

# LIBRO DE PRESENTACIONES



asociación madrileña de  
hematología y hemoterapia



## XIX CONGRESO ANUAL

# AMHHA

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

**22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA**

PRESIDENTE DEL COMITÉ ORGANIZADOR Y CIENTÍFICO  
**DR. ADRIÁN ALEGRE AMOR** HOSPITAL U. DE LA PRINCESA. MADRID



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

Aravaca 12

28040 Madrid. España

Tlfno.: 91 319 57 80

Coordinación editorial: **Adrián Alegre Amor**

© **Fundación Madrileña de Hematología y Hemoterapia**

ISBN: 978-84-09-71516-9

Depósito legal: M-9238-2025

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



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

La Junta Directiva de la AMHH se enorgullece de la labor realizada por el Comité Científico del XIX Congreso de la AMHH en la elaboración de un programa científico de una calidad extraordinaria y por el esfuerzo en continuar con esta publicación que seguro alcanza las expectativas de los todos los asistentes. Desde esta Junta estamos trabajando en conjunción con todos los actores de la Hematología madrileña en la elaboración de un plan estratégico, que este congreso difundirá los primeros pasos realizados. Esperamos que junto con la calidad de las ponencias consoliden esta reunión como un referente de la Hematología en nuestro país.

**Dr. Víctor Jiménez Yuste**  
Presidente de la AMHH

## Introducción

Como Presidente del Comité Científico y Organizador es un honor presentar, un año más, el Libro de Ponencias del XIX Congreso de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH), que se celebrará los días 22, 23 y 24 de abril de 2025 en formato presencial en Madrid. La consolidación de este congreso como un espacio de referencia en la hematología refuerza nuestro compromiso con la difusión del conocimiento y la actualización científica en nuestra especialidad. Contamos con 10 simposios oficiales incluyendo el Club Citológico cuyos resúmenes son recogidos en este Libro.

Nuestro Congreso Anual es ya un referente nacional y además los objetivos científicos es un espacio de encuentro para todos los hematólogos/as de los centros públicos y privado de nuestra Comunidad y un foro para debatir la problemática profesional destacando el Plan Estratégico de la Hematología en Madrid 2024-2027 cuyos objetivos y primeros resultados serán presentados en este Congreso.

Desde 2019, el Libro de Ponencias cuenta con ISBN, lo que le otorga un valor añadido como documento de referencia para el diagnóstico, tratamiento y manejo del paciente hematológico. Gracias al esfuerzo del Comité Científico y de los participantes, seguimos apostando por esta publicación, que recopila los avances más relevantes en áreas como la genética molecular, la citología, la hemostasia, la hemoterapia y la clínica hematológica incluyendo las nuevas estrategias de inmunoterapia y terapia celular.

La calidad de los manuscritos y el rigor científico de las ponencias presentadas nos impulsan a continuar con esta iniciativa, que no solo enriquecen nuestra formación, sino que también aportan un gran reconocimiento curricular a los autores.

Queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a todos los miembros de la Junta Directiva de la AMHH y a su Secretaría Técnica por su apoyo en la realización de esta publicación, así como a la industria farmacéutica por su colaboración fundamental en la organización del congreso. También extendemos nuestro reconocimiento a todos los socios de la AMHH y, en especial, a los autores de las ponencias y a los coordinadores y moderadores de los simposios, cuya dedicación y entusiasmo hacen posible la continuidad de esta obra.

Esperamos que este XIX Congreso de la AMHH sea un espacio de aprendizaje, de intercambio y de crecimiento para todos los asistentes.

Un fuerte abrazo

**Dr. Adrián Alegre Amor**  
Presidente del Comité Científico y Organizador



# AMHH





# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

## Coordinador / Índice de autores

### COORDINADOR

**Dr. Adrián Alegre Amor**  
Servicio de Hematología  
Hospital U. de La Princesa. Madrid

### ÍNDICE DE AUTORES

**Dra. Concepción Aláez Usón**  
Servicio de Hematología  
HLA Hospital U. Moncloa. Madrid

**Dr. Álvaro Valeriano Arriero García**  
Servicio de Hematología  
Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid

**Dr. Gonzalo Benzo Callejo**  
Servicio de Hematología  
Hospital U. de La Princesa. Madrid

**Dra. Ane Brieva López**  
Servicio de Hematología  
Hospital U. De Móstoles. Madrid

**Dr. Gonzalo Carreño Gómez-Tarragona**  
Servicio de Hematología  
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid

**Dr. Luis Felipe Casado Montero**  
Servicio de Hematología  
Hospital U. HM Sanchinarro. Madrid

**Dr. Rafael Colmenares Gil**  
Servicio de Hematología  
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid

**Dr. Cristian Escolano Escobar**  
Servicio de Hematología  
Hospital U. de Getafe. Madrid

**Dra. Cristina García Sánchez**  
Servicio de Hematología  
Hospital U. Clínico San Carlos. Madrid

**Dr. Eugenio Giménez Mesa**  
Servicio de Hematología  
Hospital U. Príncipe de Asturias,  
Alcalá de Henares. Madrid

**Dr. Ignacio Alberto Gómez Centurión**  
Servicio de Hematología  
Hospital General U. Gregorio Marañón.  
Madrid

**Dra. Pilar Gómez Prieto**  
Servicio de Hematología  
Hospital U. La Paz. Madrid

**Dra. Isabel González Gascón y Marín**  
Servicio de Hematología  
Hospital U. Infanta Leonor. Madrid

**Dr. Fernando Ataúlfo González Fernández**  
Servicio de Hematología  
Hospital U. Clínico San Carlos. Madrid



***Dra. Carmen Herrero Carrasco***

*Servicio de Hematología  
Clínica Universidad de Navarra. Madrid*

***Dra. Isabel Iturrate Basaran***

*Servicio de Hematología  
Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid*

***Dra. Ana Esther Kerguelen Fuentes***

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

***Dr. Alejandro Luna de Abia***

*Servicio de Hematología  
Hospital U. Ramón y Cajal. Madrid*

***Dr. Fernando Martín Moro***

*Servicio de Hematología  
Hospital U. Ramón y Cajal. Madrid*

***Dra. Carolina Martínez Laperche***

*Servicio de Hematología  
Hospital General U. Gregorio Marañón.  
Madrid*

***Dr. Rafael Martos Martínez***

*Servicio de Hematología  
Hospital U. General de Villalba. Madrid*

***Dra. Claudia Núñez-Torrón Stock***

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

***Dr. Francisco Javier Peñalver Párraga***

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

***Dra. Lucía Pérez-Lamas***

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

***Dra. Cristina Seri Merino***

*Servicio de Hematología  
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla.  
Madrid*

***Dra. María Velasco Troyano***

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

***Dra. Inés Viviente***

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

## Índice

<b>MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN, CLAVE EN EL ABORDAJE DE LMA Y SMD</b>	
<b>LMA I. Integración de terapias dirigidas en el tratamiento de pacientes con LMA candidatos y no candidatos a quimioterapia intensiva</b> .....	7
Dr. Cristian Escolano Escobar	
<b>LMA II. Nuevas terapias para eliminar las “células madre leucémicas”</b> .....	13
Dra. Claudia Núñez-Torrón Stock	
<b>Nuevos estándares de tratamiento en SMD: Incorporación de terapias innovadoras adaptadas al riesgo</b> .....	16
Dra. Cristina Serí Merino	
<b>DIAGNÓSTICO GENÉTICO MOLECULAR</b>	
<b>Hemoglobinopatías y otras anemias raras</b> .....	23
Dr. Fernando Ataúlfo González Fernández	
<b>La enfermedad mínima residual en patología mieloide. Retos a resolver</b> .....	25
Dr. Rafael Colmenares Gil	
<b>Utilidad de la biopsia líquida en cáncer hematológico</b> .....	30
Dra. Carolina Martínez Laperche	
<b>TRASPLANTE/CART</b>	
<b>Novedades en la prevención y el manejo de la toxicidad aguda de la terapia CAR-T</b> .....	33
Dr. Alejandro Luna de Abia	
<b>Prevención de la recaída en leucemia aguda en TPH</b> .....	38
Dr. Ignacio Alberto Gómez Centurión	
<b>SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS. AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO</b>	
<b>Síndromes linfoproliferativos no LLC con expresión leucémica: novedades en el diagnóstico y tratamiento</b> .....	40
Dr. Francisco Javier Peñalver Párraga	
<b>Transformación Richter: avanzando en el tratamiento</b> .....	46
Dra. Isabel González Gascón y Marín y Dr. José Ángel Hernández Rivas	
<b>TRANSFORMACIÓN EN EL MANEJO DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS: INNOVACIONES EN TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA RESPUESTA</b>	
<b>Decisiones Terapéuticas en Leucemia Mieloide Crónica: Navegando las Opciones Actuales y Futuras en Primera Línea</b> .....	52
Dr. Luis Felipe Casado Montero	
<b>Impacto de la reducción de la carga alélica en pacientes con Policitemia Vera, ¿un nuevo objetivo de tratamiento?</b> .....	59
Dr. Gonzalo Carreño Gómez-Tarragona	
<b>Manejo Actual de la Mielofibrosis: ¿Cómo Elegir el Inhibidor de JAK Ideal?</b> .....	62
Dra. Lucía Pérez-Lamas	



## EL CLUB DE CITOLOGÍA DE MADRID.

### Caso 1. “Paciente con anemia con altos requerimientos transfusionales y fibrosis de médula ósea” ..... 64

Drs. Ane Brieva, Mariana Cerrato Salas, Manuel Pavel Acevedo Pérez, Juan Sastre, María Ordóñez García, Jorge Sánchez-Calero Guillarte y M<sup>a</sup> Ángeles Andreu Costa

### Caso 2. “Mujer de 81 años con diagnóstico de LLC y pancitopenia de nueva aparición” ..... 70

Drs. M. Velasco Troyano, A. Mendoza Martínez, C.I. Morellón Peña, M. Hernández Arriaza, E. García Pérez, E. García Fernández, R. De Paz Arias, M. Gasior Kabat, M. Morado Arias y V. Jiménez Yuste

### Caso 3. “Un Sarcoma peculiar” ..... 75

Dr. Álvaro Valeriano Arriero García

### Caso 4. “Otras trombocitopenias” ..... 79

Drs. Inés Viviente Orea, Rafael Forés Cachón, Jose Antonio García Vela y Lucía Perez Lamas

## DEL LINFOMA FOLICULAR AL LINFOMA DEL MANTO: ¿ALGO ESTÁ CAMBIANDO?

### Tratamiento del linfoma folicular en recaída en la actualidad y próximos cambios ..... 82

Dra. Pilar Gómez Prieto

### Novedades en el tratamiento del linfoma del manto ..... 87

Dr. Fernando Martín Moro

## TROMBOSIS HEMOSTASIA

### Actualización del riesgo trombótico en paciente con cáncer ..... 92

Dra. Cristina García Sánchez

### Diagnóstico y tratamiento de la coagulación intravascular diseminada ..... 96

Dr. Rafael Martos Martínez

### Trombocitopenia inmune primaria en el paciente anciano ..... 101

Dra. Carmen Herrero Carrasco

## HEMOTERAPIA Y AFÉRESIS

### Patient Blood management. Proyecto GESMA ..... 107

Dra. Ana Esther Kerguelen Fuentes

### Aféresis terapéuticas urgentes: indicaciones y resultados ..... 110

Dra. Isabel Iturrate Basaran

## MIELOMA MÚLTIPLE

### Tratamiento de primera línea del Mieloma Múltiple. Mantenimiento: opciones y duración ..... 115

Dr. Gonzalo Benzo Callejo

### Secuenciación del tratamiento del Mieloma Múltiple en recaída/refractario ..... 120

Dra. Concepción Aláez Usón

### Gammopatías monoclonales de significado clínico: cómo sospecharlas y diagnosticarlas ..... 126

Dr. Eugenio Giménez Mesa



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

## MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN, CLAVE EN EL ABORDAJE DE LMA Y SMD

### LMA I. INTEGRACIÓN DE TERAPIAS DIRIGIDAS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) CANDIDATOS Y NO CANDIDATOS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA

*Dr. Cristian Escolano Escobar  
Servicio de Hematología  
Hospital Universitario de Getafe. Madrid*

#### INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un cáncer hematológico muy agresivo que se diagnostica habitualmente a edad avanzada (media de 68 años) con una supervivencia a cinco años de un 32% (>50% en jóvenes y menos del 10% en >60 años). El tratamiento se basa en quimioterapia (QT) intensiva; desgraciadamente, no todos los pacientes son candidatos debido a múltiples factores como la edad avanzada o comorbilidades. Recientes avances en terapias dirigidas a mutaciones concretas que presenta dicha enfermedad han abierto nuevas opciones terapéuticas para estos pacientes.

#### OBJETIVO

Analizar la integración de terapias dirigidas en el manejo de la LMA, diferenciando entre candidatos o no a QT intensiva. Analizar también la evidencia disponible en cuanto al mantenimiento en este subtipo de pacientes.

#### MÉTODOS

Revisión de la literatura científica reciente sobre terapias dirigidas en LMA, incluyendo inhibidores de FLT3, inhibidores de IDH1/2, y nuevas moléculas en investigación como los inhibidores de menina para mutaciones en KMT2A o NPM1. Se evalúan estudios clínicos y guías actuales para determinar la eficacia y seguridad de estas terapias.

#### RESULTADOS

Se procede a analizar la evidencia científica publicada en el tratamiento de los pacientes con las siguientes mutaciones:

##### 1. Mutaciones en FLT3

1.1. Pacientes candidatos a QT intensiva.

**Midostaurina:** se trata de un fármaco inhibidor de la mutación FLT3 (tanto ITD como TKD). Su uso actual se basa en el ensayo clínico (EC) RATIFY de fase III, aleatorizado y controlado con placebo, que evaluó su eficacia en combinación con QT estándar (daunorrubicina y citarabina) en pacientes fit con LMA de nuevo diagnóstico (ND) y mutación FLT3. Los resultados demostraron una mejora estadísticamente sig-



nificativa en la supervivencia global (SG) en el grupo que recibió midostaurina en comparación con el grupo placebo. Estos hallazgos desembocaron en la aprobación de midostaurina en combinación con QT para este subgrupo de pacientes, que hoy en día es un estándar de tratamiento.

**Quizartinib:** este inhibidor selectivo de la mutación FLT3-ITD fue estudiado principalmente en el EC QuANTUM-First, de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó su eficacia y seguridad en combinación con QT intensiva en pacientes adultos con LMA ND FLT3-ITD positiva. Los resultados mostraron también una mejora en la SG en el grupo tratado con el fármaco, sugiriendo que la adición de quizartinib a la QT estándar puede beneficiar a este subgrupo de pacientes.

#### 1.2. Pacientes no candidatos a QT intensiva

**Gilteritinib:** es un inhibidor panquinasa de FLT3. Está indicado en monoterapia para el tratamiento de adultos con LMA recidivante o refractaria (RR) que presentan mutaciones en FLT3. El estudio ADMIRAL, EC de fase 3, evaluó su eficacia en comparación con QT de rescate en LMA RR con mutaciones en FLT3. Los resultados mostraron una SG media de 9,3 meses en el grupo de gilteritinib, frente a 5,6 meses en el grupo de QT, con una tasa de respuesta completa del 34% para gilteritinib comparado con el 15,3% de la QT. Por ello, actualmente está aprobado para su uso en monoterapia.

#### 1.3 Mantenimiento

Los inhibidores de FLT3, como **midostaurina**, **quizartinib**, **gilteritinib** y **sorafenib**, han mostrado beneficios significativos en la mejora de los resultados de supervivencia en este subgrupo. Es importante destacar que el mantenimiento con estos agentes está siendo evaluada en EC y aún no está aprobada universalmente para todas las indicaciones.

## 2. Mutaciones en IDH1/IDH2

Ivosidenib, Olutasidenib y Enasidenib son inhibidores de las mutaciones de las enzimas isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (IDH1 e IDH2) y han emergido como opciones terapéuticas, tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes. Los efectos secundarios, destacando el síndrome de diferenciación, deben ser vigilados y tratados. Actualmente se ofrecen como opciones terapéuticas, especialmente para pacientes que no son candidatos a QT intensiva.

#### 2.1: Pacientes candidatos a QT intensiva

En candidatos a tratamiento intensivo actualmente está en reclutamiento en varios centros internacionales el EC HOVON 150 AML (fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo), cuyo objetivo es investigar la eficacia de ivosidenib o enasidenib en combinación con QT de inducción y consolidación, seguidas de terapia de mantenimiento, en pacientes con LMA o síndrome mielodisplásico con exceso de blastos-2 recién diagnosticados y con estas mutaciones.

