuro-endocrina estadio III (cT1, cN1, cM0). Las células del tumor eran sinaptofisina+, CD56+ y enolasa+, con un índice proliferativo Ki67 del 100%. Recibió tratamiento con cuatro ciclos de carboplatino y etopósido, RT pélvica extensa (45 Gy) y braquiterapia.

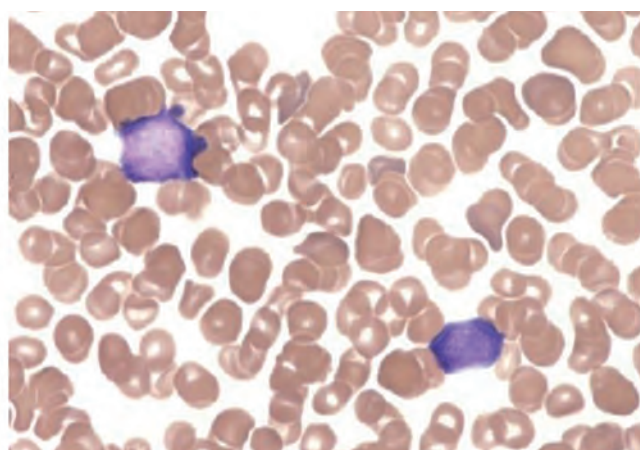
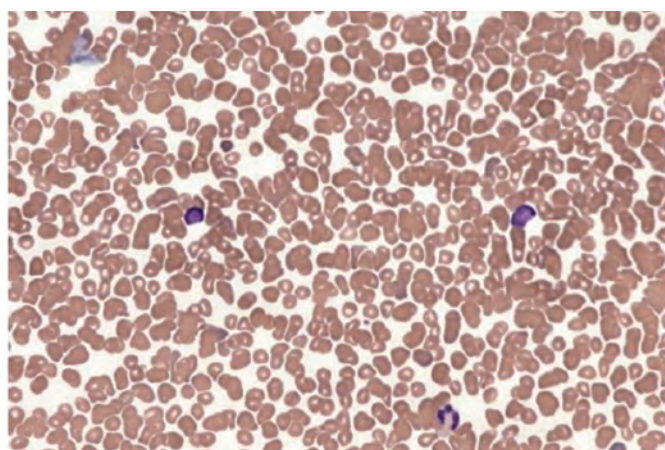
Ingresa en abril de 2023 por sintomatología compatible con compresión medular (lumbalgia intensa con mal control del dolor y pérdida de fuerza en miembro inferior izquierdo). En la exploración física se objetivó pérdida de fuerza en MII, sin otros hallazgos. Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

*RMN urgente:* masa de partes blandas con compresión medular a nivel de L3.

*Hemograma:* trombopenia moderada ( $69 \times 10^9/L$ ), con resto de cifras periféricas en rango normal. *Coagulación:* estudio normal. *Bioquímica:* LDH 1115 U/L, ALT/AST 221/169 U/L, GGT 326 U/L, con perfil férrico, vitamina B12, ácido fólico y hormonas tiroideas en rango normal. *Serologías virales (VIH, VHA, VHB, VHC):* negativas. *Perfil de autoinmunidad:* negativo.

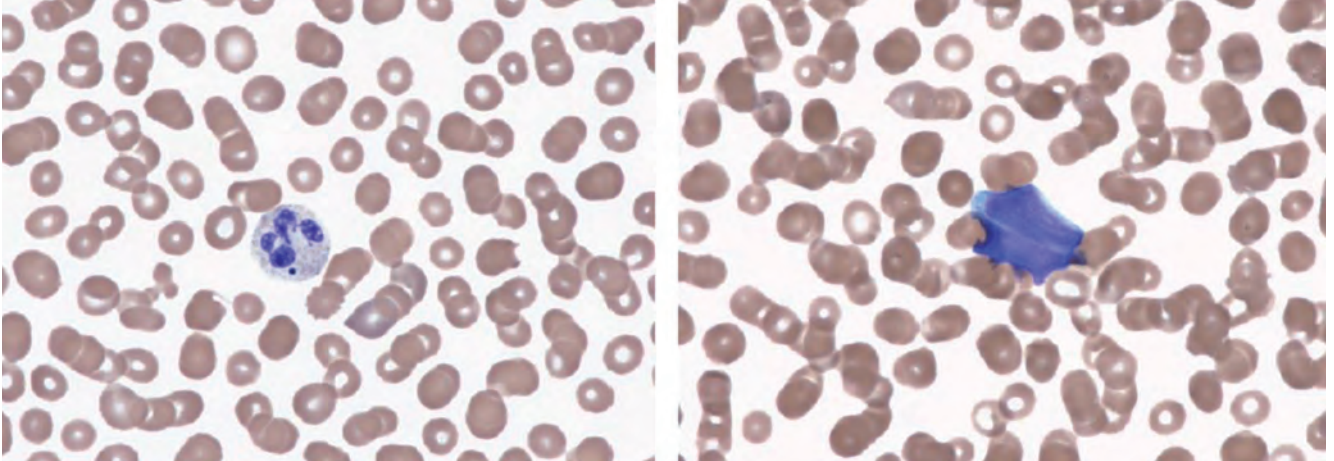
En relación con la trombopenia de nueva aparición (en diciembre del 2022 la paciente tenía cifra plaquetaria en rango normal), se realiza interconsulta al servicio de Hematología, objetivándose ese mismo día cifra plaquetaria de  $27 \times 10^9/L$ . Se realiza diagnóstico diferencial entre trombopenia de origen periférico y trombopenia de origen central, siendo la principal sospecha, dados los antecedentes de la paciente, una neoplasia mielode relacionada con el tratamiento. Se procedió a realizar frotis de sangre periférica:

*Frotis de sangre periférica (figura 1):* trombopenia confirmada, no se observan agregados. Serie eritroide inmadura (4 eritroblastos/100 CTN). Serie granulocítica con escasa granulación citoplasmática. Se observa un 4% de células de hábito blástico de pequeño tamaño, con alta relación núcleo citoplasma, sin nucléolo evidente. No se observa granulación azurófila ni bastones de Auer. Muchas de estas células tienden a agruparse en los bordes de la extensión.



# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



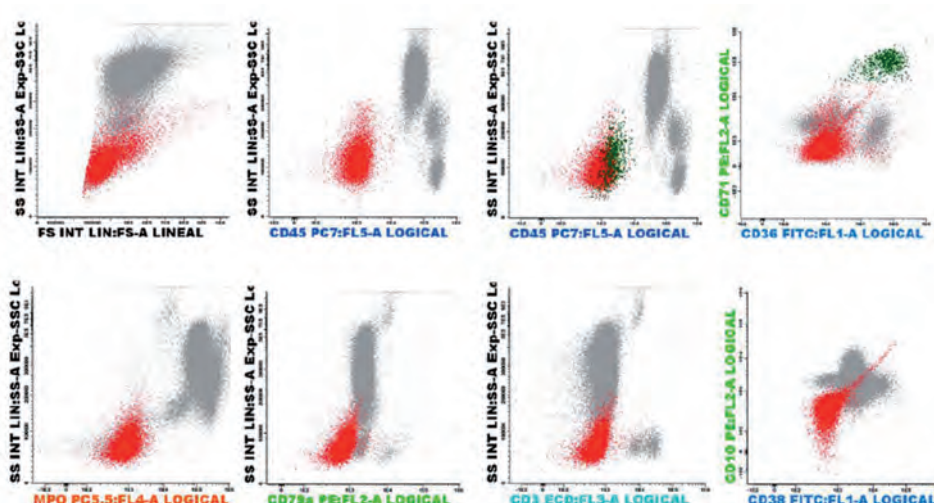
**Figura 1.** Frotis de sangre periférica (tinción Wright modificada x200 y x1000, respectivamente). Células de hábito blástico de mediano tamaño, con elevada relación N/C y cromatina laxa. No se observa nucleolo. Presentan eritroadherencia. Imágenes cedidas por Dr. Forés Cachón.

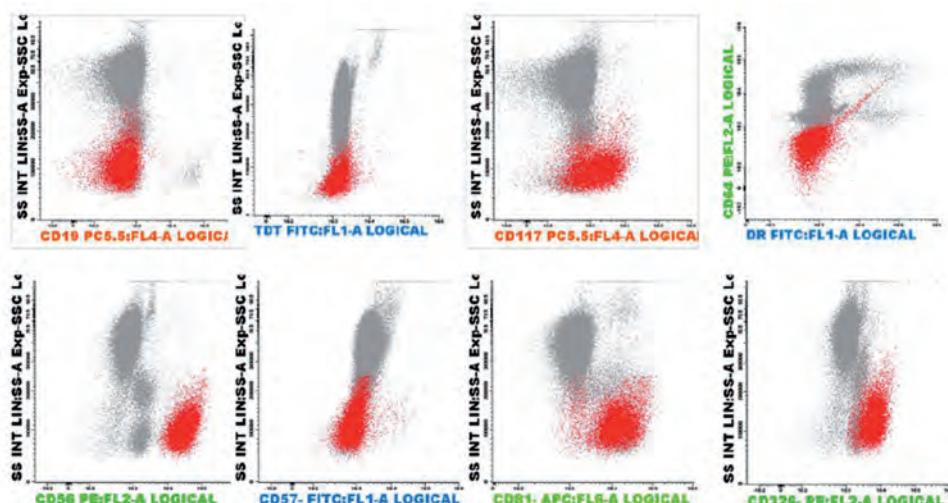
Ante estos hallazgos se solicita estudio de inmunofenotipo en sangre periférica:

**Citometría de flujo en sangre periférica (figura 2):** en el diagrama SSC/CD45 se identifica una población blástica (CD45 -/SSC bajo) que supone un 11% de la celularidad total, sin ser estas células de alta complejidad. Se objetivó negatividad para MPO, CD79a, CD3 (sin compromiso granulocitario, linfocito B y T respectivamente) y negatividad para CD71/CD36 y CD61/CD41 lo que descartaba el origen eritroide, y megacariocítico, respectivamente. Por la negatividad de CD38 se descartaba que fueran células plasmablasticas. La negatividad para CD64 igualmente descartaba la línea monocitaria y la negatividad de CD123 y HLA-DR hacían poco probable la línea dendrítica plasmocitoide. Nos encontramos que estas células CD45 negativas expresaban CD56 de alta intensidad junto con expresión de CD117 de baja intensidad.

Revisando la literatura, tal y como estaba descrito por E. Colado y colaboradores<sup>(1)</sup>, los tumores neuroendocrinos son intensamente positivos para CD56, CD81 y EpCAM (CD326), siendo débilmente positivos para CD117 y no expresando CD57.

Por este motivo, se amplió el inmunofenotipo en sangre periférica utilizando CD81 y EpCAM (CD326), resultando la población a estudio positiva para ambos marcadores.

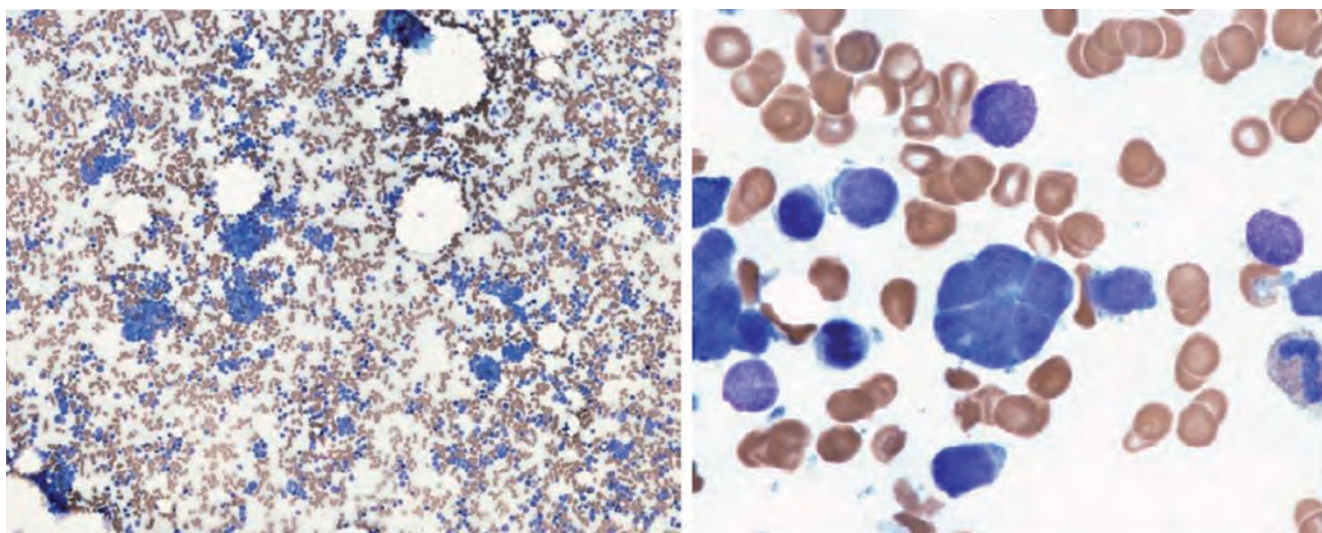




**Figura 2.** Citometría de flujo (sangre periférica). Imágenes cedidas por Dr. García Vela.

Se amplió estudio con aspirado y biopsia de médula ósea, cuyos hallazgos se detallan a continuación:

*Estudio citomorfológico de médula ósea (figura 3):* Médula ósea normocelular, polimorfa. Hipoplasia de serie megacariocítica. Stop madurativo en serie mieloide, con adecuada segmentación de precursores y escasa granulación citoplasmática. Destaca una población de células de hábito blástico de pequeño tamaño, con elevada relación núcleo/citoplasma, sin nucléolo evidente. Se agrupan formando nidos. Representan el 44% del medulograma.



**Figura 3.** Estudio citomorfológico de médula ósea (Wright modificada x100): médula ósea normocelular. Hipoplasia de serie megacariocítica. Agrupación de células de hábito blástico formando nidos. Imágenes cedidas por Dr. Forés Cachón.