#### 2.2. Pacientes no candidatos a QT intensiva

**Ivosidenib:** es un inhibidor oral de IDH1. En cuanto a EC, destaca el AGILE (fase 3, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado), que explora en pacientes adultos con LMA ND y mutación IDH1, no elegibles para QT intensiva, que combina el fármaco con azacitidina versus placebo más azacitidina, mostrando una tasa RC de 55.6% en el grupo de IVO+AZA, comparado con 11.2% en el grupo de placebo + AZA; una mediana de SLP de 11.1 meses, en comparación con 2.8 meses en el grupo de placebo más azacitidina y una SG de 24 meses para la combinación frente a 7.9 meses para el grupo control. Estos resultados

llevaron a la aprobación de ivosidenib en combinación con azacitidina para pacientes que no son candidatos a QT intensiva.

**Olutasidenib:** es también un inhibidor selectivo IDH1. Uno de los principales EC es el estudio 2102-HEM-101 (abierto y multicéntrico) con 147 pacientes adultos con LMA RR con mutación IDH1; presentando una tasa RC del 35% con una duración media de la misma de 25.9 meses. Aprobado actualmente por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha emitido decisiones relacionadas con el plan de investigación pediátrica para olutasidenib, lo que indica que las evaluaciones regulatorias están en curso en Europa.

**Enasidenib:** es un inhibidor oral selectivo del IDH2. Ha sido evaluado principalmente en pacientes con LMA RR con estas mutaciones. En un primer EC de fase 1/2 (AG221-C-001) en pacientes con LMA RR consiguió una tasa de respuesta global del 40.3%, con un 19.3% alcanzando RC, teniendo como resultado apoyo a su aprobación acelerada por la FDA en 2017. Un segundo EC de fase 3 (IDHENTIFY - NCT02577406) en el que se comparaba frente a tratamientos convencionales (citarabina en bajas y dosis intermedias, azacitidina y tratamiento de soporte) en LMA RR con IDH2 mutado, no alcanzó el objetivo primario de mejorar la SG en comparación con la terapia estándar y estos resultados negativos llevaron a la suspensión de su comercialización y a una reevaluación global de su aplicabilidad en LMA. En Europa y España actualmente no está aprobado, estando disponible solo bajo programas de acceso compasivo o EC. En cuanto a las líneas de investigación actuales, el interés se ha desplazado hacia su combinación con otros agentes: con azacitidina en pacientes no candidatos a QT intensiva y evaluación en síndromes mielodisplásicos (SMD) con mutación en IDH2.

Actualmente, no existen EC directos que comparen la eficacia de la combinación de ivosidenib y azacitidina frente a venetoclax y azacitidina en este tipo de pacientes. Sin embargo, se han realizado análisis indirectos para evaluar estas combinaciones. Un metaanálisis en red publicado en 2024 sugiere una posible ventaja de la combinación de venetoclax y azacitidina, pero se requieren estudios comparativos directos para establecer conclusiones definitivas.

### 2.3 Mantenimiento

La terapia de mantenimiento ha mostrado resultados prometedores, particularmente con ivosidenib. Un EC multicéntrico de fase I investigó ivosidenib como mantenimiento después de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas (aloTPH) en pacientes con LMA con mutación IDH1. La SLP a dos años fue de 81 % y la SG fue de 88 %.

## 3. LMA CD33 positiva

El fármaco Gemtuzumab ozogamicina (GO) consiste en un conjugado de anticuerpo y fármaco que combina un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD33 con un agente citotóxico.

### 3.1 Pacientes candidatos a QT intensiva

GO está indicado en combinación con daunorubicina y citarabina para el tratamiento de pacientes LMA ND CD33 positiva no tratada previamente. Su eficacia se evaluó en el EC pivotal ALFA-0701, estudio fase 3. Los resultados mostraron que su adición al tratamiento estándar mejoró significativamente la SLE en comparación con la QT sola. Aunque no se observaron diferencias significativas SG en la población



total del estudio, análisis de subgrupos sugirieron beneficio en pacientes con riesgo citogenético favorable. En estos pacientes, la adición de GO podría asociarse con mejora en la SG. En España, está aprobado para su uso en combinación.

#### 4. Mutaciones NMP1 y KNMT2a: inhibidores de meninas (IM)

Los IM han demostrado ser prometedores en los subtipos con reordenamientos KMT2a y mutaciones en NMP1. Estos fármacos atacan la interacción KMT2a-menina, que es crucial para la actividad leucemogénica. En el contexto de terapia experimental, se han realizado combinaciones con inhibidores de FLT3 (gilteritinib) o inhibidores de BCL2 (venetoclax), entre otros.

**Revumenib:** es un fármaco experimental que ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento de la LMA RR, especialmente en pacientes con reordenamientos del gen KMT2A o mutaciones en NPM1. Los principales resultados estadísticos los encontramos con el EC fase 1 (*Nature*, marzo de 2023) que incluyó a 60 pacientes con LMA RR, mostrando que el 53% de los participantes experimentaron algún grado de remisión, y el 30% (18 pacientes) alcanzaron una RC o una RC con recuperación hematológica parcial. Destaca también el EC de fase 2 (AUGMENT-101) en el que participaron 64 pacientes adultos con LMA RR con mutación en NPM1. Los resultados indicaron una tasa de RC y RC con recuperación hematológica parcial del 23% entre los evaluados. Además, se observó una tasa de respuesta global del 47% en un grupo de pacientes altamente pretratados, incluyendo un 75% con exposición previa a venetoclax. El perfil de seguridad fue favorable, solo un 5% de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos. En cuanto a su situación regulatoria en España, hasta noviembre de 2024 no había sido aprobado por la EMA ni por la AEMPS. Otros inhibidores de meninas actualmente en estudio fase I/II son **ziftomenib** y **bleximenib** (indicados ambos para LMA NMP1mut o LMA KMT2Ar) y **enzomenib** (que permite también pacientes con LLA RR).

#### 5. Mutaciones en BCR-ABL1

La LMA con la translocación BCR-ABL1 es una entidad poco común y agresiva, que representa un desafío terapéutico debido a su resistencia al tratamiento convencional. Dada la escasez de casos, la evidencia sobre el manejo óptimo para LMA BCR-ABL1 positiva proviene principalmente de informes de casos y series pequeñas, en lugar de EC aleatorizados o metaanálisis. Sin embargo, se ha observado que la incorporación de inhibidores de tirosina cinasa (ITK) como el imatinib, al régimen de QT estándar puede mejorar las respuestas en estos pacientes. Las recomendaciones actuales se basan en la experiencia clínica y en la extrapolación de datos de otras leucemias BCR-ABL1 positivas. La combinación de ITK con QT estándar, seguida de un aloTPH en pacientes que alcanzan la remisión, se considera una estrategia razonable. Además, la monitorización molecular de la respuesta al tratamiento es crucial para detectar recaídas tempranas.

#### 6. Otros nuevos fármacos en situación experimental

6.1 **Magrolimab:** es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD47. En el EC fase 1b/2 (NCT03248479) se evaluó la seguridad y eficacia de magrolimab en combinación con azacitidina en pacientes con LMA ND o en RR. Los resultados preliminares indicaron que la combinación muestra una alta tasa de respuestas en pacientes sin opciones terapéuticas disponibles. Actualmente en estudios clínicos, sin aprobación de comercialización para LMA en la mayoría de las regiones.

6.2 **Flotetuzumab:** es un fármaco bispecífico diseñado para unir y activar las células T contra las células tumorales de LMA a través de su interacción con CD3 (en las células T) y CD123 (sobre las células leu-

cémicas). En EC fase 1 (NCT02152956) se evaluó en pacientes con LMA RR. Los resultados preliminares mostraron una tasa de respuestas modestas con una media de SLP en torno a los 3 meses, alcanzando algunos pacientes una RC, pero la tasa de respuestas globales fue menor que la esperada.

**6.3 Eprenetapopt:** el gen TP53 es un regulador clave del ciclo celular y de la apoptosis. Las mutaciones en TP53 son comunes en LMA y se asocian con un mal pronóstico. Eprenetapopt es un fármaco que se une y activa la proteína TP53 mutada para restaurar su capacidad de inducir apoptosis en células malignas. En el EC fase 2 (NCT03500021) se evaluó en combinación con azacitidina en pacientes con LMA y mutación TP53. Las tasas de remisión fueron superiores a las de la QT convencional, y hubo una mejora en la SG en pacientes con dicha mutación. Aún en fases de investigación, con expectativas para avanzar en la evaluación clínica como tratamiento dirigido.

**6.4 Sabatolimab:** es un anticuerpo monoclonal dirigido contra TIM-3. Existe un EC fase 1b (NCT03126898) que se evaluó en combinación con otros tratamientos. La tasa de respuesta fue positiva, con algunas RC. Actualmente se encuentra en fases de investigación con estudios de fase 2 y 3 en curso para evaluar su eficacia en combinación.

## CONCLUSIONES

La incorporación de terapias dirigidas ha transformado el panorama terapéutico, ofreciendo opciones más personalizadas y eficaces tanto para pacientes candidatos como no candidatos a QT intensiva. La identificación molecular precisa es esencial para optimizar el tratamiento y mejorar los resultados clínicos.

**TABLA RESUMEN PRINCIPALES FÁRMACOS**

FÁRMACO	MUTACIÓN DIANA	EC Principal	INDICACIÓN APROBADA	MANTENIMIENTO	NOTAS
<b>Midostaurina</b>	FLT3	RATIFY	LMA ND En combinación con QT	Si (en estudio) Post AloTPH	Estandar de tratamiento
<b>Quizartinib</b>	FLT3-ITD	QuANTUM-First	LMA ND En combinación con QT	Si (tras consolidación con QT)	Pendiente de precio reembolso
<b>Gilteritinib</b>	FLT3	ADMIRAL	LMA RR Monoterapia	Si (en estudio) Post AloTPH	En estudio en 1ª línea
<b>Ivosidenib</b>	IDH1	AGILE	LMA ND no candidatos a QT En combinación con AZA	Experimental (EC en curso)	
<b>Enasidenib</b>	IDH2	IDHENTIFY-NCT02577406	LMA RR Monoterapia (No aprobado en UE ni en España)	Experimental (EC en curso)	Fármaco no disponible fuera de EC
<b>Olutasidenib</b>	IDH1	2012-HEM-101	LMA RR Monoterapia	No	No aprobado En Europa ni en España
<b>Gentuzumab Ozogamicin</b>	CD33+	ALFA-0701	LMA ND de bajo riesgo. En combinación con QT	No	
<b>Revumenib</b>	NMP1/KMT2Ar	AUGMENT-101	En investigación	No	En ensayos clínicos



## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Wang, L., Song, J., Xiao, X., Li, D., Liu, T., & He, X. (2023). Comparison of venetoclax and ivosidenib/enasidenib for unfit newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia and IDH1/2 mutation: a network meta-analysis. *Journal of Chemotherapy*, 36(3), 202–207. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2023.2247200>
- 2 Sweet K, Cluzeau T. Clinical perspectives on post-induction maintenance therapy in patients with acute myeloid leukemia in remission who are ineligible for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2025; 206(1): 61–68. <https://doi.org/10.1111/bjh.19924>
- 3 Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute Myeloid Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *Am J Hematol*. 2025 Feb 12. doi: 10.1002/ajh.27625.
- 4 Smith CC, Levis MJ, Perl AE, Hill JE, Rosales M, Bahceci E. Molecular profile of FLT3-mutated relapsed/refractory patients with AML in the phase 3 ADMIRAL study of gilteritinib. *Blood Adv*. 2022 Apr 12;6(7):2144-2155. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006489.
- 5 Moore CG, Stein A, Fathi AT, Pullarkat V. Treatment of Relapsed/Refractory AML—Novel Treatment Options Including Immunotherapy. *Am J Hematol*. 2025 Mar;100 Suppl 2:23-37. doi: 10.1002/ajh.27584.
- 6 Goulart H, Wei AH, Kadia TM. Maintenance Therapy in AML: What Is the Future Potential? *Am J Hematol*. 2025 Mar;100 Suppl 2:38-49. doi: 10.1002/ajh.27583.
- 7 Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, Heuser M, Calado RT, Schuh AC, Yeh SP, Daigle SR, Hui J, Pandya SS, Gianolio DA, de Botton S, Döhner H. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2022 Apr 21;386(16):1519-1531. doi: 10.1056/
- 8 Issa GC, Aldoss I, Thirman MJ, DiPersio J, Arellano M, Blachly JS, Mannis GN, Perl A, Dickens DS, McMahon CM, Traer E, Zwaan CM, Grove CS, Stone R, Shami PJ, Mantzaris I, Greenwood M, Shukla N, Cuglievan B, Kovacsovics T, Gu Y, Bagley RG, Madigan K, Chudnovsky Y, Nguyen HV, McNeer N, Stein EM. Menin Inhibition With Revumenib for KMT2A-Rearranged Relapsed or Refractory Acute Leukemia (AUGMENT-101). *J Clin Oncol*. 2025 Jan;43(1):75-84. doi: 10.1200/JCO.24.00826.



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

## NUEVAS TERAPIAS PARA ELIMINAR LAS “CÉLULAS MADRE LEUCÉMICAS”

*Dra. Claudia Núñez-Torrón Stock  
Servicio de Hematología  
Hospital U. Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid*

Las células madre leucémicas (CML) son consideradas la contrapartida maligna de la célula madre hematopoyética (CMH) y tienen propiedades especiales como la capacidad de autorrenovación, diferenciación, quiescencia, además de una regulación metabólica e interacción con el microambiente característicos. Son las responsables en gran parte de los casos de recaída/refractariedad en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y por ello en las recomendaciones de la ELN para el seguimiento de la enfermedad mínima residual, se aconseja comenzar a incluir su determinación. Además, es prioritaria la búsqueda de terapias dirigidas para erradicarlas. A continuación, abordaremos algunas de las diferentes terapias en estudio según el mecanismo y/o función celular de las CML que atacan.

### INMUNOTERAPIA

Las CML son generalmente CD34+/CD38- y frecuentemente presentan otros marcadores como CD33, CD44, CD47, TIM3, CD96, CD99, CLL-1, CD32, CD25, IL1RAP, GPR56, CD93, CD123, alguno de los cuales no se encuentran en las CMH o está especialmente sobre expresado en las CML. Mencionaremos algunas de las principales dianas, aunque existen muchas otras en desarrollo.

AntiCD33. Gemtuzumab-ozogamizina es un anticuerpo conjugado aprobado en combinación con quimioterapia intensiva, con especial eficacia en LMA CBF. Existen también terapias CAR-T y bispecíficos anti-CD33 en desarrollo.

Anti CD123. Aunque algunos resultados con anticuerpos anti CD123 como Flotetuzumab o Talacotuzumab fueron insatisfactorios, sigue siendo una diana atractiva y están desarrollándose CAR-T cells o CAR-NK cells.

Anti CLL-1. Se trata de una diana muy interesante dada su ausencia de expresión en CMH. Existen en desarrollo tanto anticuerpos conjugados como CAR-T o CAR-NK utilizando esta diana con resultados prometedores.

Anti TIM3. Se trata de una molécula altamente expresada en CML, y es una molécula relacionada con la evasión inmune. Existen en desarrollo también anticuerpos monoclonales CAR-T y CAR-NK

AntiCD70: aunque los resultados del anticuerpo Cusatuzumab en combinación con Azacitidina no fueron los esperados, es posible que su combinación en triplete con Venetoclax, o el uso de esta diana en terapia CAR-T, especialmente combinándola con otras dianas, sea atractiva en el futuro.

Inhibidores de PARP1: PARP1 es una molécula que reprime la expresión del ligando NKG3D por lo que su inhibición permitiría el control in vivo de las células tumorales por linfocitos NK y sobre todo se presenta interesante su combinación con inmunoterapia NK.

### MODULADORES EPIGENÉTICOS

La regulación epigenética aberrante es una característica distintiva de la LMA y las CML tienen un programa epigenético independiente. Son frecuentes las mutaciones en moduladores epigenéticos como IDH1, IDH2, TET2, ASXL1 o DNMT3A. Existen ya fármacos desarrollados como los inhibidores de IDH1 Enasidenib o IDH2 como Ivosidenib los cuales han demostrado actividad, especialmente en combinación con hipometilantes +/- Venetoclax. Otras de las terapias en desarrollo más avanzadas son los inhibidores de menina, especialmente en LMA KMT2Ar o NPM1



mutado. Existen otras moléculas en desarrollo más precoz que contrarrestan cambios epigenéticos frecuentes en las CML, como por ejemplo los inhibidores de LSD1, los inhibidores de DOTL1 o los inhibidores de BET.

## **METABOLISMO CELULAR**

Las CML dependen en gran medida de la fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS), utilizando preferentemente aminoácidos y/o ácidos grasos como sustrato, con una disminuida actividad glucolítica, y son capaces por diferentes mecanismos de mantener bajas las concentraciones de especies reactivas de oxígeno para mantener sus propiedades. La combinación de la inhibición de BCL-2 con Venetoclax+ Azacitidina disminuye significativamente la OXPHOS a través de la depleción de aminoácidos y la inhibición del complejo II de la cadena de transporte de electrones. En cuanto a uno de los mecanismos de resistencia/recaída, las CML pueden redirigir el metabolismo al uso de ácidos grasos en vez de aminoácidos, por lo que una estrategia podría ser dirigirse a la oxidación de ácidos grasos. Otra posible diana son los inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), que es una enzima localizada en la membrana mitocondrial interna.

## **SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR**

Existen vías de la señalización que se relacionan con la supervivencia celular y la proliferación. Los fármacos con más desarrollo hasta la fecha en este sentido son los inhibidores de FLT3. FLT3 puede activar las vías de MAPK u PI3K y activar STAT5 y las mutaciones en FLT3 pueden tener lugar en las CML. Ya hay aprobados fármacos como el Midostaurin en combinación con quimioterapia o el Gilteritinib en monoterapia en recaída/refractariedad. Hay otras vías alteradas en las CML como la vía de JAK-STAT, por lo que fármacos como inhibidores de STAT3 o STAT5 e inhibidores de JAK2 podrían tener un papel en la erradicación de las CMLs.

## **QUIESCENCIA Y APOPTOSIS**

La capacidad de quiescencia de las CML es una de las causas principales de resistencia a la quimioterapia convencional. Además, las CMLs tienen capacidad tanto de permanecer en estado  $G_0$  como de entrar de nuevo en ciclo celular. Alguno de los reguladores epigenéticos son EZH1 y EZH2 y el factor de transcripción FOX M1 o diferentes ciclinas regulan el ciclo celular. Están en estudio fármacos contra estas dianas como inhibidores de EZH1/2, o inhibidores frente a diferentes ciclinas como CDK8 CDK2 o CDK4/6. Otras vías relacionadas con la quiescencia son las vías de Notch, Hedgehog o Wnt, que también pueden ser dianas para hacer a las CML más sensibles a la quimioterapia. Actualmente está aprobado por la FDA el Glasdebig (inhibidor de HedgeHog) en combinación con Citarabina sc a bajas dosis, aunque con resultados modestos, pero existen otros fármacos en desarrollo.

Además, las CML presentan una disminución de la apoptosis por diferentes vías. El inhibidor de la proteína anti apoptótica BCL2 Venetoclax está aprobado combinación con Azacitidina. Un mecanismo de resistencia a Venetoclax de las CML es la sobreexpresión de MCL-1, por lo que la combinación con inhibidores de MLC-1 puede ser sinérgica. Existen otras vías alteradas en relación con la apoptosis como la vía NF-kB, y ya hay también inhibidores en desarrollo. También tiene un papel relevante en la apoptosis la proteína p53, incluso en pacientes sin TP53 mutado. Están en estudio inhibidores de MDM2/MDMX o inductores de expresión de p53 que parecen tener un mayor efecto en CML que en células sanas, y aunque algunos de estos fármacos como el Eprenetapopt o el Idasanutlin han tenido resultados por debajo de lo esperado, p53 sigue siendo una diana clave para la búsqueda de fármacos.



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

## MICROAMBIENTE

Las CML, al igual que las CMH residen en un entorno altamente especializado de la médula ósea conocido como nicho. Existe interacción entre las CML y las células del microambiente, como los adipocitos, las células endoteliales y mesoteliales, y existe una sobreexpresión de E-selectina. El ambiente del nicho también genera un ambiente hipóxico que favorece la quiescencia a través de moléculas como el factor inducible por hipoxia 1 alfa (HIF1a), que además inducen la sobreexpresión de CXCR4, lo que permite a las CMLs permanecer en el nicho y les confiere quimiorresistencia. Existen terapias en desarrollo, como inhibidores de E-selectina o inhibidores de CXCR4.

En resumen, existen múltiples terapias en desarrollo más o menos avanzadas frente a las CML. Teniendo en cuenta los múltiples mecanismos de resistencia de las CML y la heterogeneidad inter e intraindividual es probable que necesitemos la combinación de varias terapias para conseguir la erradicación absoluta, buscando un equilibrio con los efectos off-target.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Agrawal-Singh S, Bagri J, Sakakini N, Huntly BJP. *Mol Oncol*. 2023 Dec;17(12):2493-2506.
- 2 Barbosa K, Deshpande AJ. *Front Oncol*. 2023 Aug 3;13:1204895.
- 3 Khaldoyanidi SK, Hindoyan A, Stein A, Subklewe M. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 Jul;175:103710.
- 4 Pabon CM, Abbas HA, Konopleva M. *Expert Opin Ther Targets*. 2022 Jun;26(6):547-556.
- 5 Stelmach P, Trumpp A. *Haematologica*. 2023 Feb 1;108(2):353-366.
- 6 Zha C, Song J, Wan M, et al. *Ther Adv Hematol*. 2024 Jul 23;15:20406207241263489.



## NUEVOS ESTÁNDARES DE TRATAMIENTO EN SMD: INCORPORACION DE TERAPIAS INNOVADORAS ADAPTADAS AL RIESGO

*Dra. Cristina Serí Merino  
Servicio de Hematología  
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid*

### INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas que surgen de la alteración de la función de la célula madre hematopoyética, la desregulación inflamatoria y de la inmunidad innata, la apoptosis desregulada y múltiples eventos genómicos. Esta combinación de alteraciones moleculares provoca citopenias y un riesgo aumentado de transformación a leucemia mieloide aguda (LMA) (1,2).

El pronóstico de los SMD es muy variable. El desarrollo de scores de riesgo como el Índice Pronóstico Internacional (IPSS), su revisión (IPSS-R) y, más recientemente, la incorporación de datos moleculares en el IPSS-M, han perfilado el marco diagnóstico y pronóstico de los SMD dando lugar a un mayor conocimiento de la patología facilitando enfoques más específicos y eficaces en el tratamiento de los SMD. El IPSS-R estratifica a los pacientes en cinco grupos de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto) con diferencias en la supervivencia global (SG) y el riesgo de evolución a LMA. Los dos primeros grupos se denominan SMD de bajo riesgo (BR), mientras que los dos de mayor riesgo se engloban como SMD de alto riesgo (AR). El grupo del IPSS-R de riesgo intermedio es el más heterogéneo, en este grupo de pacientes la integración del IPSS-M podría identificar subtipos de SMD clínicamente relevantes, permitiendo ajustar mejor el riesgo.

El tratamiento de los SMD se selecciona en función del riesgo, las necesidades de transfusión, el porcentaje de blastos de médula ósea, los perfiles citogenéticos y moleculares, las comorbilidades, el potencial para el trasplante alogénico de células madre (aloTPH) y la exposición previa a agentes hipometilantes (HMA).

### TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON SMD DE BAJO RIESGO

En el momento actual, los tratamientos farmacológicos aprobados en Europa para el tratamiento de los SMD-BR son los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), Lenalidomida para pacientes con dependencia transfusional y presencia aislada de 5q-, Luspatercept en SMD con sideroblastos en anillo y anemia dependiente de transfusiones refractarios o con baja probabilidad de respuesta a AEE y, recientemente, Imetelstat en pacientes con anemia dependiente de transfusión con una respuesta insatisfactoria o no candidatos a AEE.

#### **Agentes estimulantes de la eritropoyesis**

El tratamiento con AEE puede mejorar los niveles de Hemoglobina (Hb) y disminuir o retrasar la transfusión en los SMD-BR con anemia. La asociación con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) puede mejorar los efectos de los AEE, aunque la combinación no siempre mejora las respuestas y su uso no está aprobado por la FDA para pacientes con anemia. Un estudio fase III aleatorizado, controlado con placebo evaluó la eficacia de la epoetina- $\alpha$  (sin posible adición de G-CSF) en SMD-BR con anemia y observaron una respuesta eritroide del 32% (5). Todas las respuestas ocurrieron en pacientes con eritropoyetina sérica (EPOs)  $<200$  U / L. Estos resultados de eficacia y seguridad permitieron su aprobación en Europa en pacientes con SMD-BR con anemia sintomática (Hb $<10$  g/dl) y bajos niveles de eritropoyetina ( $<200$  mU/mL). En general las tasas de respuesta a

AEE varían entre un 30% a 60% dependiendo de los estudios, con una duración media de la respuesta de 15-18 meses. El nivel EPOs basal es un fuerte predictor de la probabilidad de respuesta clínica a los AAE.

### ***Lenalidomida***

Lenalidomida es el tratamiento estándar para pacientes con SMD-BR, anemia dependiente de transfusión y delección del brazo largo del cromosoma 5 (del 5q). Su aprobación se basa en el ensayo fase II (MDS-003) que incluyó 148 pacientes con del5q, donde el 67% de los pacientes alcanzaron independencia transfusional (IT) y un 50% de respuestas citogenéticas completas, con una mediana de respuesta de entre 2.2 y 2.6 años (6). Estos resultados fueron confirmados en un ensayo fase III (MDS004) aleatorizado, comparando dos dosis diferentes de lenalidomida (5 y 10mg orales diarios) versus placebo, se incluyeron pacientes con del5q (asociada o no a anomalías adicionales) y confirmó los mismos resultados demostrando que lenalidomida obtiene IT en casi un 60% de los pacientes, durante  $\geq 26$  semanas y una respuesta citogenética en torno al 50% (7). Los pacientes con un cariotipo complejo que incluye del5q y con exceso de blastos responden peor al tratamiento y la duración de la respuesta es menor. Varios estudios han reportado tasas de respuesta más bajas y menor probabilidad de respuesta citogenética, así como un mayor riesgo de transformación y una SG y libre de eventos más corta entre los pacientes con SMD 5q- con mutaciones en TP53.

En el ensayo fase III, randomizado y controlado con placebo (Sintra-Rev trial) de Diez-Campelo y colaboradores, se estudió la introducción temprana de Lenalidomida a dosis de 5mg diarios en ciclos de 28 días versus placebo, durante 2 años, en pacientes con SMD-BR con del5q y anemia no dependiente de transfusión. En este estudio, Lenalidomida a bajas dosis prolongó, significativamente, el tiempo hasta la dependencia transfusional, alcanzó respuestas citogenética y eritroides, incrementando los niveles de hemoglobina y prolongando la supervivencia libre de evento (SLE). El tratamiento fue bien tolerado, con un perfil de seguridad manejable y sin incremento en la tasa de progresión a leucemia aguda. Estos resultados apoyan la eficacia de Lenalidomida a bajas dosis en pacientes con anemia no dependiente de transfusión en quienes un tratamiento temprano de la anemia podría ser crucial para mejorar los resultados de la enfermedad (8).

### ***Luspatercept***

Luspatercept es una proteína de fusión recombinante cuyo mecanismo de acción se basa en su capacidad de unirse a ligandos de TGF-beta, impidiendo que dichos ligandos se unan a su receptor y evitando así la activación de la vía de TGF-beta que conduce a una parada del ciclo celular en las fases finales de la eritropoyesis. El empleo de luspatercept ha demostrado su capacidad para corregir la sobre-activación de la vía de TGF-beta permitiendo así la diferenciación de eritroblastos en etapa tardía. Luspatercept es el estándar de tratamiento para pacientes con SMD-BR con sideroblastos en anillo (SA) que no han respondido, han perdido la respuesta o no son candidatos a AEE. La aprobación de Luspatercept se llevó a cabo tras los resultados del ensayo fase III randomizado, doble ciego, controlado con placebo (MEDALIST) que incluyó 229 pacientes con SMD-SA o mutación SFB31 y dependencia transfusional, refractarios a AEE o con niveles basales de EPO endógena superiores a 200 UI/ml. Observaron una respuesta eritroide a favor de luspatercept del 53% vs 12% y una tasa de IT durante  $\geq 8$  del 37.9% vs 13.2% ( $P < 0.001$ ). La mediana de duración de la respuesta fue de 30.6 semanas. El estudio MEDALIST condujo a la aprobación tanto por la FDA como por la EMA para su empleo en pacientes con SMD con sideroblastos en anillo refractarios a eritropoyetina (9). Posteriormente, en el estudio fase III COMMANDS se comparó la eficacia y seguridad de Luspatercept versus Epoetina alfa para el tratamiento de SMD-BR con anemia dependiente de transfusión en pacientes que no habían recibido previamente AEE. Se randomizaron un total de 356 pacientes (178 pacientes recibieron luspatercept y 178 pacientes recibieron epoetina alfa) observándose una respuesta a favor de Luspatercept con una



tasa de IT del 59% vs 31% y concluyendo que Luspatercept es más efectivo que epoetina alfa en pacientes con SMD-BR con anemia dependiente de transfusión que no hayan recibido previamente AEE (10). Sin embargo, se requieren estudios adicionales en pacientes sin SA/mutación de SF3B1.

### ***Imetelstat***

Imetelstat es el primer y único inhibidor de la telomerasa aprobado por FDA y EMA para el tratamiento de SMD-BR, no del 5q, con anemia dependiente de transfusión y una respuesta insatisfactoria, refractarios o no candidatos a AEE, independientemente de si hay presencia o no de SA. El estudio IMerge es el que ha dado lugar recientemente a su aprobación. IMerge fue un ensayo fase III, internacional, doble ciego, controlado con placebo, en el que se incluyeron un total de 178 pacientes (118 recibieron imetelstat y 60 placebo). El objetivo principal fue alcanzar la IT durante 8 semanas o más con tasas de respuesta del 40% para Imetelstat vs 15% en la rama placebo ( $p < 0.001$ ). El principal efecto secundario fue la neutropenia. La mediana de PFS no se alcanzó en ambas ramas y la tasa de progresión a LMA fue baja en los dos brazos. Los resultados del estudio concluyen que imetelstat alcanza la IT con una respuesta duradera y una mejoría del nivel de Hb mayor o igual a 1,5 gr/dl con respecto a la rama placebo, lo que sustenta la eficacia y el beneficio clínico de Imetelstat en pacientes con SMD-BR con respuesta insatisfactoria, refractarios o no candidatos a AEE, independientemente de si hay presencia o no de SA (11).

### ***Hipometilantes***

Aunque los agentes hipometilantes (HMA) no están aprobados en Europa para pacientes con SMD-BR, sí lo están por la FDA y se usan en EEUU, especialmente en pacientes con citopenias multilínea o como segunda línea de tratamiento. Los tres hipometilantes aprobados por la FDA son 5-azacitidina, 5-aza-2'deoxicitidina (decitabina) y decitabina/cadezuridina oral (dac/ced oral). 5-azacitidina está aprobada para todas las categorías de riesgo, mientras que decitabina y dac/ced oral está aprobada para aquellos con riesgo igual o mayor a intermedio-1. La aprobación radica en que el primer estudio pivotal incluía una pequeña población de pacientes de bajo riesgo. La principal cuestión sería definir la dosis y el esquema óptimo de los HMA en los SMD-BR. Aunque serán necesarios estudios randomizados para determinar si estos agentes pueden modificar la historia natural de los pacientes con SMD-BR y ser considerados el tratamiento estándar, algunos datos apoyan el uso de estos agentes a dosis bajas, especialmente en pacientes de peor pronóstico.

### ***Trasplante de progenitores hematopoyéticos en los SMD-BR***

El trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (aloTPH) es la única terapia potencialmente curativa en los SMD. Sin embargo, no está recomendado inicialmente en pacientes con SMD-BR, aunque sean jóvenes. El aloTPH en SMD-BR podría tener su papel en el caso de pacientes candidatos que hayan sido expuestos a múltiples tratamientos previos, presenten un SMD hipoplásico o factores pronósticos adversos como citopenias severas, anemia con alta carga transfusional o cariotipos de mal pronóstico.