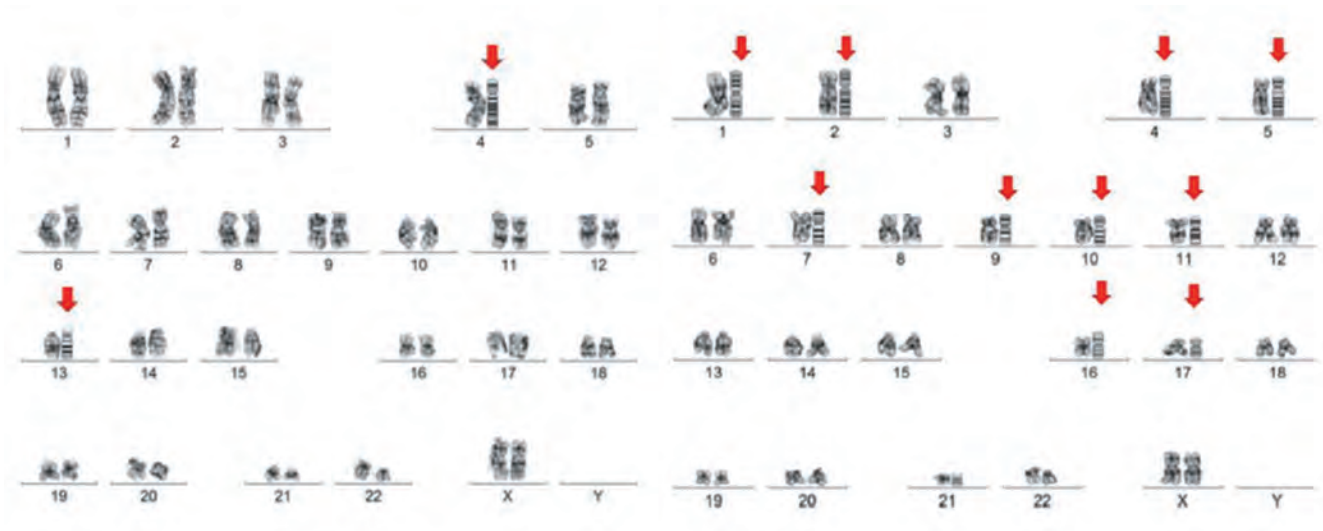
*Estudio citogenético médula ósea (figuras 4):* 44, XX, -4,-13[5] 34-37, X, -X, -1,-3,-4,-5,-6,-8,-10,-11,-12,-13,-14,-16,-18[cp9]. 46, XX. Tras cultivo celular y mediante bandas GTL se detectó, además de células normales, la presencia de dos clones celulares alterados, el primero con monosomía de los cromosomas 4 y 13; el segundo

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA

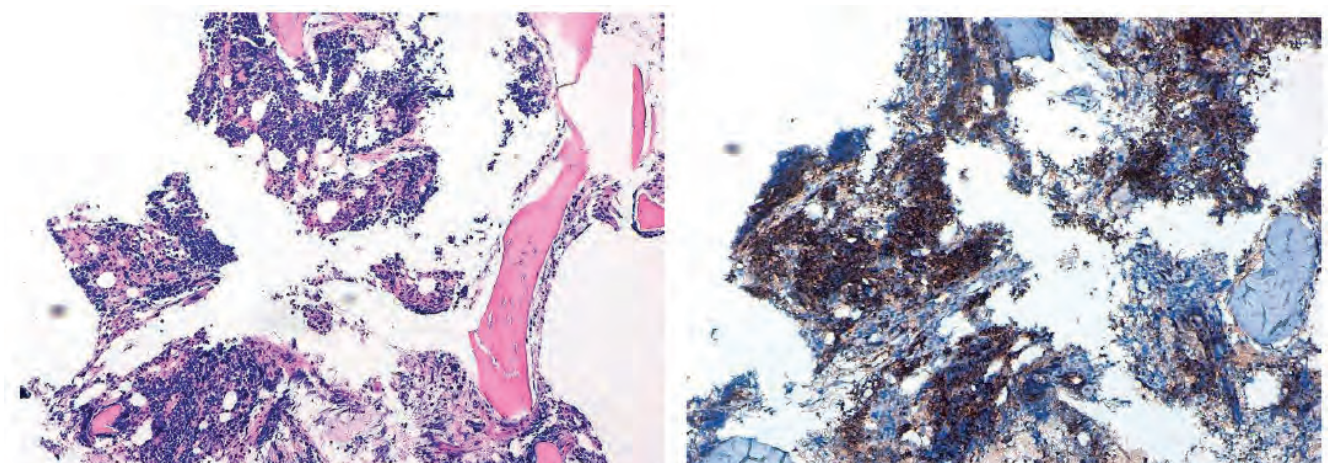


clon (derivado del anterior) presentaba además pérdidas completas de los cromosomas X, 1, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16 y 18.



**Figura 4.** Cariotipo complejo (médula ósea). Imágenes cedidas por Servicio de Citogenética y Biología Molecular, H. U. Puerta de Hierro (L Espinosa-Hevia, B. Fernández-Cuevas).

*Biopsia de médula ósea (figura 5):* Cilindro de médula hematopoyética difusamente infiltrada por una neoplasia de células pequeñas que en el EIHQ son sinaptofisina positivas y no expresan CK AE1-AE3, cromogranina ni TTF1, compatible con infiltración por neoplasia maligna con diferenciación neuroendocrina.



**Figura 5.** Biopsia de médula ósea. Destaca infiltración de la médula por células pequeñas, con alta relación núcleo/citoplasma y núcleo hiper cromático, que resultan ser sinaptofisina positivas. Imágenes cedidas por Servicio de Anatomía Patológica, H. U. Puerta de Hierro (L Martín Fragueiro).

Finalmente, nuestra conclusión es que nos encontramos ante una médula infiltrada por una neoplasia maligna con diferenciación neuroendocrinas con leucemización secundaria; el juicio clínico fue “leucemia de células neuroendocrinas”.



Aunque la mieloptisis ocurra en aproximadamente el 10% de los tumores sólidos metastásicos<sup>(2)</sup> (siendo los que más frecuentemente infiltran la médula ósea los tumores de mama, próstata y pulmón)<sup>(3)</sup>, la leucemización en estos casos es un fenómeno mucho más infrecuente; habitualmente, de forma secundaria a la

infiltración de la médula podemos observar reacciones leucoeritroblásticas, con observándose precursores mieloides y eritroides circulantes. Este fenómeno se ha descrito empleando el término “*carcinocitemia*”<sup>(4,5)</sup>. En el caso de los tumores con diferenciación neuroendocrina sólo hemos objetivado un caso en el que se haya descrito este suceso<sup>(6)</sup>.

El diagnóstico de sospecha viene dado por la clínica, aparición de citopenias y el estudio citomorfológico; tanto en sangre periférica (células indiferenciadas) como medular, siendo característica la agrupación de las células neoplásicas en nidos o grupos.

Ante sospecha de infiltración de la médula ósea por una neoplasia no hematológica el uso de la citometría de flujo puede resultar una herramienta útil para identificarla; concretamente, tanto la complejidad celular (SCC) como marcadores concretos (CD326, CD117 y CD57) permiten diferenciar los tumores neuroendocrinos de adenocarcinomas o tumores epidermoides.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Quirós-Caso C, Arias Fernández T, Fonseca-Mourelle A, Torres H, Fernández L, Moreno-Rodríguez M, et al. Routine flow cytometry approach for the evaluation of solid tumor neoplasms and immune cells in minimally invasive samples. *Cytometry B Clin Cytom.* 2022; 102(4):272–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35703585/>
2. D'Angelo, G. and Hotz, A.M. (2011), Myelophthisis in breast cancer†. *Am. J. Hematol.*, 86: 70-71. <https://doi.org/10.1002/ajh.21927>
3. Anner, R.M. and Drewinko, B., Frequency and significance of bone marrow involvement by metastatic solid tumors. *Cancer*, 1977; 39: 1337-1344. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197703\)39:3<1337::AID-CNCR2820390349>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197703)39:3<1337::AID-CNCR2820390349>3.0.CO;2-X)
4. Ronen S, Kroft SH, Olteanu H, Hosking PR, Harrington AM. Carcinocythemia: A rare entity becoming more common? A 3-year, single institution series of seven cases and literature review. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2019;41(1):69–79. <http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.12924>
5. Jain P, Wang XI. Carcinocythemia—Cancer cell leukemia. *Am J Hematol.* 2021;96:397–398. <https://doi.org/10.1002/ajh.25902>
6. Bravo-Perez, C., García-Torralba, E., Lopez-Poveda, M.J. and Ortuño, F.J. CD56-and CD117-positive neuroendocrine neoplasm presenting with leukemic phase and bone marrow infiltration mimicking acute leukemia. *Int J Lab Hematol*, 2021; 43: 536-537. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13578>

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



## CASO 4. DISPLASIA EN VARÓN DE 70 AÑOS

Dra. Paloma Ortiz Cañas  
Servicio de Hematología  
Hospital U. Clínico San Carlos. Madrid

Se trata de un varón de 70 años que como antecedentes personales relevantes presenta:

- Adenocarcinoma de sigma intervenido quirúrgicamente con sigmoidectomía y resección de 40 cm de intestino delgado y posterior quimioterapia adyuvante con Capecitabina en 2022, actualmente en remisión.
- Posteriormente comienzo de clínica diarreica por ileostomía, con cierre en octubre de 2023.
- Colonoscopia de control en noviembre de 2023: afectación sugestiva de colitis ulcerosa grave (Mayo 3), confirmado posteriormente por diagnóstico anatomopatológico.

Ingresa a cargo del servicio de Digestivo el 1 de diciembre de 2023 por brote grave de colitis ulcerosa, iniciándose tratamiento con Metilprednisolona. En el momento del ingreso presentaba **pancitopenia** no conocida previamente

Hemograma		Otros datos analíticos			
Hb	8.7g/dL	Cr	0,57mg/dL	Ácido fólico	15ng/mL
Hematocrito	26,6%	FG	>90mL/min	VB12	220pg/mL
VCM	91,5fl	GOT	28U/L	Fe	69µg/dL
HCM	30pg	GPT	22U/L	Ferritina	847ng/mL
ADE	18,9%	FA	65U/L	Transferrina	129mg/dL
Reticulocitos	38000	GGT	65U/L	IST	37%
Plaquetas	77000	LDH	190U/L	TSH	2,44µUI/mL
LT	2300	PCR	61mg/L	T4L	11,96pg/mL
		PCT	0,17ng/mL		

Tabla 1. Resultados analíticos al ingreso.

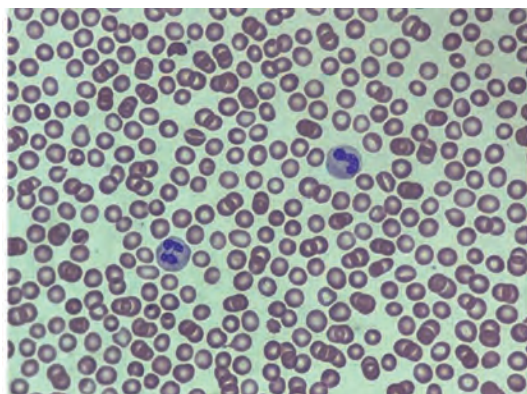
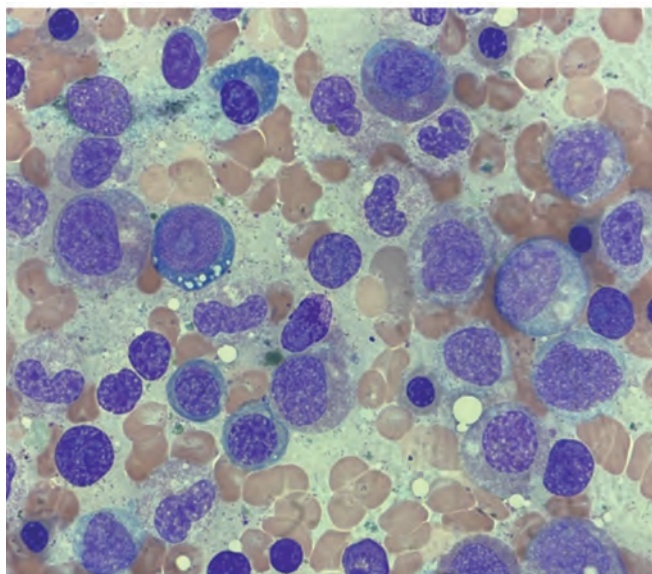


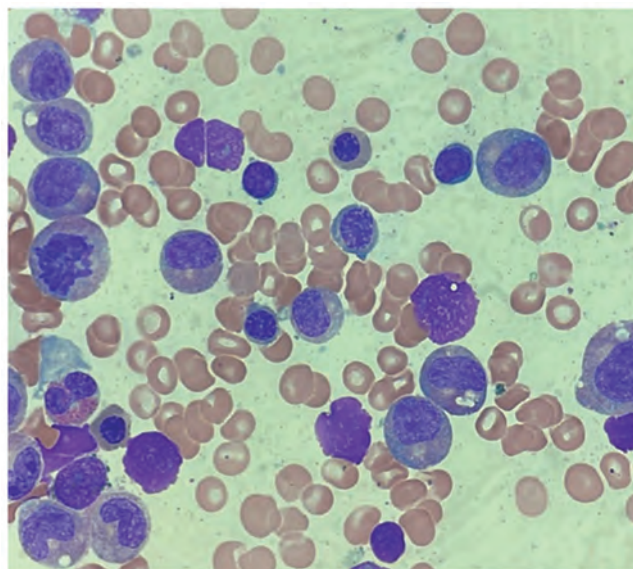
Imagen 1. Hallazgos en frotis de sangre periférica.