### ***Otros tratamientos en SMD-BR***

#### **Tratamiento quelante**

El papel de la quelación de hierro en el SMD se esclareció gracias a un ensayo fase II (TELESTO), multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo realizado en 225 pacientes que investigó el tratamiento con deferasirox en SMD-BR con niveles de ferritina  $> 1000$  ng/mL y antecedentes transfusionales previos de entre 15 - 75 concentrados de hematíes (CH) que mostró un 36.4% de menos de eventos (cardíacos, hepáticos, evolución a LAM y muerte), observándose también una tendencia de mayor supervivencia,

pero sin significado estadístico. La mediana de supervivencia libre de eventos se prolongó en aproximadamente 1 año con deferasirox frente a placebo (3,9 años frente a 3,0 años) (12). Estos resultados apoyan el tratamiento quelante con deferasirox en pacientes con SMD-BR y sobrecarga de hierro.

### **Tratamiento de la neutropenia**

El uso de antibióticos profilácticos podría emplearse en pacientes con SMD-BR que estén recibiendo tratamiento activo. Sin embargo, en pacientes sin tratamiento activo no hay un aumento significativo del riesgo de infección que justifique el uso de antibióticos profilácticos en este contexto. No hay estudios que apoyen el uso de factores de crecimiento profilácticos en los SMD-BR. El empleo de G-CSF podría justificarse como profilaxis secundaria en SMD que presentan neutropenia severa e infecciones graves.

### **Tratamiento de la trombocitopenia**

Transfusiones de plaquetas y los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) son posibles tratamientos pacientes con SMD-BR y trombopenia. En este contexto, los AR-TPO han sido evaluado en varios estudios. Romiplostin fue el primer agonista testado en SMD con una tasa de respuesta plaquetar del 57%, una mediana de duración de la respuesta de 33 semanas y progresión a leucemia aguda en sólo 2 pacientes (13). Sin embargo, su uso está cuestionado debido a complicaciones relacionadas con la transformación de la enfermedad y la fibrosis medular. Eltrombopag también ha sido estudiado mostrando respuestas plaquetares significativas (47% vs 3%) y disminución de los eventos de sangrado comparado con placebo (14). A pesar de estos estudios, los agonistas de la trombopoyetina no están autorizados en SMD y su uso debería restringirse en pacientes refractarios con riesgo de sangrado grave donde no hay otras opciones.

### **Tratamiento inmunosupresor**

Dado que un grupo de pacientes con SMD está caracterizado por la desregulación inmune, el empleo de tratamiento inmunosupresor (IS) como gammaglobulina antitimocítica (ATG), ciclosporina (Cs) y corticoides, en monoterapia o combinación puede tener su papel en este tipo de pacientes. Las características asociadas a mejor probabilidad de respuesta son la edad < 60 años, expresión de HLADR15, IPSS de riesgo bajo, corta historia transfusional, bajo porcentaje de blastos, médula ósea hipoplásica y cariotipo sin alteraciones. Otro inmunosupresor que se ha testado en algunos SMD seleccionados es el alemtuzumab. También se ha reportado actividad clínica de eltrombopag en pacientes con anemia aplásica (AA) como tratamiento de rescate y asociado al tratamiento IS estándar. A pesar de ello, el beneficio del tratamiento inmunosupresor es un tema controvertido y en pacientes jóvenes con SMD hipoplásico severo, el aloTPH debe considerarse tan pronto como sea posible. Para aquéllos que no sean candidatos a aloTPH, tratamiento IS en combinación con ATG puede estar recomendado. En el caso de los pacientes mayores, puede que no toleren ATG y la mayoría son tratados con Cs, AEE y corticoides.

## **TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON SMD DE ALTO RIESGO**

### ***Hipometilantes***

Los hipometilantes son los únicos tratamientos aprobados para el tratamiento de SMD-AR. 5-Azacitidina, decitabina y decitabina/cedazurina oral están aprobados por la FDA para todas las categorías de SMD, los dos últimos para SMD con IPSS igual o mayor a intermedio-1, mientras que en Europa sólo está aprobada 5-Azacitidina y únicamente para IPSS igual o mayor a Intermedio-2.



## 5-Azacitidina

Ha sido estudiado en SMD-AR en dos ensayos multicéntricos randomizados: CALGB 9221(15) y AZA-001(16). En el estudio CALGB 9221, 191 pacientes fueron randomizados entre 5-Aza y mejor tratamiento de soporte. 5-aza mostró una mejoría significativa con respecto a la transformación leucémica y muerte. La tasa de respuesta global fue de 60% vs 5% ( $p < 0.0001$ ) y el tiempo de transformación a leucemia o muerte fue de 21 vs 12 meses ( $p = 0.007$ ). En el estudio AZA-001, 358 pacientes con SMD-AR fueron randomizados a recibir 5-aza o mejor tratamiento estándar que podía incluir bajas dosis de citarabina o quimioterapia tipo LMA. En este estudio, la mediana de supervivencia fue significativamente mejor en los pacientes tratados con 5-aza (24.5 meses vs 15 meses,  $p = 0.0001$ ) y este beneficio se vio en todos los grupos de edad. Además, los pacientes tratados con 5-aza mostraron un retraso en la progresión a leucemia aguda, menos requerimientos transfusionales y menor tasa de complicaciones infecciosas. La tasa de respuestas hematológicas fue alrededor del 40% (sólo un 8% de respuestas completas) y la mayoría de los pacientes terminaban recayendo. Las tasas de respuesta fueron más altas para 5-aza que para el mejor tratamiento de soporte y bajas dosis de citarabina, pero no en comparación con quimioterapia intensiva tipo LMA. 5-azacitidina es el único HMA que ha demostrado mejoría en la supervivencia en ensayos randomizados, de ahí que sea el tratamiento estándar para pacientes con SMD-AR no candidatos a trasplante. Sin embargo, no hay estudios que hayan comparado Azacitidina vs Decitabina y aunque las tasas de respuesta parecen ser similares, decitabina no ha demostrado un claro beneficio en términos de supervivencia.

## Decitabina

Fue aprobado por la FDA a raíz de un estudio randomizado fase III que comparaba decitabina vs mejor tratamiento de soporte. Aunque no hubo un claro beneficio en términos de supervivencia, el uso de decitabina mostró una tasa de respuestas globales del 17%, con respuestas completas del 9% vs 0% con el mejor tratamiento de soporte (17).

### Decitabina/cedazurina oral (dac/ced oral)

Es otro tratamiento para SMD-AR aprobado sólo por FDA. La formulación oral de decitabina junto con cedazuridina facilita la biodisponibilidad oral. Fue aprobada en base a los resultados del ensayo ASCERTAIN con las mismas indicaciones que Decitabina IV. La dosis aceptada de dac/ced oral es de 35mg/100mg. La ORR en el ensayo fase II fue de 60% incluyendo una tasa de remisión completa de 21% con una mediana de supervivencia de 18.3 meses (18).

Una forma **oral de 5-azacitidina (CC-486)** ha mostrado mejorar la supervivencia como tratamiento post-consolidación en pacientes con LMA. Un ensayo randomizado fase III evaluó esta misma molécula principalmente en pacientes con SMD-BR mostrando una reducción significativa de la dependencia transfusional y respuestas más duraderas comparado con placebo, pero no resultó en una mejoría de la supervivencia.

En los últimos años se han testado varios fármacos en combinación con 5-azacitidina con el objetivo de mejorar los resultados de los pacientes con SMD (aza+pevonedistat, aza+magrolimab, aza+sabatolimab). Sin embargo, estas combinaciones no han conseguido alcanzar mejorías en la supervivencia global e incluso alguno de ellos se detuvo por falta de eficacia. En ASH se presentó una comunicación de eficacia y seguridad de **Venetoclax en combinación con Azacitidina** para el tratamiento de pacientes con SMD-AR con una tasa de RC del 30%, una mediana de duración de RC de 16.6 meses y una mediana de SG de 26 meses.

## **Quimioterapia tipo LMA**

Los protocolos de quimioterapia (QT) intensiva tipo LMA que incluyen combinaciones con citarabina y antraciclinas se han empleado en pacientes con SMD con altos recuentos de blastos, pero con tasas de respuesta más bajas y respuestas completas más cortas que en pacientes con LMA de novo. Además, QT tipo LMA en pacientes mayores o con cariotipos desfavorables y/o mutaciones en TP53 no han mostrado beneficio e incluso con tasas de respuesta más bajas en comparación con 5-azacitidina. Con la molécula CPX-351 (una antraciclina liposomal) junto con QT basada en citarabina, se alcanzaron tasas de respuesta completa del 52% con menos toxicidad. Actualmente la QT intensiva se emplea principalmente como terapia de inducción previa a alo-TPH y se recomienda sólo en pacientes jóvenes con SMD-AR sin cariotipos desfavorables ni mutaciones TP53 bialélicas (19).

## **Trasplante de progenitores hematopoyéticos en los SMD-AR**

El alo-TPH es la única opción curativa en pacientes con SMD-AR, pudiendo alcanzar supervivencias libres de enfermedad (SLE) del 30% al 50%. Sin embargo, su uso está principalmente restringido a paciente jóvenes con un donante adecuado. Hay estudios que sugieren que reducir la intensidad del acondicionamiento podría alcanzar SLE y SG similares y que las comorbilidades podrían ser más relevantes que la propia edad del paciente, de ser así, un gran número de pacientes mayores podría beneficiarse de este tratamiento curativo. Algunos estudios han concluido peores resultados del alo-TPH en pacientes con monosomía del cromosoma 7, mutaciones en TP53, RUNX1, ASXL1, JAK-2 y RAS. En pacientes con alto riesgo de recaída post trasplante el uso de bajas dosis de 5-azacitidina tras el trasplante podría mejorar los resultados (20).

## **Terapias dirigidas**

Hay algunos datos emergentes que han mostrado eficacia de nuevos agentes, incluyendo **Venetoclax** en combinación con hipometilantes con o sin **Ivosidenib** para pacientes con mutaciones IDH1 en SMD-AR, **Enasidenib** para pacientes con mutaciones IDH2 y **Olutasidenib** para el tratamiento de pacientes con mutaciones IDH1.

## **CONCLUSIONES**

El tratamiento de pacientes con SMD requiere una buena estratificación del riesgo y un enfoque personalizado que depende del grado de citopenias, de los niveles de eritropoyetina, de la presencia o no de determinadas alteraciones genéticas y/o moleculares, de la edad y de las condiciones de comorbilidad entre otros factores.

El mejor conocimiento de la fisiopatología de los SMD está ocasionando nuevos enfoques de tratamiento. Sin embargo, desde la aprobación de Decitabina por la FDA en 2006, han pasado más de diez años hasta la aprobación de Luspatercept en 2020 e Imetelstat en 2024. Este hecho subraya la importancia de contribuir a la investigación de nuevas moléculas y a la inclusión de pacientes en ensayos clínicos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Janssen JW, Buschle M, Layton M, et al. Clonal analysis of myelodysplastic syndromes; evidence of multipotent stem cell origin. *Blood*. 1989; 73 (1): 248-254.
2. Ganan-Gomez I, Wei Y, Starczynowski DT, et al. Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2015; 29(7): 1458-1469.
3. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120:2454-65.
4. Sauta E, Robin M, Bersanelli M, et al. Real-World Validation of Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2023 May 20;41(15):2827-2842.
5. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, et al. A phase III randomi-



zed, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-alpha in anemic patients with low- risk MDS. *Leukemia* 2018;32:2648-58.

6. List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion . *NEJM*. 2006; 355:1456-65.

7. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011; 118:3765-76.

8. Diez-Campelo M, Lopez-Cadenas F, Xicoy B, et al. Low dose lenalidomide versus placebo in non-transfusion dependent patients with low risk, del(5q) myelodysplastic syndromes (Sintra-REV): a randomised, double-bind, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2024; 11: e659-70.

9. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*.2020;382:140-51.

10. Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2023 Jul 29;402(10399):373-385.

11. Uwe Platzbecker, Valeria Santini, Pierre Fenaux, et al. Imetelstat in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes who have relapsed or are refractory to erythropoiesis-stimulating agents (IMerge): a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2024; 403:249-60.

12. Angelucci E, Li J, Greenberg P, et al; TELESTO Study Investigators. Iron chelation in transfusion-dependent patients with low- to intermediate-1- risk myelodysplastic syndromes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(8):513-522.

13. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/ intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer*. 2014;120(12):1838-1846.

14. Oliva EN, Alati C, Santini V, et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority Trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:127-136.

15. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2002; 20 (10): 2429-2440.

16. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of Azacitidine compared with that a conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10 (3): 223-232.

17. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patients outcomes in myelodysplastic syndromes; results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006; 106 (8): 1794-1803.

18. Garcia-Manero G, McCloskey J, Griffiths EA, et al. Oral decitabine-cedazuridine versus intravenous decitabine for myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia (ASCERTAIN): a registrational, randomised, crossover, pharmacokinetics, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2024 Jan; 11(1): e15-e-26.

19. Kröger N. Treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2025 Feb 1;110(2):339-349.

20. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023; 98:1307-1325.



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

## DIAGNOSTICO GENETICO MOLECULAR

### HEMOGLOBINOPATÍAS Y OTRAS ANEMIAS RARAS

*Dr. Fernando Ataúlfo González Fernández  
Servicio de Hematología  
Hospital U. Clínico San Carlos. Madrid*

Las anemias congénitas constituyen un grupo muy heterogéneo de enfermedades hereditarias debidas a una alteración estructural o funcional intra corpuscular de los propios hematíes o a una alteración en la diferenciación y proliferación de sus precursores en la médula ósea.

Podemos diferenciar dos grandes grupos; uno donde predomina fundamentalmente un acortamiento de la vida media de los hematíes en sangre periférica, que puede ser más o menos compensado por la producción de la médula ósea, y que corresponde a las anemia hemolíticas congénitas; y otro donde existe una disminución de la producción con un componente de eritropoyesis ineficaz por aumento de la apoptosis intramedular de sus precursores que corresponde a las anemias congénitas o hereditarias hipoproliferativas. No obstante, tanto en las anemias hemolíticas va a existir un componente variable de diseritropoyesis, como en las hipoproliferativas un cierto componente de hemolisis, lo que va a dificultar su diagnóstico diferencial.

Dentro de las anemias hemolíticas hereditarias o congénitas se incluyen tres grandes grupos: las alteraciones patológicas a nivel de la membrana (membranopatías), las alteraciones de la carga enzimática del hematíe (enzimopatías) y las alteraciones de la hemoglobina (hemoglobinopatías estructurales y talasemias).

En las anemias congénitas hipoproliferativas podemos diferenciar otros tres grupos: las diseritropoyesis congénitas, las anemias sideroblásticas y las debidas a una alteración congénita del metabolismo del hierro, y las insuficiencias medulares fundamentalmente la anemia de Blackfan Diamond o eritroblastopenia congénita.

En el diagnóstico de las anemias hereditarias podemos establecer tres niveles de certeza; un primer nivel de sospecha basado en la clínica, los datos hematimétricos y la morfología del frotis de sangre periférica; un segundo nivel presunción o alta probabilidad que se basa en pruebas de laboratorios específicas para cada patología en concreto; y un tercer nivel de certeza absoluta o confirmación molecular que consiste en la identificación de la alteración genética a nivel molecular. En algunos casos, para establecer el diagnóstico solo es necesario presentar una clínica sugestiva, con una hematimetría y un frotis de sangre periférica compatible, mientras que en otros es necesario recurrir a estudios moleculares.

En la última década se ha producido un gran avance en la aplicación de las técnicas de NGS tanto con paneles dirigidos a genes candidatos de fenotipos concretos o secuenciación del exoma en el diagnóstico de las enfermedades monogénicas incluidas los diferentes tipos de anemias congénitas. Esto ha mejorado el diagnóstico de aquellos casos donde las pruebas específicas o convencionales no son concluyentes o de casos con trastornos ultra raros o poco frecuentes donde la fisiopatología no está bien establecida.

Sin embargo, precisamente por el gran número de tipos diferentes de anemias congénitas, la superposición de sus manifestaciones clínicas y de laboratorio, y el poco conocimiento de su fisiopatología y epidemiología en muchos casos, el rendimiento diagnóstico del enfoque por NGS dirigido disminuye de forma significativa, dependiendo del diseño del panel, del número de genes incluidos en cada panel, de la interpretación de las mutaciones encontradas y sobre todo del tipo de los pacientes estudiados. De esta forma en los diferentes estudios reportados el rendimiento de este abordaje diagnóstico es muy variable con sensibilidades cercanas al 100 %



cuando el grupo de casos estudiados presentan un fenotipo clínico y analítico muy bien definido como en el caso de las membranopatías, y solo cercana al 50% cuando los casos estudiados no presenten una sospecha fenotípica.

Uno de los problemas más importantes del estudio por NGS es la interpretación de las mutaciones. En este sentido estas se deben clasificar según las recomendaciones del American College of Medical Genetics and Genomics en benignas, probablemente benignas, de significado incierto, probablemente patogénicas y patogénicas. Esta clasificación se debe realizar en base a datos de población (frecuencia con la que se encuentra dicha variante en población sana), datos computacionales (predicción del efecto que tiene la variante sobre la expresión del gen o la función de la proteína mediante softwares in silico), datos funcionales in vitro (publicaciones que describan la variante como causante de enfermedad o no) y datos de segregación familiar.

De esta forma en los informes de los estudios por NGS solo se deben indicar las variantes genéticas clasificadas como patogénicas, probablemente patogénicas y aquellas con significado incierto, y se deben omitir las variantes clasificadas como benignas o probablemente benignas. Además, también se debe indicar si el individuo es portador de variantes en otros genes que podrían modificar el fenotipo de la enfermedad.

La caracterización de la lesión molecular en las anemias congénitas ha permitido una mayor precisión y eficiencia en el manejo clínico que comprende el desarrollo de tratamientos más específicos, la identificación de pacientes en fases presintomática, la realización de un consejo genético adecuado, la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal y de preimplantación, y finalmente un mayor conocimiento de la etiopatogenia y fisiopatología de la enfermedad lo que puede traducirse en un futuro en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas tanto farmacológicas como de terapia génica.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Kim Y, Park J, Kim M. Diagnostic approaches for inherited hemolytic anemia in the genetic era. *Blood Res.* 2017 Jun;52(2):84-94.
- 2 Russo R, Andolfo I, Manna F, et al. Multi-gene panel testing improves diagnosis and management of patients with hereditary anemias. *Am J Hematol* 2018; 93:672-82.
- 3 Xue J, He Q, Xie X, Su A, Cao S. Clinical utility of targeted gene enrichment and sequencing technique in the diagnosis of adult hereditary spherocytosis. *Ann Transl Med.* 2019 Oct;7(20):527.
- 4 Bianchi P, Vercellati C, Fermo E. How will next generation sequencing (NGS) improve the diagnosis of congenital hemolytic anemia?. *Ann Transl Med* 2020;8(6):268.
- 5 Jamwal M, Aggarwal A, Palodhi A, et al. Next-Generation Sequencing-Based Diagnosis of Unexplained Inherited Hemolytic Anemias Reveals Wide Genetic and Phenotypic Heterogeneity. *J Mol Diagn* 2020; 22: 579-590.
- 6 Mansour-Hendili L, Aissat A, Badaoui B, et al. Exome sequencing for diagnosis of congenital hemolytic anemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jul 8;15(1):180.
- 7 Cappellini MD, Russo R, Andolfo I, Iolascon A. Inherited microcytic anemias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020 Dec 4; 2020(1):465-470.

## LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN PATOLOGÍA MIELOIDE. RETOS A RESOLVER

*Dr. Rafael Colmenares Gil  
Servicio de Hematología  
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad mínima residual (EMR) se puede definir como la persistencia de células leucémicas tras en tratamiento en niveles por debajo de la detección citomorfológica. En este texto nos referiremos principalmente a la leucemia mieloide aguda (LMA).

En la LMA, la EMR nos ofrece una metodología cuantitativa para establecer un estado de remisión más profundo, sirve para perfeccionar la evaluación del riesgo de recaída tras la remisión nos ayuda a identificar la recaída inminente para permitir una intervención temprana y, además, se puede emplear como objetivo final sustitutivo para acelerar la aprobación de fármacos.

### ¿CON QUÉ TÉCNICAS DETERMINAMOS LA EMR?

No existe la prueba perfecta para determinar la EMR. Las células normales y en regeneración de la médula ósea y la hematopoyesis clonal no maligna puede producir “ruido”. En la actualidad disponemos de dos grandes grupos de pruebas estandarizadas que nos permiten medir la EMR: la citometría de flujo multiparamétrica (CMF) y la PCR cuantitativa (qPCR). Sin embargo, surgen con fuerza otros métodos, como son la secuenciación de próxima generación (next-generation sequencing, NGS) o la PCR digital (dPCR).

- **Citometría de flujo (CMF).** Aplicable en el 85-90% de los casos; como limitaciones es menos sensible y más subjetiva que otras técnicas.
- **PCR cuantitativa (q-PCR).** Con la limitación de que solo se aplica en algunos marcadores (40% de los casos y menos en pacientes de edad avanzada; datos robustos en *NPM1*, *CBFB-MYH11* y *RUNX1-RUNX1T1*, y menos validado con otros marcadores (*KMT2A-MLL3*, *DEK-NUP214*, *BCR-ABL1*, *WT1*).

Hay otras técnicas moleculares exploratorias:

- **Next-generation sequencing (NGS).** Detectaría potencialmente cualquier mutación somática. No se ha definido el umbral para mutaciones individuales; provisionalmente se define con una VAF (frecuencia de variante alélica) de 0,1%; en ocasiones difícil de valorar por la presencia de mutaciones en genes relacionados con neoplasias germinales o con hematopoyesis clonal premaligna, como *DNMT3A*, *TET2* o *ASXL1*. Además, es más costosa y menos sensible.
- **PCR digital (dPCR).** Dirigida a mutaciones concretas, con menor sensibilidad que otras técnicas.

### ¿DEBERÍAMOS MEDIR LA EMR DE FORMA CUANTITATIVA O CUALITATIVA?

En la actualidad, solemos hablar de EMR como un ente dicotómico, positiva o negativa, estableciendo distintos umbrales en función de la técnica empleada; esto se debe a las limitaciones de la sensibilidad de las pruebas para determinarla y a la tendencia a simplificar variables continuas en categorías dicotómicas, pero, realmente,



es un biomarcador, un marcador de respuesta biológica y habría que entenderlo como una cuantificación dinámica de la respuesta.

En la actualidad, la EMR se emplea en la práctica clínica como una variable dicotómica (con 0,1% como umbral frecuente), pero es evidente que esto ignora la evolución y cinética de cada paciente, y es diferente a lo que se realiza en otras enfermedades (los distintos umbrales de respuesta en la leucemia mieloide crónica).

**¿CUÁL ES LA PRUEBA ÓPTIMA PARA MEDIR LA EMR Y EL MOMENTO IDEAL PARA REALIZARLO? ¿ES MEJOR ALGUNA TÉCNICA EN ALGÚN TRATAMIENTO EN CONCRETO? ¿CUÁL ES EL MOMENTO PARA MEDIR LA EMR Y CADA CUÁNTO HAY QUE MONITORIZARLO, DEPENDIENDO DEL TIPO DE LMA Y EL TRATAMIENTO ADMINISTRADO?**

En la actualidad, la CMF es la prueba de elección en la mayoría de los centros; especialmente si no hay marcadores moleculares como *NPM1* o CBF, en los que las guías recomiendan la PCR. La CMF aporta la ventaja de la rapidez y de dar un resultado comparable con valores anteriores, pero tiene limitada sensibilidad (0,1% en la mayoría de los casos). En el momento actual, la NGS se emplea al diagnóstico, pero tiene un inadecuado umbral de detección en muchas plataformas (1-5%), aunque cada vez se alcanza mejor sensibilidad con distintos métodos para corregir errores.

**¿CUÁL ES EL MEJOR TIPO DE MUESTRA? ¿SANGRE PERIFÉRICA O MÉDULA ÓSEA?**

Con los datos que tenemos en el momento actual y, siguiendo las recomendaciones actuales, por CMF siempre emplearemos la médula ósea y por PCR se utilizará prioritariamente tras 2 ciclos la sangre periférica. Al final de tratamiento se recomienda utilizar la médula ósea (Tabla 1).

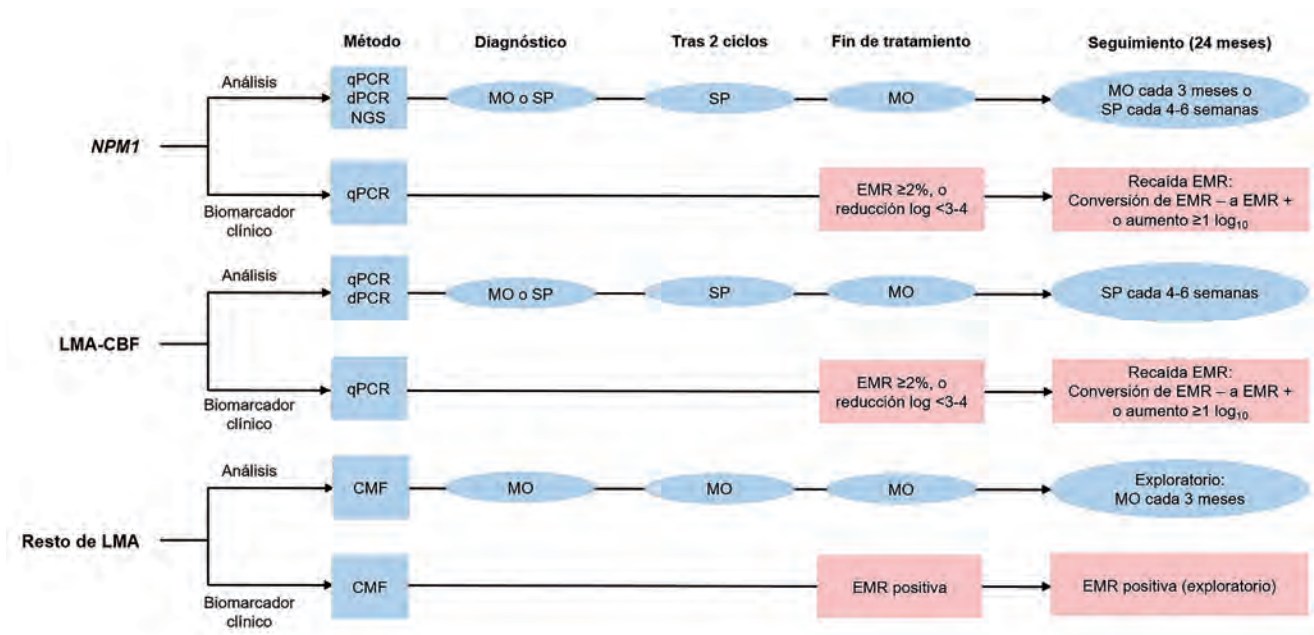


Tabla 1. Recomendaciones de la ELN para el seguimiento de EMR (Modificado de Döhner et al., 2022).

## ¿DEBERÍAMOS MEDIR LA EMR EN UN MISMO PACIENTE POR VARIAS TÉCNICAS? ¿QUÉ OCURRIRÍA SI EL RESULTADO ES DISCORDANTE?

Las características de la LMA definen cuál es la técnica de EMR recomendada en el seguimiento; no obstante, en muchos casos se realizan ambas técnicas de forma rutinaria (en nuestro centro siempre se realiza CMF y PCR cuando hay un marcador molecular disponible), siendo la mayoría de las veces los resultados concordantes. En caso contrario, hay que realizar una interpretación cuidadosa, teniendo en cuenta que la discrepancia podría ser por diferente sensibilidad o especificidad de cada técnica (la PCR es más sensible); además, esto nos puede dar más información sobre las características de la enfermedad en algunos casos concretos.

## ¿CUÁL ES EL EFECTO DE LAS DISTINTAS MUTACIONES? ¿CÓMO DEBERÍAMOS SEGUIR LA EMR SI EN LA RECAÍDA CAMBIA EL INMUNOFENOTIPO O EL PERFIL MOLECULAR RESPECTO AL DIAGNÓSTICO?

La LMA es una enfermedad compleja y es frecuente la selección clonal a lo largo del tratamiento de la enfermedad, fruto de la mayor o menor quimiorresistencia de cada clon, entre otras circunstancias. Igualmente, con la presencia de muchas mutaciones podríamos preguntarnos si seguir el más probable “driver”, la de peor pronóstico (por ejemplo, *TP53*) y tendríamos que decidir si tenemos varias mutaciones si tenemos en cuenta la VAF más alta, la más baja o la media. Esto dificulta sin duda el seguimiento de esta y nos hace plantearnos cómo realizar este seguimiento.

## ¿CUÁL ES EL VALOR PRONÓSTICO DE LA EMR?

Numerosos estudios han mostrado que los resultados de EMR pueden estratificar en riesgo en pacientes en respuesta completa citomorfológica: los que tienen EMR presentan mayor incidencia de recaída y, frecuentemente, supervivencia libre de recaída o supervivencia global. De hecho, esta fuerte asociación entre EMR y la evolución posterior del paciente se ha confirmado en diferentes momentos del tratamiento de los pacientes: unos cuantos días después de iniciar el tratamiento, después del primer o segundo ciclo de quimioterapia, tras el tratamiento post-remisión, antes y después del trasplante de progenitores hematopoyéticos o tras el tratamiento de rescate para la enfermedad recaída o refractaria.

El valor pronóstico de la detección de EMR en pacientes en remisión completa se ha demostrado en pacientes que han recibido terapia intensiva o no intensiva, lo que se ha visto en estudios retrospectivos confirmados por metaanálisis: hay una fuerte correlación entre la EMR detectable mediante cualquier técnica y una peor evolución clínica (mayor tasa de recaída y peor supervivencia libre de recaída o peor supervivencia global, igual que peor evolución en aquellos pacientes que se han sometido a trasplante alogénico si presentaban EMR previa al mismo).

## ¿CONCUERDA SIEMPRE EL RESULTADO DE EMR CON LA EVOLUCIÓN DEL PACIENTE?

Sabemos que no todos los pacientes con EMR positiva recaerán y que no todos los pacientes con EMR negativa permanecerán en remisión a medio plazo. De hecho, esto se ha visto especialmente en pacientes con LMA con mutación *NPM1* y core-binding factor (CBF): pueden presentar expresión persistente del transcrito, a niveles bajos, considerándose negativa por estar por debajo del umbral que se ha interpretado como pronóstico. En caso de EMR positiva sin recaída, podemos plantear que algunos clones pueden ser tolerables, la persistencia



de mutaciones que realmente corresponden con hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP), que haya mutaciones en el linaje linfoide (en caso de estudio molecular) o la presencia de efecto injerto contra leucemia. En caso de recaída con EMR previa negativa, se podría tratar de un nuevo clon, de evolución clonal o la pérdida de marcadores.

### **¿CÓMO DEBERÍA INFLUIR EL RESULTADO DE EMR EN LA ELECCIÓN DEL SIGUIENTE TRATAMIENTO? ¿EL TRATAMIENTO “PREEMPTIVE” DE LA EMR MEJORA LA EVOLUCIÓN DEL PACIENTE, EN COMPARACIÓN CON EL TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA MORFOLÓGICA?**

La EMR es uno de los factores que determinan la elección del tratamiento en pacientes candidatos a quimioterapia intensiva; de hecho, en LMA de riesgo favorable, presentar EMR positiva, en general tras dos ciclos de tratamiento, supone en la práctica habitual hoy en día la indicación de trasplante alogénico; también, la presencia de EMR positiva en pacientes que finalmente reciben trasplante alogénico supone la necesidad de administrar un acondicionamiento de mayor intensidad con el objetivo de reducir el riesgo de recaída; se ha visto que en estos casos, el tratamiento “preemptive” ha mejorado los resultados de estos pacientes.

### **¿DEBERÍA LA EMR SER UN OBJETIVO TERAPÉUTICO EN ENSAYOS CLÍNICOS PARA FACILITAR O ACELERAR LA APROBACIÓN DE FÁRMACOS?**

Como se ha visto en estudios previos, incluido algún metanálisis, la EMR tiene valor pronóstico y podría ser un marcador para supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en ensayos clínicos en LMA. Los principales ensayos clínicos pivotaes que han llevado a la aprobación últimamente de algunos fármacos (sobre todo terapias diana) no han empleado como objetivo primario la EMR, aunque sí hay cada vez más estudios que lo utilizan como objetivo secundario u obligatorio.