Con los resultados del hemograma se decide solicitar frotis de sangre periférica donde se objetiva anisopoikilocitosis con algunos acantocitos y dacriocitos, alteraciones en la segmentación de los neutrófilos y alguna plaqueta grande y degranulada (Imagen 1)

Con los hallazgos del frotis se decide realizar aspirado de médula ósea (Imágenes 2 y 3) objetivándose una médula ósea con celularidad discretamente aumentada y lagunas grasas conservadas, serie mieloide con signos de disgranulopoyesis, desviada a la izquierda, con alteraciones en la megacariopoyesis, megacariocitos algunos de ellos hipobulados



**Imagen 2.** Aspirado MO.

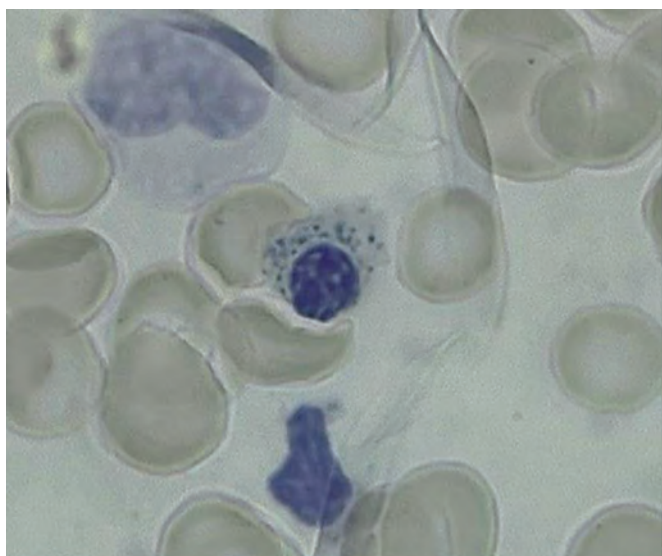


**Imagen 3.** Aspirado MO.

y otros con núcleos dispersos así como vacuolización predominantemente en la serie roja y mieloide y discretos signos de hemoglobinización deficiente en la roja

Con los hallazgos descritos y la presencia de displasia junto con vacuolización nos planteamos el diagnóstico diferencial de:

- Síndrome mielodisplásico
- Síndrome de Vexas
- Abuso de alcohol
- Infección / Tratamiento farmacológico
- Deficiencia de cobre / intoxicación por Zinc



**Imagen 4.** Tinción de Pearls con sideroblastos en anillo.

Se realizó un inmunofenotipo en MO donde no se detecta aumento significativo de células mieloideas inmaduras (CD34 y CD117) y se identifican alteraciones en el patrón madurativo que podrían ser sugerentes de mielodisplasia.

Se realizó una tinción de Pearls (Imagen 4) donde se vieron depósitos de hierro aumentados con un 59% de sideroblastos en anillo.

Dentro del diagnóstico diferencial de las anemias sideroblásticas se plantean las siguientes causas:

- Hereditarias: ligadas a cromosoma X, al defecto del transportador mitocondrial SCL25A38, deficiencia de glutaredoxin 5, asociada a protoporfirina o a síndromes genéticos.
- Adquiridas clonales (SMD con sideroblastos en anillo)

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



– Adquiridas no clonales (reversibles): alcoholismo, fármacos, déficit de vitamina B6, déficit de cobre, intoxicación por zinc, arsénico o plomo.

En nuestro paciente, por los antecedentes descritos, decidimos solicitar unos niveles de cobre en sangre e iniciar suplementación con cobre, confirmándose posteriormente dichos niveles bajos (60mcg/dL, con límite de la normalidad en nuestro laboratorio de 70-140mcg/dL).

Resultaron negativos los cultivos en MO así como el IMF y la citogenética.

Dentro de las diferentes causas de déficit de cobre tenemos:

- Malabsorción de cobre (cirugías gástrica/intestinal, enteropatías como EII, fibrosis quística, celiaquía)
- Uso excesivo de quelantes de cobre
- Sobredosis de zinc
- Nutrición parenteral total crónica
- Dieta baja en cobre

Los mecanismos por los que el cobre produce estas alteraciones hematológicas son poco conocidos aunque se postula que la anemia puede ser debida a que el cobre es un elemento que participa en distintos procesos metabólicos (ceruloplasmina, hefestina, citocromo c oxidasa, SOD). El porqué se produce neutropenia y/o trombocitopenia es menos claro aunque puede deberse a la destrucción de células progenitoras mieloides en MO o a un STOP madurativo.

## CONCLUSIÓN

La presencia de displasia no es sinónimo de Síndrome Mielodisplásico. Debemos incluir el déficit de cobre en el diagnóstico diferencial.



## AVANCES EN ESTRATEGIAS DE SOPORTE EN TERAPIA CELULAR

### NUEVAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR AGUDA

*Dra. María Calbacho Robles  
Servicio de Hematología  
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid*

El campo del trasplante alogénico ha experimentado un enorme avance en los últimos años. A la mayor disponibilidad de donantes que supuso la incorporación del donante haploidéntico se ha sumado la aparición de nuevas estrategias de profilaxis de EICR como consecuencia del mejor conocimiento de la fisiopatología de esta seria complicación. Además, disponemos en la actualidad de nuevos tratamientos para la EICR aguda resistente o refractaria a la terapia de primera línea. A continuación, se resumen las novedades incluidas en las recomendaciones recientemente publicadas de profilaxis y tratamiento de la EICR de la EBMT, así como otras interesantes estrategias de prevención y tratamiento no basadas en manipulación celular.

#### NOVEDADES DE LAS RECOMENDACIONES DE CONSENSO DE LA EBMT (2024)

Profilaxis EICR		
TIPO DONANTE	TRATAMIENTO	RECOMENDACIÓN
<b>DNE idéntico</b>	rATG	Recomendado
	PT-CY	Recomendado como alternativa a rATG
	rATG o PT-CY	Se recomienda incluir rATG o PT-CY en la profilaxis de EICR en DNE idéntico frente a no incluir ninguno de ellos
<b>DNE con disparidad</b>	rATG o PT-CY	Se recomienda incluir rATG o PT-CY en la profilaxis de EICR en DNE con disparidad frente a no incluir ninguno de ellos
	Abatacept	No suficiente evidencia para recomendación formal
<b>HLA id</b>	PT-CY	No suficiente evidencia para recomendación formal

**Tabla 1.** Novedades en profilaxis EICR en la guía de consenso de la EBMT. DNE: donante no emparentado. R-ATG: PT-CY: ciclofosfamida post-trasplante. HLA id: donante familiar HLA idéntico.

Tratamiento EICRa	
TRATAMIENTO	RECOMENDACION
<b>Ruxolitinib</b>	EICRa refractario a esteroides

**Tabla 2.** Novedades en tratamiento de la EICR aguda en la guía de consenso de la EBMT. EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda. rATG: inmunoglobulina de conejo. PT-CY: ciclofosfamida post-trasplante.

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



## CARACTERÍSTICAS Y POSOLOGÍA DE LOS FÁRMACOS CON MAYOR DESARROLLO EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA EICRA

### ABATACEPT:

- **MECANISMO ACCIÓN:** Abatacept es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico humano unido a un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Abatacept inhibe selectivamente la vía de coestimulación de los linfocitos T a través de CD 28 mediante su unión específica a CD80 y CD86.
- **ESTRATEGIA:** profilaxis EICR.
- **PAUTA:** 10 mg/Kg/ día iv en infusión de 30 minutos X 4 dosis.
- **OBSERVACIONES:** Aprobado por la FDA como profilaxis en trasplantes de donante no emparentado con o sin disparidad.

### CICLOFOSFAMIDA:

- **MECANISMO ACCIÓN:** Todavía no es completamente conocido su mecanismo de acción en la prevención del EICR. Parece que puede suprimir las células aloreactivas en el receptor y facilitar el desarrollo de tolerancia mediada por células T reguladoras.
- **ESTRATEGIA:** profilaxis EICR.
- **PAUTA:** 50 mg/Kg iv días +3 y +4.
- **OBSERVACIONES:** El beneficio de esta estrategia parece independiente del tipo de donante, la fuente de progenitores y la intensidad del acondicionamiento. Actualmente en estudio estrategias de descenso de dosis con intención de disminuir la toxicidad y mejorar la reconstitución inmune.

### INTERLEUKINA 22:

- **MECANISMO ACCIÓN:** citoquina que promueve la cicatrización de las mucosas y mejora la función de la barrera intestinal promoviendo la supervivencia del enterocito y la regeneración epitelial.
- **PAUTA:** 45 µg/kg semanal x máximo de 4 dosis.
- **ESTRATEGIA:** tratamiento EICR agudo intestinal.
- **OBSERVACIONES:** IL-22 promueve la expansión de flora gastrointestinal saludable en los pacientes con EICR gastrointestinal.

### RUXOLITINIB:

- **MECANISMO ACCIÓN:** inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2. Estas vías de señalización JAK-STAT desempeñan un papel en la regulación del desarrollo, la proliferación y la activación de varios tipos de células inmunitarias importantes para la patogénesis de la EICR.
- **PAUTA:** 10 mg/12h vía oral.
- **ESTRATEGIA:** tratamiento EICR agudo y crónico.
- **OBSERVACIONES:** Aprobado por FDA y EMA como tratamiento de EICR agudo y crónico.

### VEDOLIZUMAB:

- **MECANISMO ACCIÓN:** Anticuerpo monoclonal humanizado frente a la integrina  $\alpha_4\beta_7$  que se expresa en los linfocitos T naive y memoria que migran al intestino.
- **ESTRATEGIA:** profilaxis y tratamiento EICR intestinal.



- **PAUTA:** 300-600 mg vía intravenosa. Pauta no definida.
- **OBSERVACIONES:** Vedolizumab evita la migración al intestino de estos linfocitos por lo que se plantea su uso como estrategia de prevención y tratamiento del EICR intestinal bajo.

### RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS RELEVANTES FINALIZADOS PARA LA PROFILAXIS DE EICR

Profilaxis EICR						
Acondicionamiento intensidad reducida						
ESTRATEGIA	TIPO DONANTE	GRFS 1 año (%)	EICRa III-IV	OS (%)	RR	Ref.
PT-CY /TAC/MMF Vs TAC/MMF (2)	HLA ID (8/8) DNE (8/8) DNE (7/8)	52.7 vs 34.9	6.3 vs 14.7	77 vs 72 (1y)	20.8 vs 20.2 (1y)	2
PT-CY/CSA vs CSA/MMF (3)	HLA ID (8/8) DNE (8/8)	45 vs 21	6 vs 16	71 vs 65	32 vs 24	3
VEDO/ICN/MTX o MMF vs ICN/MTX o MMF	DNE (8/8 y 7/8)	85.5 vs 70.9	-	-	-	4
Acondicionamiento mieloablativo						
ABA/ICN/MTX Vs ICN/MTX	DNE (8/8)	93.2 vs 82	6.8 vs 14.8	74.3 vs 64	21.5 vs 23.6	5
ABA/ICN/MTX Vs ICN/MTX	DNE (7/8)	97.7 vs 58.75	2.3 vs 30.2	73.6 vs 45.3	9.3 vs 21.4	
VEDO/ICN/MTX vs ICN/MTX	DNE (8/8 y 7/8)	85.5 vs 70.9	-	-	-	4
SELCD34 vs PT-CY (BM) Vs TAC/MTC (BM)	HLA ID (8/8) DNE (8/8)	60.2 vs 60.3 vs 52.6	2.9 vs 10.1 vs 3.5	60 vs 76.2 vs 76.1	19.4 vs 9.2 vs 22.9	5

**Tabla 3:** Estudios en profilaxis EICR en función de la intensidad de acondiciamiento. EICR: enfermedad injerto contra receptor. GRFS: supervivencia libre de progresión y EICR. EICRa: Enfermedad injerto contra receptor aguda. OS: Supervivencia global. RR: recaída y progresión. Ref: referencia bibliográfica. PT-CY: ciclofosfamida post-trasplante. TAC: tacrólimus. MMF: micofenolato mofetilo. HLA ID: donante familiar idéntico. DNE: donante no emparentado. CSA: ciclosporina. MTX: metotrexato. ICN: Inhibidor calcineurina. VEDO: vedolizumab. ABA: abatacept. SELCD34: selección CD34. BM: progenitores de médula ósea.

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



## BIBLIOGRAFÍA

1. Penack O. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation
2. Bolaños-Meade J. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. *N Engl J Med.* 2023 Jun 22;388(25):2338-2348. doi: 10.1056/NEJMoa2215943. PMID: 37342922; PMCID: PMC10575613.
3. Broers AEC, de Jong CN, Bakunina K, et al. Posttransplant cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease: results of the prospective randomized HOVON-96 trial. *Blood Adv.* 2022;6(11):3378-3385.
4. Chen Y-B, Mohty M, Zeiser R, et al. Vedolizumab for prophylaxis of lower gastrointestinal (GI) acute graft-versus-host disease (aGvHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) from unrelated donors: results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study (GRAPHITE). Paper presented at: Tandem Meetings: Transplantation & Cellular Therapy Meetings of ASTCT and CIBMTR. 15-19. February 2023. Orlando, FL.
5. Watkins B, Qayed M, McCracken C, et al. Phase II trial of costimulation blockade with abatacept for prevention of acute GVHD. *J Clin Oncol.* 2021;39(17):1865-1877.
6. Luznik L, Pasquini MC, Logan B, Soiffer RJ, Wu J, Devine SM, Geller N, Giralt S, Heslop HE, Horowitz MM, Jones RJ, Litzow MR, Mendizabal A, Muffly L, Nemecek ER, O'Donnell L, O'Reilly RJ, Palencia R, Schetelig J, Shune L, Solomon SR, Vasu S, Ho VT, Perales MA. Randomized Phase III BMT CTN Trial of Calcineurin Inhibitor-Free Chronic Graft-Versus-Host Disease Interventions in Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *J Clin Oncol.* 2022 Feb 1;40(4):356-368.
7. Ponce DM, Alousi AM, Nakamura R, Slingerland J, Calafiore M, Sandhu KS, Barker JN, Devlin S, Shia J, Giralt S, Perales MA, Moore G, Fatmi S, Soto C, Gomes A, Giardina P, Marcello L, Yan X, Tang T, Dreyer K, Chen J, Daley WL, Peled JU, van den Brink MRM, Hanash AM. A phase 2 study of interleukin-22 and systemic corticosteroids as initial treatment for acute GVHD of the lower GI tract. *Blood.* 2023 Mar 23;141(12):1389-1401.



## TRATAMIENTO DE SOPORTE EN RECEPTORES DE TERAPIA CAR-T.

Dra. Rebeca Bailén Almorox  
Servicio de Hematología  
Hospital General U. Gregorio Marañón. Madrid

### INTRODUCCIÓN

La incorporación de la inmunoterapia basada en linfocitos T CAR (del inglés, receptor de antígeno quimérico) ha supuesto una revolución en el tratamiento de múltiples neoplasias hematológicas, constituyendo una plataforma de tratamiento que probablemente se extenderá próximamente a otras indicaciones como los tumores sólidos o las enfermedades autoinmunes. Este medicamento de terapia avanzada se basa en la incorporación a los linfocitos del paciente de un receptor quimérico que aúna la especificidad de la inmunidad B y la citotoxicidad de la inmunidad T en una célula capaz de dirigirse específicamente frente a un antígeno tumoral y activar el sistema inmune de forma dirigida frente a las células que lo expresan. La terapia CAR-T comercializada con la que se dispone de más experiencia se dirige frente al antígeno CD19 y está disponible para varias histologías de linfoma de alto grado refractario o en recaída y la leucemia linfoblástica B refractaria o en recaída tras 2 líneas de tratamiento, pero sus indicaciones no solo son crecientes (con la incorporación de este tratamiento a la segunda línea en los pacientes con linfoma B difuso refractario o la aprobación para el linfoma de células del manto), sino que además existe un importante desarrollo de esta terapia dirigida frente a otras dianas como BCMA para el tratamiento del mieloma múltiple.