### **EMR EN NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS**

La EMR no se utiliza en la práctica clínica habitual para guiar el tratamiento de neoplasias mielodisplásicas (SMD). En LMA son los blastos las células neoplásicas que seguimos y cuantificamos por CMF; en SMD hay gran heterogeneidad ya que no todos los SMD tienen exceso de blastos ni son la célula clonal única que deberíamos seguir. Además, en LMA está mejor definida la presencia de mutaciones driver o genes de fusión que se pueden seguir con PCR y alta sensibilidad; en SMD tenemos una gran diversidad y evolución clonal: son varios los genes implicados y, en muchos casos, no hay uno claramente driver a seguir con estas técnicas. En LMA el seguimiento de EMR se utiliza, sobre todo, en pacientes que reciben terapia intensiva; en SMD el tratamiento es muy heterogéneo y, de hecho, muy pocos pacientes reciben este tipo de tratamiento y van cuanto antes, si son candidatos, a trasplante alogénico.

### **EMR EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**

El seguimiento de la EMR en leucemia mieloide crónica (LMC) es fundamental para el manejo de la enfermedad; de hecho, es una de las primeras neoplasias en la que se demuestra el valor de la enfermedad residual detectable en el seguimiento, estando muy estandarizadas las técnicas a emplear.

El estudio cuantitativo del reordenamiento *BCR-ABL1* durante el seguimiento se realiza en sangre periférica,



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

con PCR cuantitativa en tiempo real. Se debe realizar cada 3 meses hasta alcanzar la respuesta molecular mayor y, posteriormente, cada 3-6 meses. En caso de alarma, se recomienda repetir la determinación con más frecuencia, al igual que cuando existan datos de fallo terapéutico. La detección del transcrito p210 está estandarizada y se expresa de forma estandarizada (IS) tras la aplicación en cada laboratorio de un factor de conversión; con esto se define la profundidad de la respuesta. Se ha establecido en las diferentes guías sobre la enfermedad, los objetivos de respuesta tras el inicio de tratamiento dirigido con inhibidores de tirosina quinasa, a los 3, 6 y 12 meses; el hecho de no alcanzar esos objetivos puede suponer en algunos casos un cambio de tratamiento, por lo que en esta enfermedad sí que podemos hablar, sin duda, de tratamiento guiado por EMR, antes de recaída citogenética o, por supuesto, morfológica.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Cross NCP, Ernst T, Branford S, Cayuela JM, Deininger M, Fabarius A, et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2023;37(11):2150-67.
- 2 Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345-77.
- 3 Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-84.
- 4 Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, Kavelaars FG, Al Hinai A, Zeilemaker A, et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1189-99.
- 5 Radich J. Mutations and MRD: clinical implications of clonal ontogeny. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024;2024(1):150-7.
- 6 Short NJ, Zhou S, Fu C, Berry DA, Walter RB, Freeman SD, et al. Association of Measurable Residual Disease With Survival Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2020;6(12):1890.
- 7 Tiong IS, Dillon R, Ivey A, Kuzich JA, Thiagarajah N, Sharplin KM, et al. Clinical impact of NPM1 -mutant molecular persistence after chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Blood Advances*. 2021;5(23):5107-11.
- 8 Walter RB, Ofra Y, Wierzbowska A, Ravandi F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. Measurable residual disease as a biomarker in acute myeloid leukemia: theoretical and practical considerations. *Leukemia*. 2021;35(6):1529-38.
- 9 Zhang L, Deeb G, Deeb KK, Vale C, Peker Barclift D, Papadantonakis N. Measurable (Minimal) Residual Disease in Myelodysplastic Neoplasms (MDS): Current State and Perspectives. *Cancers*. 2024;16(8):1503.



## UTILIDAD DE LA BIOPSIA LÍQUIDA EN CÁNCER HEMATOLÓGICO

*Dra. Carolina Martínez Laperche*  
*Servicio de Hematología*  
*Hospital General U. Gregorio Marañón. Madrid*

### ¿QUÉ ES LA BIOPSIA LÍQUIDA?

La biopsia líquida, que podría denominarse más adecuadamente “muestra líquida”, consiste en la obtención de un líquido biológico de manera poco invasiva. Los más utilizados incluyen la sangre periférica (SP), la orina y el líquido cefalorraquídeo (LCR). En oncología, este tipo de muestras permite analizar diversas moléculas tumorales, como el ADN circulante (ADNc), las células circulantes tumorales (CTC) o las vesículas extracelulares (exosomas) (1). En el campo de la hematología, el ADNc y en particular el ADN circulante tumoral (ADNct), es la molécula de mayor interés. Su análisis puede realizarse en distintas etapas clínicas, desde el diagnóstico, seguimiento o respuesta a la terapia (2).

#### Características del ADNc:

En personas sanas, la concentración de ADNc oscila entre 1 y 17ng/ul, pero suele aumentar en individuos con cáncer. Su vida media en circulación varía entre 15 min-2h.

El ADNct presenta fragmentos más pequeños (20/30pb) que el ADNc (134-144pb vs. 167pb respectivamente), lo que puede deberse a la estructura de la cromatina o a modificaciones epigenéticas (3). La mayor parte del ADNc proviene de la apoptosis de células hematopoyéticas (90%), así como de células epiteliales o hepáticas (10%). En el ADNct permite detectar todo tipo de alteraciones genéticas incluyendo variantes puntuales, inserciones y deleciones (indels), fusiones, variación en el número de copias (CNVs) y variantes en fase (variantes somáticas múltiples que se encuentran en el mismo alelo (cis) y por lo tanto a unos 100 -200 pb entre ellas por lo que permite una detección más precisa y sensible del ADNct). Además, también se puede estudiar patrones de metilación del ADN y del tamaño de los fragmentos identificados.

### TECNOLOGÍA

Dado que la cantidad total de ADNct suele ser baja oscilando entre 0.2-10% dependiendo del contexto clínico, es esencial aplicar técnicas sensibles para su detección (4).

- PCR digital: detección de variantes concretas
- Secuenciación de nueva generación (análisis simultáneo de múltiples variantes)
  - NGS amplicones: Muy utilizada para determinar clonalidad IGH.
  - NGS captura (**CAPP-Seq y PhasED-Seq**):
    - CAPP-Seq (Cancer Personalized Profiling by deep Sequencing): panel dirigido a variantes frecuentes en un tumor específico.
    - PhasED-Seq (Phased Variant Enrichment and Detection Sequencing): amplía la detección de variantes en fase.

Los paneles de captura presentan características específicas para alcanzar una alta sensibilidad:

- ✓ Tamaño reducido (<0.5 Mb).
- ✓ Inclusión de regiones con variantes en fase.
- ✓ Profundidad de secuenciación elevada (>10,000X).

- ✓ Límite de detección entre 0.001-0.01% VAF.

## APLICACIONES EN HEMATOLOGÍA

El estudio del ADNct tiene un alto potencial en diversas neoplasias hematológicas, la mayor parte de los estudios se han centrado en linfoma B, existen otras patologías donde puede presentar utilidad clínica (5).

### 1. Neoplasias mieloides

El análisis de CTC en SP o médula ósea (MO) es común en estas patologías. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el ADNct ofrece una evaluación más precisa de la heterogeneidad genética en leucemias mieloides agudas (LMA) y síndrome mielodisplásico (SMD).

En el contexto de la enfermedad medible residual (EMR) los estudios de ADNct muestran elevada concordancia con los resultados de CTC en MO, incluso en algunos casos se detecta un mayor número de variantes en el ADNct, pudiendo jugar un papel relevante en el seguimiento de estas enfermedades (6). Resultados parecidos se han encontrado en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) donde mediante el ADNct se han podido detectar las mismas alteraciones genéticas que en los estudios de MO (7).

### 2. Mieloma múltiple

El mieloma múltiple se caracteriza por una proliferación incontrolada de células plasmáticas atípicas. Los estudios genéticos se suelen realizar en las células plasmáticas de la MO que puede no reflejar la heterogeneidad clonal de forma adecuada. Por lo que el estudio del ADNct ofrece una alternativa más representativa (8). Por otro lado, el seguimiento de la EMR en MM es muy relevante, habitualmente se realizan mediante citometría de flujo multiparamétrica, PCR alelo específica (ASO-PCR) o NGS IGH. Esfuerzos para evaluar el potencial uso de ADNct se está realizando y en el futuro veremos si se incorporará como muestra de seguimiento para evaluar la EMR del MM.

### 3. Linfoma B

#### Linfoma B difuso de célula grande/ Linfoma B alto grado.

Es en este tipo de tumores hematológicos donde se han publicado un mayor número de estudios y donde está teniendo más utilidad clínica.

Por un lado, las características genómicas y transcriptómicas parecen ser cada vez más relevantes en este tipo de linfomas, y las muestras de tejido parafinado pueden ser de mala calidad y tener poca cantidad. Además, las muestras de tejido solamente muestran las variantes presentes en la biopsia y no la heterogeneidad genómica de las diferentes localizaciones (9). Por lo tanto, el uso de ADNct en estos pacientes es de gran importancia en diferentes momentos.

- ✓ Identificar perfil genético y clasificación molecular.
- ✓ Diagnóstico linfomas difícil acceso (ej: linfoma cerebral).
- ✓ Cuantificación ADNct pre-terapia.
- ✓ Sospecha recaída o respuesta paradójica con técnicas de imagen.
- ✓ Identificar variantes relacionadas con la evolución clonal y la resistencia a la terapia.
- ✓ Evaluación de la dinámica de la respuesta.
- ✓ EMR.

En uno de los subtipos donde parece tener una gran utilidad clínica es en **linfoma cerebral primario** ya que



en estos casos algunas veces nos encontramos sin posibilidad de realizar la biopsia cerebral por el difícil acceso. Recientemente, se ha publicado un artículo donde mostraban que el rendimiento diagnóstico con el ADNct era en el 100% de los casos usando LCR y un 78% usando SP (10).

### ¿QUÉ NECESITARÍAMOS PARA EMPEZAR A USARLO?

- ✓ Automatización del proceso en los laboratorios (tiempo de respuesta).
- ✓ Personal experimentado.
- ✓ Definir la mejor tecnología que se debe realizar en el momento del diagnóstico o seguimiento.
- ✓ Estandarización y acreditación.
- ✓ Definir las necesidades clínicas según patología del uso del ADN libre tumoral.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1 Nikanjam M, Kato S, Kurzrock R. Liquid biopsy: current technology and clinical applications. *J Hematol Oncol.* 2022 Sep 12;15(1):131.
- 2 Li S, Noor ZS, Zeng W, Stackpole ML, et al. Sensitive detection of tumor mutations from blood and its application to immunotherapy prognosis. *Nat Commun* (2021) 12(1):4172.
- 3 Leveraging the Fragment Length of Circulating Tumour DNA to Improve Molecular Profiling of Solid Tumour Malignancies with Next-Generation Sequencing: A Pathway to Advanced Non-invasive Diagnostics in Precision Oncology.
- 4 Sworder BJ, Kurtz DM. Cell-free DNA in large B-cell lymphoma: MRD and beyond. *Semin Hematol.* 2023 Jul;60(3):142-149.
- 5 Colmenares R, Álvarez N, Barrio S et al. The Minimal Residual Disease Using Liquid Biopsies in Hematological Malignancies. *Cancers* (Basel). 2022 Mar 3;14(5):1310.
- 6 lvarez N, Martín A, Dorado S et al. Detection of minimal residual disease in acute myeloid leukemia: evaluating utility and challenges. *Front Immunol.* 2024 Jun 13;15:1252258.
- 7 Garcia-Gisbert N, Garcia-Ávila S, Merchán B et al. Molecular and cytogenetic characterization of myelodysplastic syndromes in cell-free DNA. *Blood Adv.* 2022 May 24;6(10):3178-3188.
- 8 Mithraprabhu S, Khong T, Ramachandran M et al. Circulating tumour DNA analysis demonstrates spatial mutational heterogeneity that coincides with disease relapse in myeloma. *Leukemia.* 2017 Aug;31(8):1695-1705.
- 9 Bastos-Oreiro M, Suárez-González J, Andrés-Zayas C et al. Incorporation of next-generation sequencing in clinical practice using solid and liquid biopsy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Sci Rep.* 2021 Nov 24;11(1):22815.
- 10 Mutter JA, Alig SK, Esfahani MS et al. Circulating Tumor DNA Profiling for Detection, Risk Stratification, and Classification of Brain Lymphomas. *J Clin Oncol.* 2023 Mar 20;41(9):1684-1694.

## TRASPLANTE / CAR-T

### NOVEDADES EN LA PREVENCIÓN Y EL MANEJO DE LA TOXICIDAD AGUDA DE LA TERAPIA CAR-T

*Dr. Alejandro Luna de Abia  
Servicio de Hematología  
Hospital U. Ramón y Cajal. Madrid*

La terapia con células CAR-T ha revolucionado el tratamiento de las malignidades hematológicas, pero su uso está limitado por toxicidades significativas como el Síndrome de Liberación de Citoquinas (CRS) y el Síndrome Neurotóxico Asociado a Células Efectoras del Sistema Inmune (ICANS). El manejo del CRS/ICANS grave sigue estando poco definido. La investigación reciente se centra en mejorar los perfiles de seguridad sin afectar negativamente la eficacia, con el objetivo de aumentar el acceso y reducir el uso de recursos.

Sin embargo, las toxicidades asociadas con la terapia CAR-T son mucho más complejas. Al analizar varios estudios, una revisión sistemática y un meta-análisis sobre la mortalidad no relacionada con la recaída (NRM, Figura 1) tras la terapia con células CAR-T en linfoma y mieloma múltiple, se observó que la NRM depende tanto de la entidad de la enfermedad como del producto de células CAR-T utilizado.

Se encontró que la NRM era más alta en pacientes con linfoma de células del manto y mieloma múltiple. Además, la NRM aumentaba en relación con los productos de células CAR-T axicabtagene ciloleucel (axi-cel) y ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel). En particular, cilta-cel presentó la NRM más alta, seguida por brexu-cel, mientras que axi-cel e ide-cel mostraron una NRM intermedia. Por otro lado, tisa-cel y liso-cel tuvieron los valores más bajos.

**Las infecciones fueron identificadas como la principal causa de NRM**, representando aproximadamente la mitad de los casos de NRM en todas las enfermedades estudiadas. Por ello, es importante destacar que la NRM abarca mucho más que los efectos de CRS e ICANS, ya que también incluye complicaciones adicionales como infecciones y malignidades secundarias.

Se observó, además, una incidencia relativamente alta de otras neoplasias, que representaron el 7.8% de las muertes no relacionadas con recaídas. A mencionar casos aislados descritos de linfomas T derivados de la propia célula CAR-T, de extensivo estudio en el año 2024 sin encontrar por el momento datos alarmantes de seguridad pese a esos casos.

A destacar, además, fenómenos específicos on-target/off-tumor como los casos de parkinsonismo en receptores de cilta-cel, debido a la presencia del antígeno BCMA en ganglios basales y diana de esta terapia.

### RESPECTO A ESTRATEGIAS NOVEDOSAS DE PROFILAXIS

**Cohorte 3 del ensayo ZUMA-1:** Esta cohorte exploratoria de seguridad investigó el uso de tocilizumab y levetiracetam para la profilaxis contra el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y eventos neurológicos (NE) en pacientes tratados con axicabtagene ciloleucel (axi-cel) para linfoma de células B grandes recidivante/refractario (LBCL).

- **Tocilizumab:** No se recomienda el uso profiláctico de tocilizumab para prevenir eventos adversos relacionados con las células CAR-T.



- **Levetiracetam:** Los efectos beneficiosos del levetiracetam profiláctico siguen siendo inciertos en pacientes con LBCL recidivante/refractario. No se pueden sacar conclusiones definitivas sobre su impacto en las tasas de neurotoxicidad, ya que el levetiracetam fue administrado a discreción de los investigadores en las cohortes 1 y 2 del ZUMA-1.

**Cohorte 6 del ensayo ZUMA-1:** Esta cohorte investigó el uso de corticosteroides profilácticos (junto con corticosteroides tempranos y/o tocilizumab) para CRS y NE. Se observó una mejora en la incidencia de CRS de grado  $\geq 3$  (después de emparejar por puntuación de propensidad) en comparación con las cohortes 1 y 2 del ZUMA-1, pero las mejoras en las tasas de NE fueron menos notorias y la neurotoxicidad global fue comparable.

### OTRAS ESTRATEGIAS PROFILÁCTICAS QUE SE ESTÁN INVESTIGANDO INCLUYEN

- **Siltuximab:** Un pequeño estudio de fase 1, realizado en un solo centro, investigó el uso profiláctico del anticuerpo anti-IL-6 siltuximab en pacientes con linfoma no Hodgkin (NHL) tratados con terapias CAR-T dirigidas a CD19 aprobadas. Este estudio mostró que este enfoque parecía ser factible; de los 10 pacientes estudiados, 1 desarrolló ICANS de grado  $\geq 3$  y ninguno desarrolló CRS de grado  $\geq 3$ .
- **Anakinra:** para la profilaxis de ICANS en pacientes con LBCL recidivante/refractario tratados con axi-cel han demostrado que la incidencia de ICANS de grado  $\geq 3$  puede reducirse numéricamente en comparación con la incidencia de NE de grado  $\geq 3$  en el ZUMA-1, sin efectos negativos.
- **Intervención temprana para CRS con tocilizumab:** Ya sea como monoterapia o junto con terapia con corticosteroides, no aumenta ni disminuye claramente el riesgo de neurotoxicidad grave.
- **Profilaxis antibacteriana de gramnegativos:** Puede disminuir el riesgo de infecciones de alto grado en el primer mes posterior a la terapia CAR-T.
- **Algoritmos para intervención temprana en CRS e ICANS:** Además de un monitoreo extendido de la toxicidad neurológica hasta un año después de la infusión. Entrenamiento de enfermería y apoyo de NRL.
- **Profilaxis antimicrobiana, reemplazo con inmunoglobulina intravenosa y factores de crecimiento hematopoyéticos** para pacientes que reciben terapias CAR-T dirigidas a BCMA son recomendados por muchas guías institucionales y nacionales. Reemplazo de IGIV en pacientes con hipogammaglobulinemia.
- **Factores de crecimiento, profilaxis infecciosa y aumento con células madre autólogas** son intervenciones para la hematotoxicidad asociada con células efectoras del sistema inmune (ICAHT).

### EN CUANTO AL TRATAMIENTO DE TOXICIDADES

#### Manejo del síndrome de liberación de citoquinas (CRS)

El tratamiento de primera línea para el CRS es el antagonista del receptor IL-6, tocilizumab. A lo largo del tiempo, los umbrales sugeridos para administrar tocilizumab han evolucionado, con algoritmos que ahora incorporan su uso en CRS de grado 2 y en algunos casos de CRS de grado 1 según los criterios de ASTCT. El uso de tocilizumab para toxicidades orgánicas seleccionadas, como insuficiencia renal o hepática aguda, disminución de la fracción de eyección cardíaca o alteraciones graves de electrolitos, también puede considerarse.

Para los pacientes con CRS/ICANS refractarios, anakinra ha emergido como un agente prometedor. El tratamiento con anakinra para CRS o ICANS refractarios fue seguro a dosis de hasta 12 mg/kg/día. Dosis más altas podrían estar asociadas con una resolución más rápida de CRS/ICANS y una menor mortalidad relacionada con el tratamiento.

El inhibidor de interferón- $\gamma$ , emapalumab, ha sido utilizado de manera anecdótica en CRS refractarios a esteroides y múltiples otras terapias anticitocinas. El dasatinib puede considerarse para el CRS refractario a esteroides. Las terapias ablativas de células T, como la quimioterapia citotóxica con ciclofosfamida, globulina antitimocítica y anticuerpos monoclonales dirigidos a CD52, se han incorporado en los algoritmos de tratamiento del CRS en casos refractarios en los que la depleción completa de células CAR-T es un resultado aceptable.

**Manejo del síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras del sistema inmune:** Las intervenciones para ICANS son menos definitivas que para el CRS, y el estándar actual es la administración de corticosteroides. Las series de casos sugieren que los corticosteroides intratecales pueden tener un papel, dado que la punción lumbar se puede realizar de forma segura, incluso en ICANS refractarios a corticosteroides sistémicos. El uso de siltuximab para el manejo de primera línea de ICANS está siendo investigado, con varios trabajos publicados avalando su seguridad en esta complicación. Anakinra ha emergido como un agente prometedor para el tratamiento de ICANS refractarios.

Una vez que se implementaron medidas de monitoreo mejorado y preventivas en el programa de desarrollo clínico de cilta-cel, las tasas de toxicidad neurológica retardada disminuyeron. Estas estrategias incluyeron terapia puente más agresiva para reducir la carga de la enfermedad.

Existe evidencia de la efectividad de la ciclofosfamida sistémica a dosis altas para reducir el número extremadamente alto de células CAR-T en sangre, que se han detectado más de dos semanas después de la infusión de células CAR-T. El uso de quimioterapia intratecal también se plantea en el caso de infiltración del LCR.

**Manejo de CRS e ICANS superpuestos:** El CRS que ocurre al mismo tiempo que ICANS requiere un manejo cuidadoso, con orientación específica en las recomendaciones de consenso de ASCO y NCCN. Debido al posible riesgo de que el tocilizumab empeore la toxicidad neurológica, el tratamiento de ICANS con corticosteroides puede tener prioridad sobre el manejo del CRS de bajo grado. El tocilizumab puede administrarse para CRS que se superpone con ICANS de grado 1, o administrarse junto con corticosteroides para manejar ICANS de grado 2 o superior, aunque los pacientes deben ser monitoreados por una posible toxicidad neurológica creciente, especialmente después de dosis repetidas. El uso de siltuximab en este contexto parece especialmente atractivo.

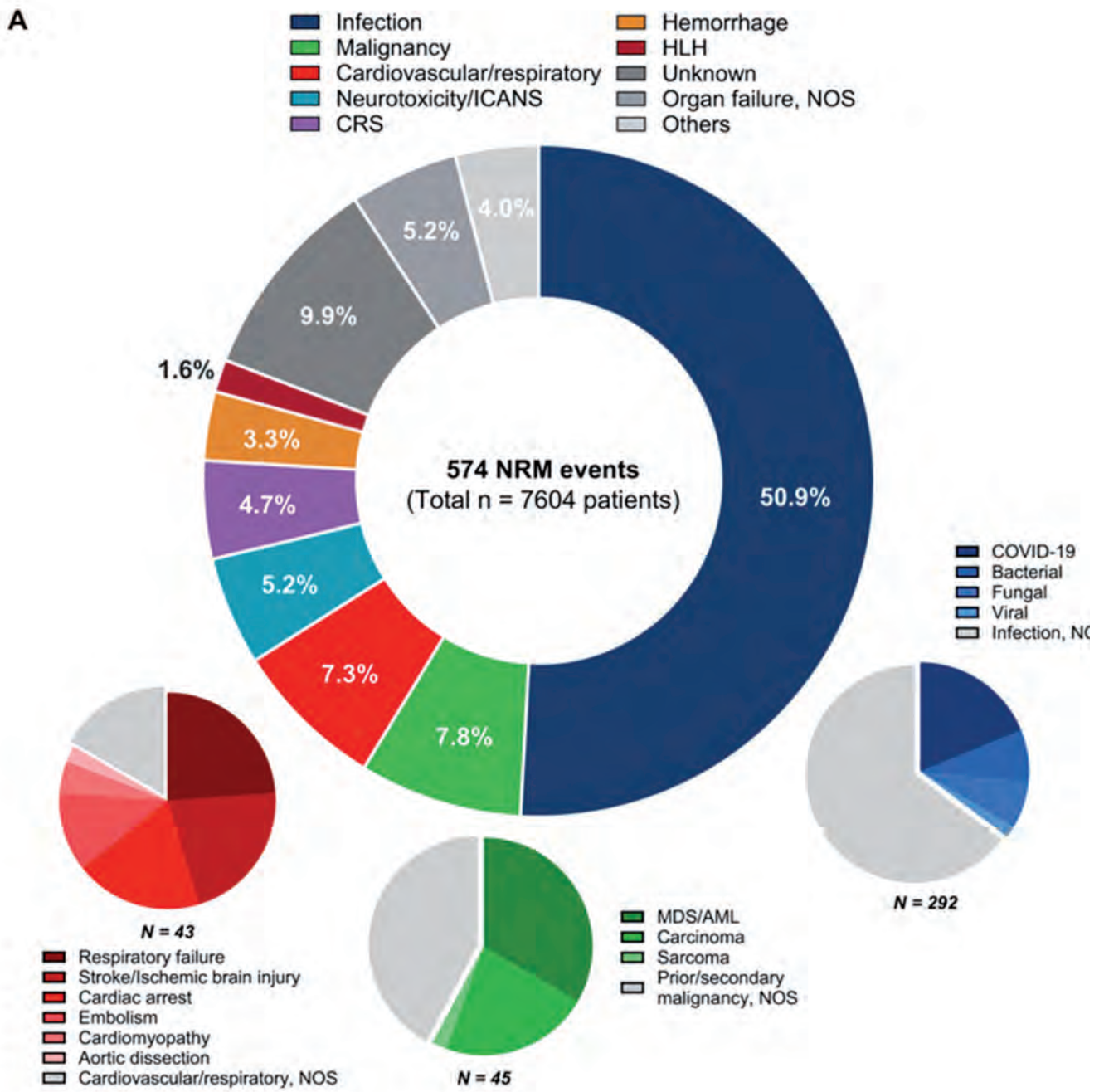
**Hematotoxicidad asociada a células efectoras del sistema inmune:** en pacientes con citopenias mayores a 30 días de duración deben descartar otras causas (mielodisplasia, infecciones, carencial). Los agonistas del receptor de trombopoyetina podrían ser útiles en el tratamiento de citopenias post-CAR-T, ya que pueden eludir la inhibición del receptor de TPO por IFN- $\gamma$ , además del G-CSF y la EPO.

**Infecciones:** Todos los pacientes deben recibir antimicrobianos profilácticos para Pneumocystis y HSV/VZV durante 6 meses a 1 año; considerando un período más largo si el conteo de CD4 es  $< 200$  células/mcL, así como vacunaciones tras el tratamiento.

## LINFOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA SECUNDARIA (HLH)

En las recomendaciones americanas publicadas en 2023 sitúan como primera línea a anakinra, con o sin corticosteroides, siendo el ruxolitinib, etopósido sistémico a baja dosis y emapalumab, aunque el manejo sigue evolucionando. Fundamental la sospecha ya es una complicación infradiagnosticada y el papel de la ferritina como único parámetro imprescindible.

En conclusión, el manejo de las toxicidades asociadas a la terapia con células CAR-T sigue siendo un desafío complejo que requiere un enfoque multifacético. Aunque los tratamientos de primera línea como tocilizumab y corticosteroides han mostrado eficacia, la evolución de nuevas estrategias, como anakinra y el uso de terapias ablativas de células T en casos refractarios, es esencial para mejorar los resultados clínicos. Surge siltuximab como alternativa de interés en ICANS y anakinra como primera línea en HLH. Además, la prevención y el manejo de infecciones, así como la vigilancia de la hematotoxicidad, son fundamentales para reducir la mortalidad no relacionada con recaída, así como la vigilancia activa de segundas neoplasias.



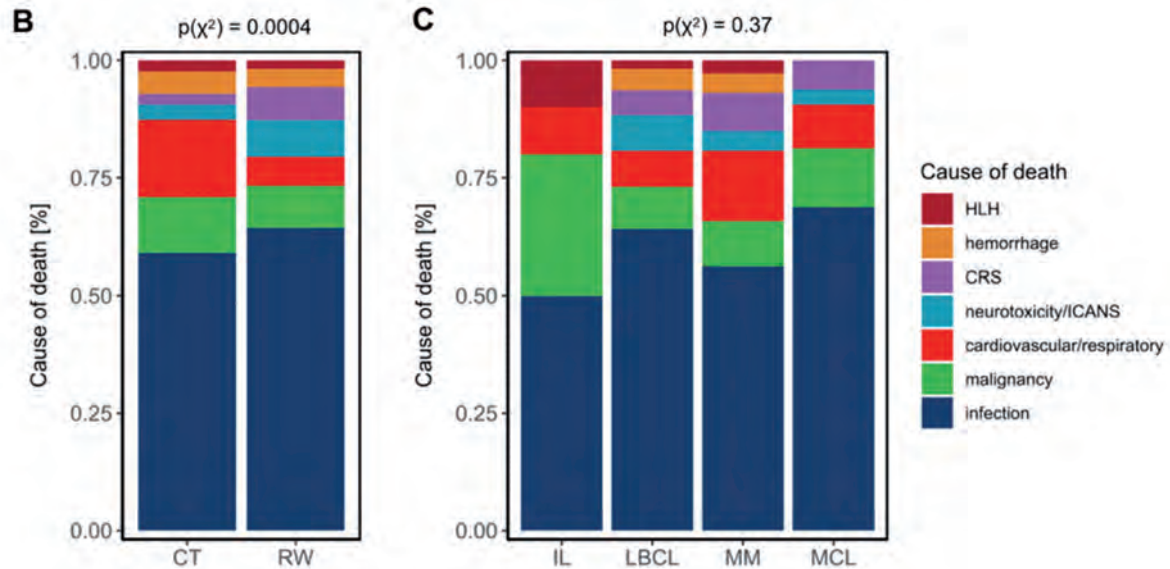


Figura 1. Fuente: Cordas Dos Santos et al. A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. *Nat Med*. 2024 Sep;30(9):2667-2678.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mulvey A, Trueb L, Coukos G, Arber C. Novel strategies to manage CAR-T cell toxicity. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2025 Feb 3 [cited 2025 Mar 6];1-19.
- Ellithi M, Elsallab M, Lunning MA, Holstein SA, Sharma S, Trinh JQ, et al. Neurotoxicity and Rare Adverse Events in BCMA-Directed CAR T Cell Therapy: A Comprehensive Analysis of Real-World FAERS Data. *Transplantation and Cellular Therapy, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy* [Internet]. 2025 Feb 1 [cited 2025 Mar 6];31(2):71.e1-71.e14.
- Dulery R, Guiraud V, Choquet S, Thieblemont C, Bachy E, Barete S, et al. T cell malignancies after CAR T cell therapy in the DESCAR-T registry. *Nat Med* [Internet]. 2025 Jan 8 [cited 2025 Mar 6];1-4. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-024-03458-w>
- Bajwa A, Zhao Q, Geer M, Lin C, Westholder J, Maakaron J, et al. Siltuximab for chimeric antigen receptor T-cell therapy-related CRS and ICANS: a multicenter retrospective analysis. *Blood Advances* [Internet]. 2025 Jan 3 [cited 2025 Mar 6];9(1):170-5.
- Angelillo P, Alarcon Tomas A, Campodonico E, Novak U, Gabellieri L, Blau IW, et al. Severe ICANS after CAR T-cell therapy and assessment of prevention with levetiracetam for seizure prophylaxis following CAR T-cell for DLBCL & PMBCL in Europe: a survey on behalf of the Cellular Therapy & Immunobiology Working Party (CTIWP) of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2025 Jan [cited 2025 Mar 6];60(1):100-2.
- Park JH, Nath K, Devlin SM, Sauter CS, Palomba ML, Shah G, et al. CD19 CAR T-cell therapy and prophylactic anakinra in relapsed or refractory lymphoma: phase 2 trial interim results. *Nat Med* [Internet]. 2023 Jul [cited 2025 Mar 6];29(7):1710-7.
- Cordas Dos Santos DM, Tix T, Shouval R, Gafter-Gvili A, Alberge JB, Cliff ERS, et al. A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. *Nat Med*. 2024 Sep;30(9):2667-78.
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Advances in the mechanisms and management of CAR T-cell toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2024 Jul [cited 2025 Mar 6];21(7):501-21.
- Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Lekakis LJ, Jacobson CA, Braunschweig I, et al. Tocilizumab Prophylaxis Following Axicabtagene Ciloleucel in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Transplantation and Cellular Therapy, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy* [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2025 Mar 6];30(11):1065-79.
- Gazeau N, Liang EC, Wu Q "Vicky," Voutsinas JM, Barba P, Iacoboni G, et al. Anakinra for Refractory Cytokine Release Syndrome or Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Transplantation and Cellular Therapy, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Oct 7];29(7):430-7.



## PREVENCIÓN DE LA RECAÍDA POST TRASPLANTE EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

*Dr. Ignacio Alberto Gómez Centurión  
Servicio de Hematología  
Hospital General U. Gregorio Marañón. Madrid*

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es la única alternativa terapéutica con potencial curativo para una proporción mayoritaria de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA).