La terapia CAR-T tiene un perfil de toxicidad característico derivado de su mecanismo de acción inmunomediado. Los dos cuadros clínicos más típicos son el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y el síndrome de toxicidad neurológica asociada a inmunoterapia (*immune-effector cell associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), cuya frecuencia y gravedad son variables en función del producto, la indicación y la situación del paciente previo al CAR-T. Aunque estas son las toxicidades más características, esta terapia presenta otras toxicidades también frecuentes entre las que se incluyen aquellas derivadas de la quimioterapia de linfodepleción, la toxicidad hematológica y las infecciones relacionadas con tratamiento, que en ocasiones se prolongan en el tiempo debido a la propia persistencia del CAR-T y de efectos sobre el antígeno presente en linfocitos B naïve y de memoria no tumorales (efecto *on-target / off-tumor*)<sup>(1)</sup>. Debido a estas potenciales toxicidades, el manejo de soporte en estos pacientes es fundamental para reducir el potencial impacto deletéreo del tratamiento.

### MANEJO DE SOPORTE PARA LA LINFODEPLECIÓN

Previo a la infusión de la terapia CAR-T se recomienda la administración de un régimen de quimioterapia de linfodepleción para asegurar la expansión del CAR-T, generalmente basado en fludarabina y ciclofosfamida, a dosis variables según la ficha técnica del producto. Aunque la sueroterapia continua no es obligatoria en la mayor parte de los pacientes, la hidratación se debe individualizar en función de la carga tumoral y el riesgo de síndrome de lisis tumoral, para el que además se recomienda profilaxis hipouricémica con alopurinol (individualizando el rasburicasa en pacientes de alto riesgo). El resto de profilaxis incluida la antiemesis es similar a la administrada en otros regímenes de quimioterapia de riesgo estándar.

### MANEJO ANTI-INFECCIOSO

Los pacientes tratados con terapia CAR-T presentan un riesgo elevado de infección debido a múltiples factores, entre los que se incluyen las citopenias provocadas por la propia linfodepleción, la persistencia del CAR-T que

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



condiciona aplasia B (que a su vez condiciona hipogammaglobulinemia prolongada e impacto en la reconstitución inmune), además del riesgo relacionado con el desarrollo de complicaciones inflamatorias (SLC e ICANS) y su propio tratamiento antiinflamatorio, que en ocasiones requiere altas dosis de esteroides y fármacos antiinterleucinas. Estas complicaciones están además interrelacionadas con las citopenias (especialmente la neutropenia), a veces prolongadas, que tienen lugar tras este tratamiento.

La incidencia descrita de infecciones con terapia CAR-T frente a CD19 oscila entre el 20 y el 40% en los estudios en vida real, y entre un 35 y un 65% en los ensayos clínicos, con hasta un 45% de infecciones grado 3-5. De forma análoga a los cronogramas descritos en el trasplante hematopoyético (TPH), en las fases iniciales (primer mes), se agregan las infecciones bacterianas en torno a un 20-40% de los pacientes, más relacionadas con la neutropenia, siendo predominantes las infecciones víricas (en un 8-30% de pacientes) entre los 30 y los 100 días post infusión, en relación con el impacto de la terapia en la inmunidad humoral y celular. La tasa de infección fúngica invasiva (IFI) es en cambio baja en la mayor parte de los estudios (3-8%), describiéndose mayor riesgo de IFI en aquellos pacientes con factores de riesgo adicionales como haber recibido un TPH alogénico previo o haber recibido múltiples líneas de tratamiento inmunosupresor y esteroides a dosis altas para el manejo de las complicaciones inflamatorias<sup>(2)</sup>. Aunque la experiencia es más limitada en la terapia CAR-T dirigida frente a otros antígenos, también se ha descrito una incidencia similar de infecciones en los pacientes que reciben CAR-T frente a BCMA o CD22.

Por todo ello, la profilaxis anti-infecciosa es obligatoria en estos pacientes. A partir de la experiencia clínica en estos pacientes y la evidencia conocida de los pacientes receptores de TPH, las recomendaciones de profilaxis locales e internacionales son las siguientes<sup>(3)</sup>:

## – Profilaxis antiviral:

- Se recomienda la profilaxis frente al virus del herpes simple (VHS) en pacientes seropositivos con aciclovir o valaciclovir durante todo el procedimiento hasta al menos el día 60-100 tras la infusión, recomendándose la recuperación de linfocitos T CD4+ > 0.2x10<sup>9</sup>/L antes de retirarlo.
- Se recomienda la profilaxis de la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con VHB pasada (HBc IgG+) con entecavir o alternativa hasta al menos los 6-12 meses post terapia CAR-T, debiéndose individualizar su retirada mientras persista la aplasia B. Se puede realizar monitorización tras la retirada con PCR trimestral.
- Aunque no existe consenso sobre la monitorización de citomegalovirus (CMV), se ha reportado hasta un 25% de reactivaciones de CMV en receptores de terapia CAR-T, siendo un factor de riesgo independiente el tratamiento esteroideo a dosis altas para las complicaciones inflamatorias. Por ello es recomendable la monitorización de mediante PCR y el tratamiento anticipado en los pacientes con reactivación.

## – Profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci*:

Se recomienda la profilaxis con cotrimoxazol (CMX) o alternativa (pentamidina o atovacuone) en todos los pacientes hasta al menos el día 100 post infusión y la recuperación de linfocitos T CD4+ > 0.2x10<sup>9</sup>/L. Se pueden utilizar las alternativas durante el periodo de neutropenia para evitar la mielosupresión del CMX.

## – Profilaxis antifúngica:

Se recomienda profilaxis con fluconazol oral o intravenoso durante el periodo de neutropenia hasta su recuperación (recuento absoluto de neutrófilos (RAN) > 0.5x10<sup>9</sup>/L), o en su defecto una candina en pacientes que no toleren el azol o con interacciones. En pacientes con dos o más factores de riesgo de IFI adicionales de



los que siguen, se escalará la profilaxis a hongos filamentosos (generalmente posaconazol):

- 4 o más líneas de tratamiento previo al CAR-T.
- RAN <  $0.5 \times 10^9/L$  previo a la infusión del CAR-T.
- IFI previa.
- Administración de tocilizumab y/o esteroides para el manejo de la toxicidad aguda por CAR-T.

#### – Profilaxis antibacteriana:

No se recomienda de forma generalizada salvo en pacientes con factores de riesgo adicionales y neutropenia prolongada. Sí se recomienda la profilaxis con isoniacida y piridoxina durante 9 meses en pacientes con infección tuberculosa latente que no hayan recibido profilaxis previa.

Adicionalmente, debido a que la duración de la aplasia de linfocitos B es variable (desde pocos meses hasta años), se recomienda la administración de inmunoglobulinas a dosis sustitutivas a aquellos pacientes con IgG < 400 mg/dL, y a aquellos con valores entre 400-600 que presenten infecciones de repetición, al menos durante los primeros 6 meses tras la infusión, individualizándose su uso posteriormente.

Por último, la vacunación debe completarse según las recomendaciones vigentes en pacientes que hayan recibido un trasplante autólogo o alogénico previo y que no hayan completado el calendario vacunal. En el resto de casos, no hay evidencia de que se pierda completamente la inmunidad vacunal derivada de células plasmáticas CD19-, por lo que no está completamente establecido que deba administrarse el calendario vacunal completo. En cualquier caso, se debe recomendar completar el calendario vacunal de estar incompleto (por ejemplo frente a VHB o varicela zóster), individualizar algunas vacunas según factores de riesgo (hepatitis A o meningitis), así como la vacunación anual frente a gripe y SARS-CoV-2 de forma indefinida y la vacunación periódica frente a neumococo. Se recomienda demorar la vacunación hasta al menos los 3-6 meses tras la infusión para asegurar la inmunidad, así como una reconstitución inmune mínima con linfocitos T CD4+ >  $0.2 \times 10^9/L$  e IgG > 400 mg/dL. Se recomienda demorar al menos un año tras la infusión las vacunas de virus vivos<sup>(4)</sup>.

### SOPORTE DE LA TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

Las citopenias, especialmente la neutropenia, son uno de los efectos adversos más frecuentes de la terapia CAR-T. Esta toxicidad es multifactorial interviniendo múltiples factores entre los que destacan el efecto de las líneas previas de tratamiento, la infiltración medular previa, la quimioterapia de linfodepleción, el ambiente inflamatorio y la propia acción de las células CAR-T y su persistencia. Como ejemplo, en el estudio pivotal ZUMA-1 más de un 80% de los pacientes presentaron neutropenia grave y en torno a un 40% trombopenia grave, que en torno a un 5-10% de los pacientes persistieron más allá del día +100<sup>(5)</sup>. Aunque la causa de las citopenias graves prolongadas no se ha esclarecido completamente, se han desarrollado herramientas para predecir el desarrollo de las mismas en base a la situación analítica previa a la linfodepleción (score CAR-HEMATOTOX), también validado para la predicción de infecciones en estos pacientes<sup>(6,7)</sup>. El curso de las citopenias es generalmente bifásico con un bache inicial tras la linfodepleción que suele recuperarse en torno al día +14 y un nuevo descenso posterior, más relacionado con la propia persistencia del CAR-T, que ocurre solo en algunos pacientes.

El manejo de las citopenias en los pacientes que han recibido esta terapia se realiza mediante transfusión, uso del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y eritropoyetina. Se debe evitar el uso de agentes mielotóxicos y se recomienda administrar soporte con ácido fólico. El uso de G-CSF en la fase más precoz se ha limitado clásicamente a aquellos pacientes que han pasado del día +14 puesto que se ha considerado que su efecto potencialmente proinflamatorio podría incrementar el riesgo de ICANS o su gravedad. A partir del día

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



+14, existe experiencia de que el G-CSF puede utilizarse de forma segura, recomendándose su administración diaria hasta obtener un RAN de  $0.5-1.0 \times 10^9/L$ , con posterior ajuste a demanda para mantener dicha cifra.

En aquellos pacientes con trombopenia severa dependiente de transfusión (en general  $<20 \times 10^9/L$ ), de forma análoga a la experiencia en la función pobre del injerto en el TPH, se ha reportado el uso de los análogos de la trombopoyetina (eltrombopag y romiplostin) para promover la recuperación, por su capacidad promover la expansión de células progenitoras<sup>(8)</sup>. Dado que no existen ensayos para evaluar su utilidad en este contexto, el manejo de estos fármacos se realiza según esquemas análogos a los de la trombopenia inmune, con dosis crecientes escaladas que se mantienen hasta obtener respuesta y posterior desescalada escalonada cuando se ha conseguido una respuesta plaquetar de  $>50 \times 10^9/L$  sostenida durante al menos 4 semanas.

Lo más habitual más allá del día +100 es la recuperación progresiva de las citopenias, a veces requiriendo mantener este soporte. No obstante, en los pacientes con citopenias persistentes más allá del día +100 y especialmente en aquellos casos que no respondan a G-CSF y/o análogos de trombopoyetina, se debe ampliar el estudio. Así, siempre se debe considerar el diagnóstico alternativo de la infiltración por la enfermedad de base o la displasia subyacente, siendo prioritario en estos casos la realización de un estudio de médula ósea para definir la actitud.

En aquellos pacientes que no obtienen respuesta a las medidas previas y siempre que se haya descartado otro origen de las citopenias, se puede valorar la infusión de un rescate de células progenitoras si estuvieran disponibles del propio paciente (por ejemplo, en pacientes en los que estuviera planificado trasplante autólogo) o del donante alogénico en pacientes que hayan recibido un TPH alogénico previo<sup>(9-10)</sup>.

## OTRAS MEDIDAS DE SOPORTE

Adicionalmente a las medidas específicas citadas, el manejo del SLC y el ICANS requieren un manejo de soporte adicional al tratamiento antiinflamatorio de la complicación. En este sentido, el SLC debe considerarse un diagnóstico de exclusión y la neutropenia febril debe manejarse según las guías establecidas con antibioterapia de amplio espectro y estudio de una potencial causa infecciosa. Además, dentro del soporte del paciente con ICANS se debe considerar la profilaxis anticomial además del soporte específico de las potenciales complicaciones que puedan añadirse. Por último, la profilaxis anti-infecciosa debe individualizarse en los casos de SLC e ICANS graves que requieran dosis altas de esteroides u otros inmunosupresores como fármacos antiinterleucinas como se ha mencionado.

## CONCLUSIONES

La terapia de soporte es un pilar fundamental para el éxito de la terapia CAR-T. La morbimortalidad relacionada con las complicaciones citadas puede tener un gran impacto en los resultados finales de la terapia, por lo que se debe adecuar el soporte para garantizar la minimización de complicaciones. Por último, la mayor parte de la evidencia mencionada procede de estudios realizados en pacientes que han recibido terapia CAR-T frente a CD19 en linfoma y leucemia linfoblástica, por lo que las recomendaciones se deben validar e individualizar en aquellos pacientes que reciban productos diferentes, especialmente los dirigidos frente a otras dianas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(1):47–62.
2. Gudiol C, Lewis RE, Strati P, Kontoyiannis DP. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of lymphoid malignancies: is there an excess risk for infection? *The Lancet Haematology*. 2021;8(3):e216–e228.
3. Los-Arcos I, Iacoboni G, Aguilar-Guisado M, et al. Recom-



recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper. *Infection*. 2020;

4. Hill JA, Seo SK. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Blood*. 2020;136(8):925–935.

5. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531–2544.

6. Rejeski K, Perez A, Sesques P, et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;138(24):2499–2513.

7. Rejeski K, Perez A, Iacoboni G, et al. The CAR-HEMATO-

TOX risk-stratifies patients for severe infections and disease progression after CD19 CAR-T in R/R LBCL. *J Immunother Cancer*. 2022;10(5):e004475.

8. Drillet G, Lhomme F, De Guibert S, Manson G, Houot R. Prolonged thrombocytopenia after CAR T-cell therapy: the role of thrombopoietin receptor agonists. *Blood Advances*. 2023;7(4):537–540.

9. De Tena PS, Bailén R, Oarbeascoa G, et al. Allogeneic CD34-selected stem cell boost as salvage treatment of life-threatening infection and severe cytopenias after CAR-T cell therapy. *Transfusion*. 2022;62(10):2143–2147.

10. Rejeski K, Burchert A, Iacoboni G, et al. Safety and feasibility of stem cell boost as a salvage therapy for severe hematotoxicity after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood Advances*. 2022;6(16):4719–4725.

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



## HEMATOGERIATRÍA E INTELIGENCIA ARTIFICIAL

### HEMATOGERIATRÍA, APLICABILIDAD CLÍNICA

*Dra. Teresa Cobo Rodríguez*  
*Servicio de Hematología*  
*Hospital U. del Sureste. Arganda del Rey, Madrid*

La población mundial está envejeciendo, y a nivel nacional se estima que en el año 2050 en torno al 30% de la población será >65 años, según datos de OMS e INE. Con el paso del tiempo se acumulan toxicidades, comorbilidades, y se producen cambios biológicos y moleculares: senescencia celular, inestabilidad genómica, que favorecen desarrollo de neoplasias. La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) junto con la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) formaron el grupo HematoRedecan que recientemente ha recogido estimaciones de incidencia, supervivencia y tendencias a nivel nacional del impacto de los neoplasias hematológicas (NH), las cuales ocupan ya el quinto lugar en la clasificación de incidencia del cáncer en general. La incidencia estimada para 2024 es de 28.657 nuevos pacientes, tasa de 55,9 casos/100.000 habitantes/año. Las neoplasias linfoides son las más frecuentes (69%) frente a las neoplasias mieloides 30%: Las NH mieloides más prevalentes en pacientes mayores de 70 años son la leucemia mieloides aguda (LMA) y los síndromes mielodisplásicos (SMD), y de estirpe linfocítica: la leucemia linfocítica crónica (LLC), el mieloma múltiple (MM), y Linfoma no Hodgkin (LNH)

Además del aumento de la incidencia en todos los grupos de edad, es reseñable que la edad media al diagnóstico va aumentando al incrementarse el porcentaje de población mayor. Por ejemplo, en el MM al diagnóstico el 35 % de los pacientes tienen  $\geq 75$  años, el 24 %  $\geq 80$ , y el 10 %  $\geq 85$  años y en LAM y SMD mediana de edad al diagnóstico es 70 años, y un 25 % tienen > 80 años.

Es un hecho, las consultas hematológicas están cambiando, cada vez tenemos pacientes más mayores (40% son >70 años), y esto nos obliga a cambiar la forma del abordaje tanto por la propia enfermedad, que se presenta con más factores adversos asociados, por ejemplo: LAM asocian grupos genómicos más desfavorables (mutaciones TP53, aneuploidias) y en Linfoma: estadios avanzados, biomarcadores (BCL2, Ki67..) y fenotipos no centrogerminal y activado (ABC) asociando mal pronóstico. Además hay mayor riesgo de toxicidades con tratamientos disponibles siendo necesario nuevas estrategias

Los pacientes mayores presentan gran heterogeneidad, la edad cronológica no aporta toda la información necesaria, es la edad biológica basándose en la reserva funcional la implicada en las amplias diferencias entre los pacientes. Por ello la edad cronológica, las comorbilidades y el estado general del paciente no son suficientes para catalogarlos, hay que valorar otras dimensiones: nutricional, cognitivo, funcional, social... y la presencia de síndromes geriátricos específicos: sarcopenia, fragilidad... Por tanto la valoración geriátrica se ha vuelto cada vez más importante en oncohematología, para identificar y revertir de forma individualizada la fragilidad la cual es dinámica pudiéndose intervenir y prevenir y así no infraestimar ni sobredosificar tratamientos y valorar el desafío de los dos objetivos principales: la supervivencia y la calidad de vida en estos pacientes

A pesar de los avances en últimos años, no existen guías clínicas específicas y la participación en ensayos clínicos (EC) sigue siendo escasa y sesgada porque la mayoría de sus criterios de inclusión se basan en la edad cronológica y en escalas cuantificando principalmente comorbilidades (Índice Charlson, CIRS) y estado basal: ECOG/ Karnofsky, siendo datos heterogéneos y subjetivos que pueden infraestimar el grado de fragilidad; se ha



demostrado que pacientes clasificados con ECOG 0-1 existe un 40% de fragilidad no percibida. Por otra parte también los scores pronósticos usados en las mayoría de NH dan siempre mucha puntuación a la edad cronológica, sin tener en cuenta otras dimensiones. Pero, ¿qué es la fragilidad?, es una pérdida de fuerza, resistencia, capacidad física y función cognitiva, lo que resulta en un mayor riesgo de vulnerabilidad a la enfermedad, la dependencia: mayor riesgo de caídas, discapacidad, hospitalización e institucionalización y la muerte.

Por todo ello, desde hace años la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) promueve la colaboración de hematólogos, oncólogos y geriatras para valorar nivel de fragilidad y la optimización de los tratamientos.

A nivel nacional, el Grupo Español de Hematogeriatria (GEHEG) de la SEHH, ha generado el objetivo de un nuevo modelo asistencial para cubrir las necesidades de los pacientes mayores con NH incorporando la evaluación de la fragilidad y el acceso a intervenciones de soporte con beneficio clínico demostrado que favorecen la toma de decisiones y el manejo de dichos pacientes. Uno de los estudios más relevantes realizados por el GEHEG ha sido el desarrollo de la primera escala específica orientada para ayudar a los hematólogos en el proceso de toma de decisiones terapéuticas, la denominada escala GAH (Geriatric Assessment Hematology), basada en el análisis de 30 ítems agrupados en 8 dimensiones: polifarmacia, situación funcional (actividades de la vida diaria), rendimiento físico (velocidad de la marcha), estado de ánimo, estado salud subjetivo, nutrición, estado mental y comorbilidades, para establecer el nivel de fragilidad: Robusto, prefrágil, frágil, dependiente según nº dimensiones afectadas. Además se puede establecer un score con la suma de puntos de ítems alterados en cada dominio el cual si es >42 (0-94) predice aumento de riesgo de toxicidad. Posteriormente el GEHEG ha seguido realizando análisis de datos gracias a un registro realizado a nivel nacional en los últimos años sobre el uso de la escala GAH en práctica clínica concluyendo y afianzando la escala GAH como herramienta con potencial pronóstico en supervivencia, medidas de soporte geriátrico y capacidad para adaptar y optimizar tratamientos. Además en el estudio RETROGAH, se demuestra que individualizar terapia basado en riesgo de toxicidad, permite seleccionar pacientes que se puedan beneficiar de tratamientos mas intensivos. En la práctica clínica la escasez de tiempo en nuestras consultas y la falta de entrenamiento en la realización de escalas específicas, hace fundamental la aportación de los geriatras en el abordaje integral de pacientes mayores con su práctica en el uso de escalas geriátricas que sistemática y globalmente analizan todas las esferas para una intervención individualizada y adaptada, por ello la valoración geriátrica integral (VGI) es necesaria y clasifica exhaustivamente el nivel de fragilidad



En las últimas guías de SIOG de 2023 se sigue afianzando que la VGI es algo fundamental y como novedades enfatiza el control de los parámetros habituales: comorbilidades, soporte cognitivo, social/emocional, funcional, nutricional, socioeconómico, y por el problema de escasez de tiempo y recursos de soporte geriátrico se propone una nueva herramienta llamada la *practical geriatric assessment* (PGA) que es un *patient reported outcome* (PRO) que puede realizar el propio paciente o cuidador, con disponibilidad en internet y posteriormente entregada a su médico

**VGI:** “proceso diagnóstico multidimensional e interdisciplinario, diseñado para identificar y cuantificar los problemas físicos, funcionales, psíquicos y sociales

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



que pueda presentar el paciente mayor, con objeto de desarrollar un plan de tratamiento y seguimiento de dichos problemas, así como la óptima utilización de recursos”

En la práctica clínica hematogeriátrica el abordaje ideal en pacientes >65 años sería realizar es un cribaje inicial con la escala específica GAH <https://gah.redbms.es/>; y otras escalas validadas como la escala G8 <https://www.mdcalc.com/calc/10426/g8-geriatric-screening-tool>, y si dan valores afectados pasar a VGI si es accesible; por otra parte también son útiles el uso de las guías: Older Adult Oncology de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) actualizadas anualmente y las guías de sociedad europea de cardiología (ESC) de gran utilidad para manejo de comorbilidades cardiovasculares muy frecuentes en estas edades. Existen otras herramientas como: estimación de la esperanza de vida usando e-prognosis (Lee index) <https://eprognosis.ucsf.edu/lee.php> o la evaluación de la quimiotoxicidad con las escalas: CARG (*cancer and aging research group*) o CRASH (*chemotherapy risk assessment scale for high age patients*) aunque CARG no fue eficaz en predicción de toxicidad en terapias dirigidas como fue en EC ALLIANCE de LLC: *ibrutinib +/- rituximab*. En todas las NH se está intentado implementar el uso de herramientas más específicas para establecer fragilidad y el abordaje en cada patología. El mieloma múltiple es la enfermedad con mayor recorrido en este aspecto, con muchas escalas de fragilidad específicas: IMWG-frailty index validado en el estudio FIRST, R-MCI y el score IMWG simplificado (edad, ECOG y índice Charlson) esta última utilizada en los estudio pivotaes más importantes (MAIA; Alcyone) donde se ha objetivado como la fragilidad es más significativa que la edad y el riesgo citogenético en términos de tolerancia, pronóstico y supervivencia. Por otra parte, basándose en las escalas (IMWG, RMCI) hay una tabla de ajuste de tratamiento propuesta por European Myeloma Network muy útil en la práctica clínica. En el ensayo GEM2017 FIT se ha utilizado por primera vez la escala GAH como criterio de inclusión.

En el linfoma, hay varias escalas específicas, la Fundación Italiana de Linfoma (FIL), confirma la eficiencia de la VGI y en 2019 ha propuesto Elderly Prognostic Index (EPI) basado en una VGI simplificada con: ADL (Activity of Daily Living), IADL (Instrumental ADL) y CIRS-G (Comorbidity Index Rating Scale for Geriatrics) asociado al IPI. Recientemente el grupo Noruego, Isaksen et al, ha desarrollado el Geriatric Prognosis Index (GPI), que también añade datos de funcionalidad (actividad instrumental), nutrición, estado cognitivo a los parámetros habituales de IPI y NCCN-IPI y R-IPI.

En LLC actualmente el uso de CLL comorbidity index (CLL-CI) incluye asociar a la presencia de patologías endocrinas, digestivas y vasculares al CLL-IPI dando un significado predictivo en terapias específicas (InmunoQT e iBTK) aunque nuevamente el abordaje multidimensional es fundamental en la LLC especialmente dadas las múltiples terapias dirigidas actuales y para la decisión de tratamientos finitos o hasta intolerancia o progresión.

En el SMD está el índice de comorbilidad MDS-CI (*Della Porta, 2021*) que tiene valor pronóstico independiente y su valor es muy relevante en pacientes con SMD de riesgo bajo, ya que permite identificar pacientes con baja probabilidad de transformación pero escasa esperanza de vida atribuible a la presencia de comorbilidades. El GESMD recomienda evaluar el estado general, y la calidad de vida al diagnóstico y evolutivamente con uso de escala EQ-5D-5L.

En LAM, los criterios *Ferrara*, se han utilizado en diferentes EC para definir pacientes candidatos a recibir o no tratamiento intensivo, pero no se utilizan en la práctica clínica habitual, por su percepción subjetiva de la fragilidad. En general para pacientes con LAM el estatus funcional o cognitivo deteriorado es crucial; los objetivos son la reducción de toxicidad relacionada con el tratamiento y mejorar la calidad de vida.

Finalmente nuestra posición a favor de mejorar nuestro abordaje de pacientes mayores con neoplasias hematológicas es factible y mejorable. Estamos en la década del Envejecimiento Saludable (2020-2030), una propuesta de la OMS para el desarrollo y mantenimiento de la capacidad funcional para el bienestar en la vejez siendo la



actividad física y la nutrición datos fundamentales. A nivel nacional es también una prioridad de la salud pública, y de hecho en la Comunidad de Madrid está en marcha el “Plan de atención integral a la fragilidad y promoción de la longevidad saludable en personas mayores” con múltiples proyectos en varios hospitales. Por tanto, tenemos que afianzar el abordaje multidimensional y multidisciplinar (geriatría, cardiología, nutrición, enfermería... ) de cara a realizar intervenciones que nos permitan una mejor valoración clínico/terapéutica y evitar el potencial edadismo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M et al Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. *J Geriatr Oncol*. 2015 Sep;6(5):353-61.
2. De la Rubia J.; González, B.; Cruz-Jentoft, A.J. et al Geriatric assessment in hematology scale predicts treatment tolerability in older patients diagnosed with hematological malignancies: The RETROGAH study. *J Geriatr Oncol* 2023 Jan;14(1):101401
3. Michele Spina, Francesco Merli, Benedetta Puccini et al Definition and Validation of the New Elderly Prognostic Index (EPI) for Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Integrating Geriatric and Clinical Assessment: Results of the Prospective “Elderly Project” on 1353 Patients By the Fondazione Italiana Linfomi. *Blood* (2019) 134 (Supplement\_1): 398.
4. Larocca A, Dold SM, Zweegman S, et al. Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia*. 2018;32:1697-712.
5. Isabel González-gascón-y-Marín, Mónica Ballesteros-Andrés, Sara Martínez-Flores et al “The Five “Ws” of Frailty Assessment and Chronic Lymphocytic Leukemia: Who, What, Where, Why, and When” *Cancers (Basel)* 2023 Sep 2;15(17):4391.
6. Cordoba R. For older adults with hematologic malignancies, a comprehensive geriatric assessment matters *Haematologica* 2022 May 1;107(5):1022-1023.

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA

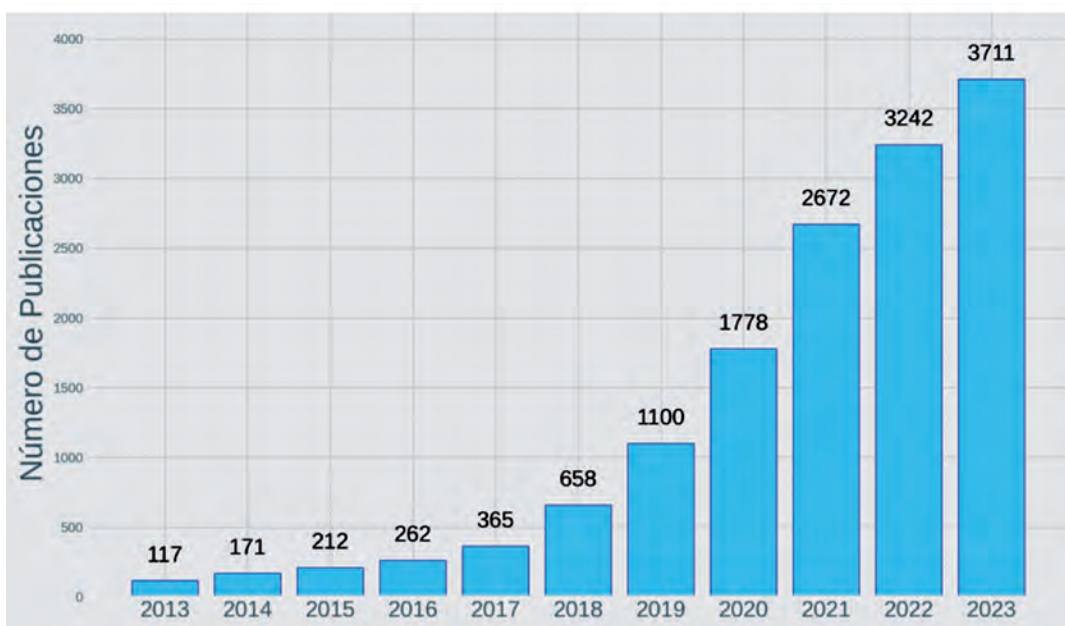


## APLICACIONES DE LA IA EN HEMATOLOGÍA: UTILIDAD EN EL LABORATORIO Y EN LA CLÍNICA

Dr. Roberto Trelles Martínez  
Servicio de Hematología  
Hospital U. Fundación Alcorcón. Madrid

La Inteligencia Artificial<sup>1</sup>(IA) lleva acompañándonos desde hace varios años en nuestra vida cotidiana y, de la misma manera, comienza a tomar protagonismo en numerosos proyectos en medicina.

Es complicado predecir de manera exacta hasta qué punto va a participar en los diagnósticos y tareas sanitarias en los próximos 10 años, pero podemos hacernos una idea si miramos el progresivo aumento de publicaciones relacionadas en los últimos 10 años (**Figura 1**). De hecho, aunque la mayoría de estos sistemas están en desarrollo e investigación, ya disfrutamos de sistemas de reconocimiento de imagen como *Cellvision* en algunos centros, el cual está basado en sistemas de Aprendizaje Automático o Machine Learning<sup>2</sup>.



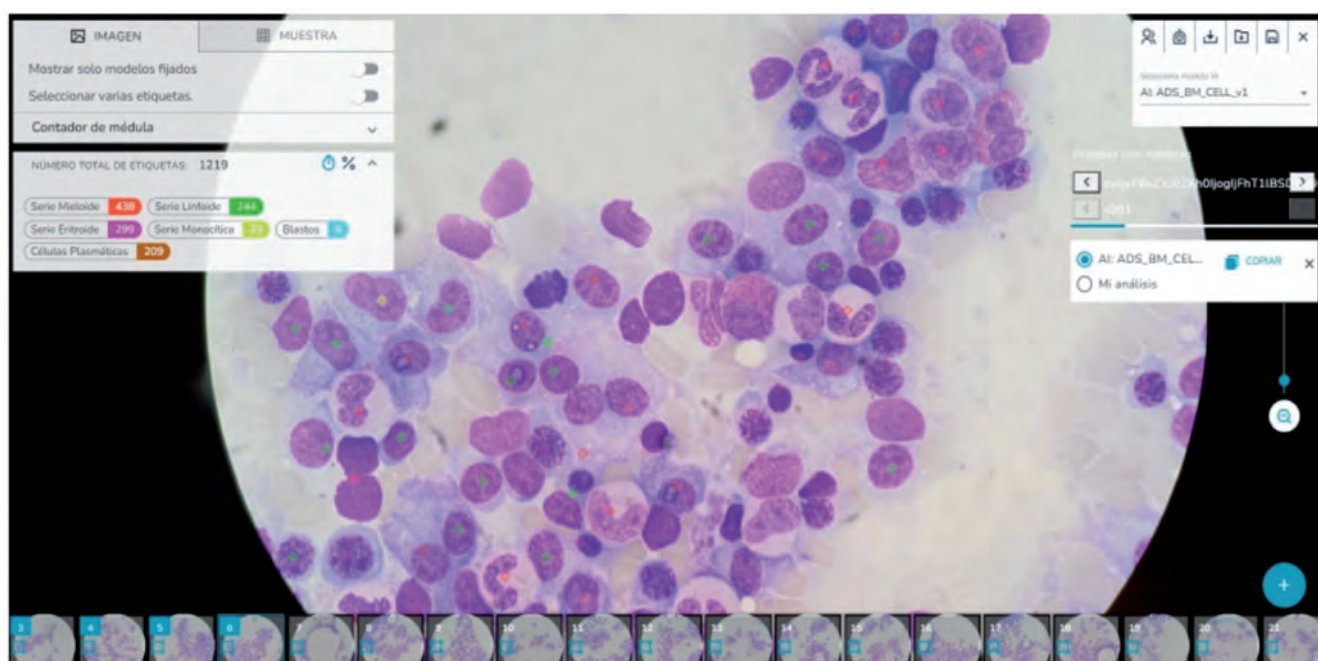
**Figura 1.** Publicaciones en Hematología e Inteligencia Artificial (2013-2023). Fuente: PubMed.

La Hematología es una especialidad muy amplia, que combina procesos diagnósticos, manejo clínico del paciente y gestión de los hemoderivados, generando elevadas cantidades de datos. Todo ello hace a la Hematología especialmente atractiva para el desarrollo y empleo de sistemas de IA, los cuales consumen grandes cantidades para su correcto funcionamiento. Estos sistemas pretenden mejorar el análisis de datos, disminuir los tiempos y entrenar algoritmos inteligentes en el reconocimiento de patrones para el apoyo en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades, diseño de nuevos índices pronósticos o mejorar la gestión de los recursos disponibles.

A continuación, vamos a describir algunas de las áreas de la hematología dónde ya existe evidencia científica de la participación de dichos sistemas inteligentes, dónde encontramos una elevada contribución de grupos españoles:



**1. Diagnóstico y clasificación de enfermedades:** La IA ha demostrado estar capacitada para reconocer células sanguíneas y de médula ósea (MO) e identificar con elevada sensibilidad hasta 19 clases celulares, lo cual se podría implementar para apoyar el conteo celular en MO. A día de hoy se encuentra en marcha el proyecto ALMA (**Imagen 1**), un proyecto que trata de mejorar estos resultados (aumentando el número de clases celulares) y que incluye la participación varias Universidades y Hospitales de la Comunidad de Madrid. Este sistema tiene como objetivo apoyar el conteo celular óptico en los diagnósticos hematológicos, acelerando y homogeneizando el proceso. En su proyecto piloto (2019-2021), reconocían 7 tipos celulares (linfocitos, células plasmática, monocito, mielocito, blastos, eritroblastos y artefactos) con una sensibilidad del 91,6% y una precisión del 91,3%<sup>(1)</sup>.



**Imagen 1.** Etiquetado celular de una muestra de médula ósea (proyecto ALMA).

Fuente: <https://www.comunidad.madrid/noticias>

**2. Medicina personalizada:** Analizando grandes conjuntos de datos de pacientes, podemos identificar qué tratamientos han sido más efectivos para perfiles de pacientes específicos, permitiendo así tratamientos personalizados que mejorarán las tasas de éxito. Podemos ver como el grupo español de Mieloma Múltiple (MM) ha participado en nuevos modelos predictivos basados en Árboles de Decisión<sup>3</sup> (AD) para evaluar la supervivencia en MM, donde se incluye la primera línea de tratamiento recibida como factor pronóstico.

Otro ejemplo de ello es el uso de Máquinas de Vectores de Soporte<sup>4</sup> (SVM) para clasificar grupos de pacientes hematológicos con diferente capacidad de formación de anticuerpos frente a COVID-19, lo que podría dirigir la vacunación de estos pacientes<sup>(2-3)</sup>.

**3. Evaluación de la respuesta al tratamiento:** Continuamos necesitando mejorar los sistemas de detección de Enfermedad Mínima Residual (EMR) en las enfermedades hematológicas y para ello debemos valernos de los mejores sistemas de análisis de datos de los que dispongamos. Probablemente la evaluación de la biopsia líquida será un campo de grandes alianzas entre IA y Hematología, pero también la veremos participar en la EMR por citometría de flujo o por Biología Molecular<sup>(4)</sup>.

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



- 4. Pronóstico de enfermedades:** La IA promete mejorar los modelos predictivos actuales de enfermedades hematológicas basándose en datos clínicos y moleculares, ayudando a los médicos a tomar decisiones informadas sobre la mejor estrategia de tratamiento a seguir. De nuevo, un grupo español (en este caso el GESMD) nos ofrece un nuevo modelo predictivo en SMD y LMMC, superior a los previos y con acceso web<sup>5</sup> (5).
- 5. Detección temprana de complicaciones:** La IA puede monitorizar continuamente a los pacientes para detectar signos tempranos de complicaciones, como la aparición de eventos trombóticos en Neoplasia Mieloproliferativas Crónicas o su evolución a Mielofibrosis, lo cual nos puede hacer intensificar la terapia en ciertos pacientes de alto riesgo de evolución<sup>6</sup>.
- 6. Optimización de transfusiones de sangre:** La IA ayuda a gestionar las reservas de sangre y a predecir las necesidades de transfusión en hospitales, asegurando que los recursos sean utilizados de manera eficiente y que los pacientes reciban transfusiones cuando realmente las necesiten, apoyando a los sistemas de vigilancia. También puede dar soporte en la búsqueda de donantes complejos o en la búsqueda de donantes de médula ósea no emparentados, mejorando así el tiempo de respuesta en situaciones de vital importancia<sup>7</sup>.
- 7. Desarrollo de nuevos medicamentos:** Aunque nuestra participación directa en este tipo de líneas de investigación sea más limitada debemos conocer que la IA está transformando el diseño de fármacos, acelerando el desarrollo de los mismos al analizar rápidamente grandes volúmenes de datos científicos y clínicos con el objetivo de identificar posibles dianas terapéuticas y moléculas candidatas<sup>8</sup>.

Existe todavía cierta incertidumbre en cuanto al cómo realizan los análisis estos sistemas inteligentes (sobre todo cuando hablamos de Redes Neuronales Artificiales)<sup>6</sup>, lo que sigue constituyendo uno de los mayores obstáculos para que los médicos confíen en estos sistemas. El médico debe saber cómo se ha llegado a un diagnóstico para poder aplicar un tratamiento dirigido. En este sentido existen líneas de trabajo donde se ofrecen sistemas de explicabilidad que permiten a los médicos evaluar los resultados ofrecidos por el algoritmo (9,10)

Otro obstáculo que debe tratar la IA es la dificultad legislativa que existe en torno a la obtención de datos de pacientes, donde la protección de datos es prioritaria, existiendo algunas líneas de trabajo para mejorar estos problemas:

- A) Uno de ellos es el desarrollo de técnicas de IA generativa, en la que se generan datos a partir de un conjunto de ejemplos iniciales, para poder posteriormente entrenar un sistema de alto consumo de datos sin la necesidad de disponer del total de los datos necesarios<sup>9</sup>.
- B) Otra esperanza de futuro está depositada en el aprendizaje federado. En este tipo de aprendizaje, los algoritmos se entrenarán en cada uno de los hospitales, sin necesidad de extraer los datos fuera de los mismos, lo que aseguraría de manera más fiable la privacidad de los pacientes. Una vez finalizado el entrenamiento en cada hospital, irán a un sistema central donde compartirán con sus “algoritmos hermanos” de otros hospitales los conocimientos adquiridos, manteniéndose en todo momento los datos de los pacientes en su hospital.

El problema de la elevada necesidad de datos lo vamos a continuar viendo en patologías de baja incidencia o enfermedades de presentación atípica, que representan una parte importante de nuestro día a día y que, proba-



blemente, será donde nos focalicemos cuando dispongamos de sistemas inteligentes de apoyo que aceleren los procesos diagnósticos.

Probablemente el mayor obstáculo para participar en estos proyectos sea la necesidad de conformar grupos de trabajo multidisciplinares fuera del hospital, donde buscaremos asociarnos a grupos de investigación de universidades biotecnológicas o empresas privadas subvencionadas con ayuda de proyectos de investigación. Una posibilidad de futuro es que, al igual que existen unidades de investigación que nos apoyan estadísticamente, vayan incorporándose equipos de IA en cada hospital, pero esto no está nada claro.

En definitiva, la IA se muestra disponible para que todos podamos aprovechar sus posibilidades. Es el momento de crear equipos multidisciplinares que nos ayuden a encontrar un equilibrio perfecto entre medicina personalizada y medicina de precisión.

---

### Notas de página:

1 *Inteligencia Artificial: Disciplina de las ciencias computaciones que se dedica al desarrollo de sistemas informáticos capaces de imitar comportamientos humanos inteligentes.*

2 *Machine Learning (ML): Sistemas informáticos capaces de reconocer patrones a partir de ejemplos. Existen varios tipos. ML supervisado: Modelos entrenados con datos etiquetados previamente por un humano. ML No supervisado: El sistema descubre patrones en datos sin etiquetar. ML por refuerzo: Aprende a tomar decisiones optimizando recompensas a través de la interacción con un entorno.*

3 *Los árboles de decisión (AD) son un modelo de aprendizaje supervisado que utiliza una estructura de árbol para la toma de decisiones, donde cada nodo representa una característica (lesión lítica), cada rama un criterio de decisión (sí/no), y cada hoja un resultado final (diagnóstico). Es un modelo de ML tradicional.*

4 *Las máquinas de vector soporte (SVM) son un modelo de aprendizaje supervisado que funciona encontrando el hiperplano que mejor separa los grupos de datos en un espacio multidimensional, con funciones de clasificación y predicción. Es un modelo de ML tradicional.*

5 [Http://gesmd-publi-1tg2bf06umiah-1281548260.eu-west-3.elb.amazonaws.com](http://gesmd-publi-1tg2bf06umiah-1281548260.eu-west-3.elb.amazonaws.com)

6 *Las redes neuronales artificiales son modelos ideados hace más de 50 años, aunque desarrollados en la última década gracias a los avances tecnológicos (Big Data, microprocesadores, etc.). A diferencia de los sistemas de ML tradicional (SVM o AD) precisan grandes cantidades de datos para poder entrenarse. Su flexibilidad y capacidad de aprendizaje profundo las hacen herramientas aplicables a todos los campos de investigación sanitaria. Su diseño es claramente más complejo que el de los sistemas tradicionales.*

### BIBLIOGRAFÍA

- Bermejo-Peláez D, Rueda Charro S, García Roa M, Trelles-Martínez R, Bobes-Fernández A, Hidalgo Soto M, et al. Digital Microscopy Augmented by Artificial Intelligence to Interpret Bone Marrow Samples for Hematological Diseases. *Microsc Microanal* [Internet]. 2024 Feb 1;ozad143.
- Mosquera Orgueira A, González Pérez MS, Díaz Arias JÁ, Antelo Rodríguez B, Alonso Vence N, Bendaña López Á, et al. Survival prediction and treatment optimization of multiple myeloma patients using machine-learning models based on clinical and gene expression data. *Leukemia*. 2021 Oct;35(10):2924–35.
- Rodríguez-Belenguer P, Piñana JL, Sánchez-Montañés M, Soria-Olivas E, Martínez-Sober M, Serrano-López AJ. A machine learning approach to identify groups of patients with hematological malignant disorders. *Comput Methods Programs Biomed* [Internet]. 2024;246:108011.
- Bou Zerdan M, Kassab J, Saba L, Haroun E, Bou Zerdan M, Allam S, et al. Liquid biopsies and minimal residual disease in lymphoid malignancies. *Front Oncol*. 2023;13:1173701.
- Mosquera Orgueira A, Perez Encinas MM, Diaz Varela N, Wang YH, Mora E, Diaz-Beya M, et al. Validation of the Artificial Intelligence Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes in chronic myelomonocytic leukaemia: A novel approach for improved risk stratification. *Br J Haematol*. 2024 Feb.
- Elsayed B, Elshoeibi AM, Elhadary M, Ferih K, Elsabagh AA, Rahhal A, et al. Applications of Artificial Intelligence in Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Diagnosics (Basel, Switzerland)*. 2023 Mar;13(6).
- Lopes MGM, Recktenwald SM, Simionato G, Eichler H, Wagner C, Quint S, et al. Big Data in Transfusion Medicine and Artificial Intelligence Analysis for ne Blood Cell Quality Control. *Transfus Med hemotherapy Off Organ der Dtsch Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*. 2023 Jun;50(3):163–73.

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



8. Janssen A, Smalbil L, Bennis FC, Cnossen MH, Mathôt RAA. A Generative and Causal Pharmacokinetic Model for Factor VIII in Hemophilia A: A Machine Learning Framework for Continuous Model Refinement. Clin Pharmacol Ther. 2024 Feb.

9. Alanzi T, Alanazi F, Mashhour B, Altalhi R, Alghamdi A, Al Shubbar M, et al. Surveying Hematologists' Perceptions and

Readiness to Embrace Artificial Intelligence in Diagnosis and Treatment Decision-Making. Cureus. 2023 Nov;15(11):e49462.

10. Diaz-Del-Pino S, Trelles-Martinez R, González-Fernández FA, Guil N. Artificial intelligence to assist specialists in the detection of haematological diseases. Heliyon. 2023 May;9(5):e15940.



## MIELOMA MÚLTIPLE

### MANEJO DEL RIESGO INFECCIOSO EN EL PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE

Dra. Cristina Encinas Rodríguez  
Servicio de Hematología  
Hospital General U. Gregorio Marañón. Madrid

#### IMPORTANCIA DE LAS INFECCIONES EN EL PACIENTE DIAGNOSTICADO DE MIELOMA MÚLTIPLE

La infección es causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple (MM) y el riesgo no ha disminuido en las últimas décadas con la introducción de las nuevas terapias<sup>(1-2)</sup>. Los pacientes con MM tienen hasta 10 veces más de riesgo de tener una infección vírica y hasta 7 veces más de que sea bacteriana con respecto a la de la población sana<sup>(1-2)</sup>. Dicho riesgo es especialmente elevado tras el diagnóstico (sobre todo en los primeros 4 meses de tratamiento<sup>(3-4)</sup>), y más de la mitad de las infecciones son de origen respiratorio<sup>1</sup>. En el caso del paciente con MM recaído y/o refractario (MMRR) el riesgo de infección es también especialmente alto debido a un incremento de la inmunosupresión por la toxicidad acumulada de los tratamientos previos y una mayor historia de infecciones previas<sup>(5)</sup>. Existen factores que influyen en el riesgo de infección como son la inmunodeficiencia intrínseca del paciente con MM<sup>(6)</sup>, los tratamientos dirigidos contra el MM que incrementan la inmunosupresión y otros factores relacionados con el paciente como son la edad avanzada que puede llevar asociados un mayor riesgo de aislamiento social, de deterioro físico y/o cognitivo y de presentar mayor número de comorbilidades.

#### RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN Y PROFILAXIS DE INFECCIONES EN EL PACIENTE CON MM

Son varias las guías publicadas con recomendaciones de expertos para mitigar la incidencia y la severidad de las infecciones en los pacientes con MM. Estas recomendaciones están dirigidas a los pacientes en tratamiento con inmunomoduladores (IMiDs), inhibidores de proteasoma (IP), citostáticos y anticuerpos (Ac) monoclonales antiCD38<sup>(5-7)</sup>. De forma más reciente también se han publicado recomendaciones para el manejo y prevención de infecciones de forma más específica de los pacientes tratados con terapia celular dirigida<sup>(8-9)</sup> como son los Ac bispecíficos dirigidos frente a diana BCMA y no BCMA y la terapia con células T modificadas con receptor quimérico antígeno-específico conocida como CAR-T (*chimeric antigen receptor*).

Estas guías recomiendan estrategias tempranas de prevención, que incluyen a modo de resumen:

- 1) Vacunación previa al inicio de tratamiento con especial atención al neumococo, Influenza A y B, Virus varicella zoster y SARS-COV2.
- 2) Realización de serologías al inicio del tratamiento para optimizar la profilaxis.
- 3) Realización de screening (test cutáneo de tuberculina y test de liberación de interferón gamma) para detección de infección latente de *Mycobacterium tuberculosis* y realizar profilaxis adecuada.
- 4) Profilaxis antiviral, antifúngica y antibiótica (más controvertida y sin unanimidad entre los expertos, probablemente limitada a pacientes con mayor riesgo)
- 5) Profilaxis con inmunoglobulinas (Ig) intravenosas (IV) de forma primaria para mantener niveles de IgG >400 mg/dl incluso sin haber presentado una infección severa en el caso de la terapia celular dirigida y secundaria en el resto de los tratamientos.
- 6) Medidas de soporte con G-CSF en caso de neutropenia severa, con precaución durante la escalada

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



de dosis de los Ac biespecíficos o tras la infusión de la terapia CAR-t por el riesgo potencial de síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

## IDENTIFICACIÓN DE GRUPO DE PACIENTES CON MÁS RIESGO DE INFECCIÓN

Con vistas a optimizar el manejo de la profilaxis infecciosa, es importante también tratar de identificar grupos de pacientes con mayor riesgo de tener una infección grave.

A lo largo de los últimos años se han desarrollado escalas para predecir riesgo de tener una infección en los pacientes con MM. En un análisis post-hoc del ensayo clínico (EECC) FIRST en una población de pacientes no candidata a trasplante y tratada con esquemas basados en IMiD se evaluaron las infecciones que se produjeron durante el tratamiento y los factores de riesgo para presentar infecciones graves<sup>(3)</sup>. Se obtuvo un modelo predictivo de riesgo de presentar una primera infección en los 4 primeros meses desde el inicio del tratamiento que incluyó el ECOG, B2-microglobulina (B2M), lactato deshidrogenasa (LDH), y hemoglobina. Los pacientes de riesgo alto en comparación con los de bajo riesgo tuvieron un riesgo de presentar infección grave en los primeros 4 meses del 24 % vs 7 %<sup>(3)</sup>.

El grupo español de mieloma (GEM) publicó en 2022 un score simple para la predicción de infecciones graves en pacientes con MM, tanto candidatos como no candidatos a TPH, en un análisis post-hoc de los EECC GEM2005 >65, GEM2005 <65, GEM2010 (> 65 años) y GEM 2012 (< 65 años), de una muestra de 1347 pacientes (847 candidatos a trasplante)<sup>4</sup>. Las variables asociadas con un aumento del riesgo de infección grave en los primeros 4 meses incluyeron la albúmina  $\leq 30$  g/L, el sexo masculino ECOG > 1 y los MM de tipo no IgA. Los pacientes de riesgo intermedio-alto en comparación con los de bajo riesgo tuvieron un riesgo de presentar infección de grave en los primeros 4 meses del 20% vs 8%<sup>(4)</sup>.

Los estudios en los que se basan estas escalas tienen sus limitaciones principalmente que no incluyen pacientes tratados con anti-CD38 ni tampoco a pacientes en recaída (MMRR). Coinciden en establecer que el mayor riesgo de infección grave en el paciente con MMND es en los primeros 4 meses de tratamiento por lo que probablemente son escalas útiles para identificar pacientes con mayor riesgo de infección y limitar en estos pacientes la profilaxis antibacteriana que es la más controvertida hoy en día.

## IDENTIFICACIÓN DE GRUPOS DE RIESGO DE MAYOR INCIDENCIA DE INFECCIÓN EN PACIENTES QUE RECIBEN TERAPIA CART

La hematotoxicidad es un efecto adverso frecuente de la terapia CAR-T y esto predispone a infecciones severas. La escala CAR-HEMATOTOX (<https://www.germanlymphoma-alliance.de/Scores.html>) validada inicialmente en pacientes con linfoma que reciben en vida real Axicabtagene ciloleucel o Tisagenlecleucel identifica dos grupos de pacientes con diferente riesgo de hematotoxicidad, con riesgo alto ( $\geq 2$ ) y bajo (0-1). Esta escala se realiza previamente a iniciar la linfodepleción, es sencilla de aplicar y se basa en 5 parámetros relacionados con las citopenias (cifra de plaquetas, hemoglobina y neutrófilos) y con el estado de inflamación (PCR y ferritina). Recientemente se ha demostrado la utilidad de la escala CAR-HEMATOTOX para predecir toxicidad también en pacientes con MM que reciben tratamiento con Idecabtagene vicleucel y Ciltacabtagene autoleucel. En este grupo de pacientes con MM que reciben CART anti-BCMA la escala identifica el grupo de pacientes con mayor riesgo de neutropenia, de infección severa y también de mortalidad no relacionada con recaída (principalmente por infección)<sup>(10)</sup>.

## IDENTIFICACIÓN DE GRUPOS DE RIESGO DE MAYOR INCIDENCIA DE INFECCIÓN EN PACIENTES QUE RECIBEN TERAPIA AC BIESPECÍFICOS

Actualmente no existe ninguna escala de riesgo validada en este grupo específico de pacientes. El IMWG ha



consensuado recientemente una serie de factores de riesgo de infección para ayudar al manejo y la prevención de las infecciones<sup>(9)</sup>.

En resumen, el paciente con diagnóstico de MM tiene mayor riesgo de tener una infección grave incluso con los nuevos fármacos por lo que es importante identificar pacientes con mayor riesgo de infección y realizar un manejo y una prevención óptima de las infecciones, con vistas a reducir la incidencia y sobre todo la severidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U-H, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015 Jan;100(1):107–13.
2. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, Björkholm M, Goldin LR, Blimark C, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study. *Haematologica*. 2012 Jun;97(6):854–8.
3. Dumontet C, Hulin C, Dimopoulos MA, Belch A, Dispenzieri A, Ludwig H, et al. A predictive model for risk of early grade $\geq$ 3 infection in patients with multiple myeloma not eligible for transplant: analysis of the FIRST trial. *Leukemia*. 2018;32(6):1404–13.
4. Encinas C, Hernandez-Rivas JÁ, Oriol A, Rosiñol L, Blanchard MJ, Bellón JM, et al. A simple score to predict early severe infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 19 de abril de 2022;12(4):1–8.
5. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, Lonial S, Martin T, Gertz MA, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *The Lancet Haematology*. febrero de 2022;9(2): e143–61.
6. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 1 de septiembre de 2007;138(5):563–79.
7. Guía de Mieloma Múltiple. Grupo Español de Mieloma 2021 ISBN: 978-84-18420-91-7
8. Heinz Ludwig, Evangelos Terpos, Niels van de Donk, Maria-Victoria Mateos, Philippe Moreau, Melitios-Athanasios Dimopoulos et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2023; 24: e255–69
9. Raje N, Anderson K, Einsele H, Efebera Y, Gay F, Hammond SP, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):116.
10. Rejeski K, Hansen DK, Bansal R, Sesques P, Ailawadhi S, Logue JM, et al. The CAR-HEMATOTOX score as a prognostic model of toxicity and response in patients receiving BCMA-directed CAR-T for relapsed/refractory multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2023;16(1):88

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



## MIELOMA MÚLTIPLE DE ALTO RIESGO FUNCIONAL

*Dra. M<sup>a</sup> Jesús Blanchard Rodríguez*  
*Servicio de Hematología*  
*Hospital U. Ramón y Cajal. Madrid*

El pronóstico del Mieloma Múltiple (MM) ha mejorado considerablemente en las últimas dos décadas con la introducción de los nuevos esquemas terapéuticos, basados en inhibidores proteosómicos (IPs), inmunomoduladores (IMiDs) y posteriormente los anticuerpos monoclonales anti CD38. Sin embargo, es una enfermedad, con una gran heterogenicidad, clínica y biológica, donde encontramos pacientes de riesgo estándar con supervivencias que puede ser superiores a los 10 años, y por el contrario, pacientes con factores de alto riesgo, con un pronóstico mucho más adverso, con supervivencias entre 2 y 3 años<sup>(1)</sup>.

Una adecuada identificación de los factores de riesgo individuales de cada paciente es necesario para una mejor aproximación terapéutica.

A lo largo del tiempo, se ha identificado diferentes factores de riesgo relacionados con el paciente (edad, performance estatus, comorbilidad), con la carga tumoral (B2 Microglobulina (B2M), LDH, anemia, enfermedad extramedular, presencia de células plasmáticas circulantes (CTCs) en sangre periférica, insuficiencia renal e hipoalbuminemia) y con las características intrínsecas celulares (alteraciones citogenéticas y moleculares)<sup>(2-4)</sup>. Ver tabla 1.

**Tabla 1. Factores de riesgo en MM.**

ALTERACIONES CITOGENÉTICAS-GENÓMICAS	CARACTERÍSTICAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD/CARGA TUMORAL	CALIDAD DE RESPUESTA
<ul style="list-style-type: none"><li>• Translocaciones IgH: t(4;14), t(14;16), t(14;20)</li><li>• Del17p y mutaciones de TP53</li><li>• Ganancia/amplificación 1q</li><li>• Del1p</li><li>• &gt; 1 alteración se asocia a pronóstico muy adverso (doble-triple hit)</li><li>• GEP: alto riesgo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• R-ISS (II/III)</li><li>• B2 M &gt; 5.5 mg/L</li><li>• Insuficiencia renal</li><li>• Hipoalbuminemia</li><li>• LDH elevada</li><li>• Enfermedad extramedular</li><li>• CTCs detectado mediante citometría de flujo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta subóptima a la 1L</li><li>• Recaída precoz</li></ul>

Actualmente el Mieloma Múltiple de alto riesgo se reconoce según el sistema pronóstico internacional de estadificación revisado (R-ISS) creado en 2015, que incorporaba el valor de la LDH, y la presencia o ausencia de las siguientes alteraciones citogenéticas consideradas de alto riesgo detectadas mediante la realización de técnicas de hibridación in situ (FISH), t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) y del17p, al ISS (basado en la B2M y los valores de albúmina como reflejo de carga tumoral y función renal). El ISS-R identifica 3 grupos de riesgo, ISS-R I (ISS I sin alteraciones citogenéticas y con niveles de LDH normales), ISS-R III (ISS III asociado a alteraciones citogenéticas o niveles elevados de LDH) e ISS-R II que incluye el resto de las combinaciones. Con una mediana



de seguimiento de 46 meses, la supervivencia global (SG) fue no alcanzada para los pacientes con ISS-R I, 83 meses para los pacientes de ISS-R II, y 43 meses para el ISS R III (5). La principal limitación de este score es que el 62% de los pacientes fueron clasificados en el grupo de riesgo intermedio, por lo que el European Myeloma Network (EMN) elaboró el ISS R2, que analizaba el impacto pronóstico de cada característica e incluía además, las ganancias/amplificaciones de 1q<sup>(6)</sup>. Ver tabla 2.

**Tabla 2. Estadios Pronóstico en MM.**

ISS	ISS-R	ISS-R2
Estadio I: B2M <3.5 µg/L y albúmina ≥ 3.5 g/d Estadio II: no ISS I ni ISS III Estadio III: B2M ≥5.5 µ/L	Estadio I: ISS I con citogenética estándar (t(4;14); t(14;16) y del17p negativos) y LDH normal Estadio II: no I ni III Estadio III: ISS III y aumento de LDH y/o t(4;14), t(14;16) o del17p positivos (detectado por FISH)	Puntuación: ISS II: 1 punto ISS III: 1.5 puntos Del17p: 1 punto LDH elevada: 1 punto t(4;14): 1 punto 1q+: 0.5 puntos Grupos: Bajo riesgo: 0 Riesgo intermedio: 0.5-1 Intermedio-Alto: 1.5-2.5 Alto: 3-5

Sin embargo, la identificación de pacientes con riesgo de MM que recaen más precozmente es inherentemente una evaluación dinámica. En un subconjunto de pacientes con MM, la biología adversa de la enfermedad sólo se hace evidente después del fracaso del tratamiento de primera línea. Definimos esta entidad como MM de alto riesgo funcional, que abarca la recaída dentro de los 18 meses posteriores al inicio de tratamiento y /o dentro de los 12 meses posteriores al autotrasplante de células madre (TPH). Entre el 20-40% de estos pacientes al diagnóstico, presentaban un ISS I, y más del 50% tenían citogenética de riesgo estándar; por lo que su recaída no era esperada, presentando un pronóstico muy adverso, con SG entre los 15 y los 45 meses<sup>(6)</sup>.

La identificación de estos pacientes es primordial para realización de ensayos con terapias intensivas, incorporación de nuevos agentes y estrategias, que nos ayuden a mejorar su supervivencia.

En el estudio CoMMpass se analizaron las alteraciones genómicas en los pacientes considerados de alto riesgo funcional (refractarios a la terapia de inducción o recaída temprana < 12 meses, sin marcadores de alto riesgo citogenético al diagnóstico). En ellos se observó un aumento de las mutaciones que afectan la vía IL6/JAK/STAT 3 y un perfil de expresión genético asociado con mitosis aberrante y respuesta al daño del ADN<sup>(7)</sup>.

Los ensayos de perfiles de expresión génica (GEP), que analizan la expresión de genes específicos mediante niveles de expresión de expresión de ARN mensajero (ARNm) en las células del MM, pueden predecir el MM de alto riesgo funcional. Se han publicado más de 20 firmas genéticas específicas (por ejemplo UAMS-17, UAMS-70 o GEP70, IFM-15, GEP80, etc). La firma EMC-92 (también conocida como SKY92) demostró ser la mejor herramienta pronóstico disponible para MM, estandarizada y fácil de aplicar. Fue desarrollado usando una cohorte de 290 pacientes con MM de nuevo diagnóstico. Incluye la combinación de 92 genes, y proporciona un resultado binario, clasificando a los pacientes en alto riesgo o riesgo estándar. Posteriormente, SKY92, ha sido validada en 16 cohortes de pacientes (un total de 3339 pacientes)<sup>(8,9)</sup>.

La expresión de células plasmáticas circulantes (CTCs), fue significativamente más alta en pacientes en pacientes con recidiva precoz (aún sin cumplir criterios de leucemia de células plasmáticas). En un estudio del

# XVIII CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
10, 11 y 12 DE ABRIL DE 2024. MUTUA MADRILEÑA



grupo GEM, se analizó el impacto de la presencia de CTCs en 374 pacientes incluidos en los estudios GEM2012MENOS65 y GEM2014MAIN. Aquellos pacientes con niveles indetectables de CTCs presentaron una mejor supervivencia libre de progresión (SLP), mientras que la presencia de  $\geq 0.01\%$  CTCs se podría considerar un nuevo factor de estadificación<sup>(10)</sup>.

La respuesta obtenida, también es un factor a valorar para la identificación de los pacientes con alto riesgo funcional (pronóstico dinámico). Una respuesta subóptima fue más frecuente entre los pacientes con recaída precoz. En un metaanálisis con más de 2000 pacientes, se analizó el impacto de alcanzar o no al menos muy buena respuesta parcial (VGPR), y se encontró que este criterio, aumentaba la tasa de pacientes de alto riesgo del 7 al 20% en un 56% de los mismos<sup>(11)</sup>. Sería necesario incorporar el valor de la enfermedad mínima residual (EMR).

## ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL MM DE ALTO RIESGO FUNCIONAL

El adecuado tratamiento de los pacientes con alto riesgo funcional es una necesidad no cubierta y constituye uno de los principales retos terapéuticos actuales. Existen diferentes estudios dirigidos a esta población de pacientes, que intentan mejorar su pronóstico adverso.

La adicción del anticuerpo monoclonal anti CD38, daratumumab, a los esquemas de lenalidomida/dexametasona (DRd) y bortezomib/dexametasona (DVd) ha demostrado en un estudio post hoc en pacientes con recaída temprana tras 1 línea de tratamiento ( $< 18-24$  meses) una reducción del riesgo de progresión o muerte del 65% (HR 0.35,  $p < 0.001$ ) aunque la SLP de esta población de pacientes es significativamente inferior que la población de pacientes que recibe un triplete basado en daratumumab en recaída tardía (27.9 meses vs 51.8 meses). La SG en esta población de pacientes de alto riesgo funcional fue de 47 meses frente a la no alcanzada (NA) de los pacientes con recaída tardía. En estudio ASPIRE (Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona), la SLP en pacientes con recaída precoz fue de 21 meses frente a 30 meses para aquellos que presentaron recaída más tardía<sup>(12)</sup>.

En el estudio fase 3, CANDOR, los pacientes con recaída precoz tras 1 línea de tratamiento (en los primeros 18 meses tras el inicio de la terapia) que recibían el triplete Daratumumab/Carfilzomib/Dexametasona, mostraban un beneficio de SLP frente a los que recibían el brazo control con Carfilzomib/Dexametasona (Kd) (HR 0.6) con una SLP NA vs 13 meses<sup>(12)</sup>.

En el estudio IKEMA, que evalúa la adicción del anticuerpo monoclonal anti CD38, Isatuximab, al doblete Kd se observó una SLP de 24.7 meses en pacientes con recaída precoz ( $< 12$  meses) frente a los 42.7 meses para los pacientes con recaída tardía, aunque si se demostró beneficio de la adicción del isatuximab con una HR de 0.662 (IsaKd 24.7 meses vs Kd 17.2 meses)<sup>(12)</sup>.

La terapia con células CAR T es una opción prometedora en estos pacientes. El estudio fase 2, KARMMA-2, es un estudio multi-cohorte para evaluar la eficacia y seguridad de Ide-cel en pacientes con MM con características de alto riesgo. En la cohorte A, se evaluaron 37 pacientes con recaída precoz tras el TPH con una SLP de 11.4 meses, con una mediana de SG no alcanzada tras una mediana de seguimiento de 21.5 meses. En la cohorte C del estudio se incluyeron 31 pacientes con respuesta subóptima tras un adecuado tratamiento de inducción ( $< VGPR$ ) incluido TASPE, de los que un 45% eran de riesgo estándar al diagnóstico. Con una mediana de seguimiento de 39.4 meses, la tasa de respuestas globales (TRG) fue del 87% con un 51.6% de remisiones completas estrictas (RCs), y un 76.8% de los pacientes sin progresión a los 36 meses. (12,13)

En el estudio fase 2 Cartitude-2, se analizó una cohorte de pacientes, con recaída precoz, en los 12 meses tras el TPH o tras el inicio de la terapia antimieloma. Se incluyeron 19 pacientes (15,8% con alteraciones citogenéticas de alto riesgo, incluyendo la ganancia de 1q) que recibieron tratamiento con Cilta-cel. Con una mediana de seguimiento de 29 meses, se obtuvieron un 100% respuestas globales (TRG) con un 68.4% de EMR negativa (10-5), con un 73,3% de los pacientes sin progresar y un 84.2% vivos en el momento del análisis de datos<sup>(14)</sup>.



## CONCLUSIONES

El Mieloma de Alto riesgo funcional constituye una necesidad médica no cubierta. Es importante el desarrollo de herramientas para una correcta identificación de estos pacientes, que nos permita la realización de estudios dirigidos con terapias intensificadas, así como la instauración de tratamiento temprano en caso de pérdida de enfermedad mínima residual, recaída bioquímica o respuesta sub-óptima, incluyendo incluso nuevos agentes terapéuticos, como los Ac biespecíficos o la terapia con células CAR-T.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Joseph NS, Kaufman JL, Dhodapkar MV, et al. Long-term follow-up results of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone induction therapy and risk-adapted maintenance approach in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2020;38(17): 1928-1937.
2. Avet-Louseau. Ultra high-risk myeloma. *Hematology AMSoc Hematol Educ program*. 2010
3. Jagosky MH, Usmani SZ. Extramedullary disease in multiple myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15(2):62-71.
4. Bertamini L, Olvia S, Rota Scalabrini D, et al. High levels of circulating tumor plasma cells as key hallmark of aggressive disease in transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2022;40(27):3120-3161.
5. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report within the HARMONY Project. *J Clin Oncol* 40:3406-3418.
6. Banerjee R, Cicero K, Lee S, et al. Definers and drivers of functional high-risk multiple myeloma: insights from genomic, transcriptomic, and immune profiling. *Front Oncol* 13:1240966.
7. Soekojo CY, Chung TH, Furqan MS, et al. Genomic Characterization of functional high-risk multiple myeloma patients. *Blood Cancer J*. 2022;12(1):1-9.
8. D'Agostino M, Zaccaria GM, Ziccheddu B, et al. Early relapsed risk in patients with newly diagnosed multiple myeloma characterized by next-generation sequencing. *Clin Cancer Res*. 2020;26(18):4832-4841.
9. Cerchione C, Usmani S, Stewart A, et al. Gene Expression profiling in multiple myeloma: redefining the paradigm of risk adapted treatment 2022. *Front Oncol* 12:820768.
10. Garces JJ, Cedena MT, Puig N, et al. Circulating tumor cells for the staging of patients with newly diagnosed transplant-eligible multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. Volumen 40, number 27, September 2022.
11. Zaccaria GM, Beramini L, Petrucci MT, et al. Development and validation of a simplified score to predict early relapsed in newly diagnosed multiple myeloma in a pooled dataset of 2,190 patients. *Clin Cancer res*. 2021;27(13):3695-3703.
12. Gay F, Bertuglia G, Mina R. A rational approach to functional high-risk myeloma. *Hematology* 2023. ASH Education program 433-442.
13. Dhodapkar M, Alsina M, Berdeja J, et al. Efficacy and safety of idecabtagene vicleucel in patients with clinical high-risk newly diagnosed multiple myeloma with and inadequate response to front-line autologous stem cell transplantation: KarMMa-2 cohort 2c extended follow-up- Presented at the 65th ASH. December 9-12; 2023.
14. Hillengass J, Cohen A, Agha M, et al. The Phase 2 CARTITUDE-2 trial : updated efficacy and safety of ciltacabtagene Autoleucel in patients with multiple myeloma and 1-3 prior Lines of Therapy (Cohort A) and with Early Relapse after First Line treatment (cohort B). Presented at the Transplantation & Cellular Therapy Meetings of ASTCT and CIBMTR. February 21-24, 2024. San Antonio, TX, USA.



**XVIII  
CONGRESO  
ANUAL**

**AMHH**

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



9 788409 501373