Los avances en la prevención de infecciones, la utilización de acondicionamientos de intensidad reducida y el tratamiento y profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor (EICR) han disminuido la mortalidad relacionada con el procedimiento(1). Debido a ello, la recaída post trasplante es la principal causa de muerte en los pacientes con LMA receptores de un alo-TPH, debido además a las escasas opciones de rescate disponibles, incluyendo la infusión de linfocitos del donante (ILD) y la realización de un segundo alo-TPH, cuyos resultados son pobres, con supervivencias a largo plazo que no superan el 20% de los casos(2).

En este sentido, el desarrollo de estrategias orientadas a disminuir la recaída post trasplante resulta prioritario, existiendo alternativas farmacológicas y de terapia celular, teniendo en cuenta el potencial efecto injerto contra leucemia.

La utilización de acondicionamientos mieloablativos disminuye la tasa de recaídas post trasplante aunque a expensas de un incremento en la mortalidad tóxica en comparación con los acondicionamientos de intensidad reducida. Como recomendación general, debe priorizarse intensificar el acondicionamiento en los pacientes con LMA y sin comorbilidades significativas, principalmente en aquellos con enfermedad residual medible (EMR) positiva pre trasplante, ya que el beneficio es mayor en este subgrupo de pacientes(3).

El potencial curativo del alo-TPH se debe entre otros motivos al efecto injerto contra leucemia vinculado a la vigilancia inmune producida por los linfocitos T del donante. La ILD permite reforzar este efecto, gracias a su capacidad de reestablecer la inmunidad celular tipo T. La eficacia de la ILD es variable y dependiente de la patología de base y el momento de administración. En esta dirección, la eficacia de la ILD en pacientes con LMA y con recaída post trasplante establecida es baja mientras que su utilización de forma profiláctica o como estrategia de terapia anticipada (o terapia pre-emptiva) genera mejores resultados(4). La administración profiláctica se utiliza en pacientes con LMA y alto riesgo de recaída post trasplante, determinado por alteraciones citogenéticas de alto riesgo al diagnóstico, la presencia de EMR positiva pre trasplante y la utilización de acondicionamientos de intensidad reducida o de médula ósea como fuente de progenitores hematopoyéticos, entre otros factores. La administración como terapia anticipada se reserva para pacientes con EMR positiva post trasplante o con pérdida del quimerismo completo del donante. Como contrapartida, el principal riesgo de este tipo de terapia celular es el desarrollo de EICR, por lo que deben utilizarse dosis escaladas, adecuadas al tipo de donante y separadas entre sí al menos 4-6 semanas para monitorizar la aparición de dicha entidad que puede ocurrir hasta en un 30% de los casos.

La administración de terapias de mantenimiento, definidas como aquellas terapias administradas en pacientes en remisión, es otra de las estrategias más utilizadas en el post trasplante para disminuir la incidencia de recaída(5). Las terapias de mantenimiento pueden administrarse de forma profiláctica o como terapia anticipada, guiada por la EMR o el quimerismo. Entre los fármacos más explorados como mantenimiento post trasplante, se encuentran los inhibidores de FLT3, teniendo en cuenta que en torno a un 30% de los pacientes con LMA presentan dicha mutación. En el estudio SORMAIN, un estudio doble ciego, randomizado y controlado con pla-



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

cebo, pacientes con LMA y mutación en FLT3 recibieron sorafenib como terapia de mantenimiento post trasplante durante 2 años, obteniendo un beneficio en términos de supervivencia libre de recaída(6). Estos resultados fueron confirmados por un estudio fase 3 de similares características llevado a cabo en China(7). Por otra parte, en el estudio MORPHO, gilteritinib como terapia de mantenimiento post trasplante mejoró la supervivencia libre de recaída, aunque únicamente en aquellos pacientes con EMR positiva estudiada por NGS tanto pre como post trasplante(8).

Otra estrategia de mantenimiento consiste en la utilización de agentes hipometilantes, que han demostrado incrementar el efecto injerto contra leucemia en el post trasplante, además de presentar un adecuado perfil de toxicidad. Sin embargo, la evidencia de la eficacia de estos fármacos en esta población es contradictoria y su tolerancia en pacientes trasplantados es menor que en otros escenarios. Por ejemplo, en un estudio fase 3 randomizado versus placebo, azacitidina en dosis reducidas no consiguió aumentar la supervivencia libre de recaída ni la supervivencia global, destacando que la exposición al fármaco fue menor a lo programado en el estudio, por recaídas precoces e intolerancia al tratamiento(9).

Actualmente, se encuentran en desarrollo numerosos estudios para demostrar la eficacia de diferentes estrategias de mantenimiento. Entre ellos destacan: el estudio HOVON-150, un estudio fase 3, randomizado y doble ciego que evalúa la administración de inhibidores de IDH1 e IDH2 (ivosidenib y enasidenib, respectivamente) como mantenimiento post trasplante en comparación con placebo; el estudio AMADEUS, un estudio fase 2, randomizado y doble ciego que compara azacitidina oral (CC-486) versus placebo en pacientes con LMA o síndrome mielodisplásico; el estudio VIALE-T, que evalúa la seguridad y eficacia de venetoclax en combinación con azacitidina en comparación con la mejor estrategia disponible según el investigador. Estos estudios, entre otros tantos, ofrecerán nueva evidencia que nos permita un mejor abordaje de estos pacientes, con el objetivo de disminuir la recaída post trasplante.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Penack O, Peczynski C, Mohty M, Yakoub-Agha I, Styczynski J, Montoto S, et al. How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. *Blood Adv.* 22 de diciembre de 2020;4(24):6283-90.
- 2 Tsigotis P, Byrne M, Schmid C, Baron F, Ciceri F, Esteve J, et al. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* noviembre de 2016;51(11):1431-8.
- 3 Hourigan CS, Dillon LW, Gui G, Logan BR, Fei M, Ghannam J, et al. Impact of Conditioning Intensity of Allogeneic Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With Genomic Evidence of Residual Disease. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de abril de 2020;38(12):1273-83.
- 4 Biederstädt A, Rezvani K. How I treat high-risk acute myeloid leukemia using preemptive adoptive cellular immunotherapy. *Blood.* 5 de enero de 2023;141(1):22-38.
- 5 DeFilipp Z, Chen YB. How I treat with maintenance therapy after allogeneic HCT. *Blood.* 5 de enero de 2023;141(1):39-48.
- 6 Burchert A, Bug G, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Röllig C, et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de septiembre de 2020;38(26):2993-3002.
- 7 Xuan L, Wang Y, Huang F, Fan Z, Xu Y, Sun J, et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* septiembre de 2020;21(9):1201-12.
- 8 Levis MJ, Hamadani M, Logan B, Jones RJ, Singh AK, Litzow M, et al. Gilteritinib as Post-Transplant Maintenance for AML With Internal Tandem Duplication Mutation of FLT3. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de mayo de 2024;42(15):1766-75.
- 9 Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, Thall PF, Lin R, Popat U, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. *Blood Adv.* 10 de noviembre de 2020;4(21):5580-8.



## SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS. AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

### SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS NO LLC CON EXPRESIÓN LEUCÉMICA: NOVEDADES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Dr. Francisco Javier Peñalver Párraga  
Servicio de Hematología  
Hospital U. Fundación Alcorcón. Madrid

Siendo la Leucemia Linfática Crónica la leucemia más frecuente en adultos también existen otras neoplasias B y T que se caracterizan, en general, por su baja incidencia y expresión leucémica característica. Entre estas entidades se engloban una serie de neoplasias de linfocitos B maduros caracterizados por su evolución habitualmente indolente que cursan con infiltración esplénica y de médula ósea. También, pueden incluirse la expresión periférica de linfomas de linfocito B. Las leucemias de células T maduras son un grupo de neoplasias raras que abarcan un amplio espectro evolutivo desde una “patología crónica” como la Leucemia de Linfocitos Grandes Granulares T (LLGG) hasta neoplasias muy agresivas como la Leucemia Prolinfocítica de células T (LPL-T) o con infiltración cutánea como el Síndrome de Sézary.

#### 1. SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS LEUCÉMICOS DE ESTIRPE B

##### 1.1 Tricoleucemia (Hairy cell leukemia-HCL)

Es una neoplasia linfoide crónica (SLPC) de estirpe B que supone menos del 2% de todas las leucemias. La mediana de edad de pacientes con HCL es de 63 años en varones y de 59 años en mujeres. La presentación al diagnóstico se caracteriza por ausencia de afectación ganglionar, frecuente esplenomegalia y citopenias. Con frecuencia debutan con infecciones oportunistas. Con la alta frecuencia de estudios de sangre periférica rutinarios, “células peludas” pueden detectarse en pacientes asintomáticos.

El primer paso para el diagnóstico es disponer de un hemograma y realizar una revisión cuidadosa de la extensión de la sangre periférica identificando “células peludas”. Muchos pacientes pueden tener citopenias: anemia, neutropenia moderada o grave o trombopenia. El perfil inmunofenotípico (IF) de la HCL está caracterizado por la expansión clonal de células B maduras detenidas en un estadio tardío de diferenciación con restricción de cadena ligera de las inmunoglobulinas y un IF típico: CD19, CD20, CD 22 y CD 200 positivo. Negativas para CD5, CD23, CD10 y CD27. Con los marcadores CD11c, CD103, CD123 y CD25 se ha propuesto un score dando un punto a cada uno de estos marcadores presentes. Un score de 3-4 está presente en el 98% de las HCL. La expresión de CD26 aumenta la especificidad del score inmunológico de la HCL del 76,8% al 100%. La biopsia de médula ósea (BMO) puede ayudar al diagnóstico en casos complejos y valora el grado de infiltración tumoral. La expresión de Annexin A1 es positiva en el 97% de las HCL. La mutación  $BRAF^{V600E}$  es el driver central y temprano de la HCL. Ha sido identificada en el 90%-100% de los casos. Esta mutación es considerada la marca molecular de la HCL representando una posibilidad diagnóstica y una opción de tratamiento mediante inhibidores BRAF (BRAFi). Los pacientes  $BRAF^{WT}$  suponen menos del 10% de los casos y pueden constituir un grupo heterogéneo de mal pronóstico.

Los pacientes con esplenomegalia > de 3 cm de la normalidad, leucocitosis ( $>10^9/L$ ), recuento de “células pe-

ludas” en sangre periférica (SP) ( $>5 \times 10^9/L$ ), beta-2 microglobulina elevada ( $> 2$  veces) y LDH aumentada tienen un peor pronóstico y resistencia a los análogos de las purinas (ANP). El estatus mutacional IGHV tiene implicaciones pronósticas en la HCL. Los pacientes IGHV no mutados presentan una supervivencia global (SG) más corta que la de los no mutados. El reordenamiento de la región variable de la cadena pesada IGHV4-34 (40% HCL-V; 10% HCL) define un subgrupo de pacientes con una nueva variante de HCL asociado con mal pronóstico: mayor “tamaño” de la enfermedad al diagnóstico, peor respuesta al tratamiento, corta duración de la SG y ausencia de la mutación BRAF<sup>V600E</sup>. Las mutaciones de TP53 son raras en HCL pero más frecuentes en la HCL-V y se asocian con un mal pronóstico.

En pacientes asintomáticos se puede utilizar la estrategia de “esperar y ver”. Deben ser tratados los pacientes sintomáticos (esplenomegalia sintomática) o pancitopenia progresiva. Los criterios hematológicos de tratamiento deben incluir al menos uno de los siguientes: hemoglobina  $< 11$  g/dl; plaquetas  $< 100.000/mL$ ; neutrófilos  $< 1000/mL$ .

El tratamiento de primera línea de elección pacientes sintomáticos candidatos es la inmunquimioterapia (IQT) asociando cladribina (CDA) y rituximab (R) con el objetivo de conseguir enfermedad mínima residual no detectable. Esta se asocia a una prolongada respuesta completa (RC) (100% en estudios fase 2) con una supervivencia libre de fallo (SLF) y SG del 95% y 96,8%, respectivamente. Los pacientes que no tolerarían la IQT por edad o comorbilidades pueden tratarse con ANP en monoterapia, BRAFi o  $\alpha$ -interferon ( $\alpha$ -IFN). Si debutan con infección activa debe de controlarse la infección antes de iniciar ANP. Dosis bajas del BRAFi, vemurafenib (VEM), puede utilizarse como puente a los ANP al mejorar rápidamente el recuento de neutrófilos. En casos de insuficiencia renal se recomienda bendamustina (B) o vemurafenib con R. En la segunda línea, si la recaída es después de 2 años de la primera línea, se puede repetir la IQT(CDA-R) o B-R en pacientes no fit. Las recaídas en menos de 2 años se tratarían con BRAFi, (VEM, dabrafenib) en monoterapia o combinado con trametinb (MEKi), BRAFi-R. También se están utilizando inmunotoxinas anti-CD22 (moxetumomab), iBTK (ibrutinib, zanubrutinib) y venetoclax. En HCL-V se recomienda en primera línea CDA-R.

## 1.2 Linfoma Linfoplasmocítico (LLP)

Es un SLPC de linfocitos B de pequeño tamaño maduros, linfocitos linfoplasmocitoides y células plasmáticas que infiltran la médula ósea (MO) y, con menor frecuencia, el bazo y los ganglios. La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un LLP que infiltra la MO, cuyas células producen inmunoglobulina (IG) monoclonal IgM y cursa como una gammapatía monoclonal (GM) IgM. Más raramente, el LLP puede no expresar paraproteína monoclonal IgM, carece de infiltración de MO o la paraproteína es IgG o IgA. El LLP es poco frecuente con una incidencia  $< 1/100.000$ , supone el 2% de los linfomas y predisposición familiar en un 20% de los casos. Cerca del 30% de los pacientes tiene un comportamiento indolente sin manifestaciones clínicas. En estos pacientes la mediana de tiempo a la progresión hasta un cuadro sintomático es de 5-10 años. El LLP puede transformarse a linfoma agresivo (LBDCG) en un 2-6% de los casos.

La SP puede mostrar anemia (38%), linfocitosis (9%), trombopenia (2%) o neutropenia (4%). También, presencia de la proteína monoclonal IgM en suero y orina. El AMO y la biopsia ganglionar están infiltradas por linfocitos pequeños, células linfoplasmocitoides y células plasmáticas, además de un aumento del porcentaje de mastocitos. Con frecuencia se aprecian cuerpos de Dutcher (sedoinclusiones nucleares PAS positivas). El IF muestra IgM de superficie, antígenos pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79b), CD 5, CD10 y CD23 negativos (la positividad en un 10-20% de las células no descarta LLP-MW). Los plasmocitos son CD38 y CD138 positivos. Con mayor frecuencia ( $>50\%$ ) se detecta la delección 6q. Esta predice la transformación de formas asintomáticas a sintomáticas y pronostica una menor SG. En más del 90% de los pacientes se observa la mutación MYD88 L265P. Mutaciones del gen CXCR aparecen en +/- el 44% de los casos.



Las manifestaciones clínicas se deben a la infiltración medular (citopenias), con menor frecuencia por adenopatías, hepatoesplenomegalia, raramente por afectación de otros órganos (pulmón, riñón, intestino, piel, SNC [síndrome de Bing-Neel]) y manifestaciones generales. También, la proteína monoclonal se asocia con síndrome de hiperviscosidad (+/- 30%, diátesis hemorrágica, deterioro de la agudeza visual, síntomas neurológicos, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca) y manifestaciones de la paraproteína IgM (20-30%, polineuropatía periférica, manifestaciones de crioglobulinemia o enfermedad por aglutininas frías).

No todos los pacientes requieren tratamiento. En pacientes se utiliza la combinación de R, CF y dexametasona, en especial cuando se asocian cuadros inmunes, con una RG del 83% (RC 7%) y una mediana de SL de progresión (mSLP) de 3 años. El R se asocia con aumentos transitorios de IgM al inicio del tratamiento (efecto *flare* o “llamarada”) que puede durar de 1-3 meses. Este aumento de la paraproteína IgM puede provocar un síndrome de hiperviscosidad y no debe interpretarse como una progresión en el seno del tratamiento. También, se ha utilizado RB en primera línea con una RG del 95% y la mSLP de 69 meses. En recaída, la mSLP no fue alcanzada a los 19 meses de seguimiento. Cuando se ha asociado R a bortezomib y dexametasona (BDR) en primera línea, la SG fue del 85% (RC 20%) y la SLP de 4-5 años.

En los últimos años se ha extendido la utilización de BTKi. El ibrutinib en monoterapia tras una o más líneas de tratamiento ha mostrado RG del 91% con respuestas muy duraderas y SLP de más de 5 años en muchos pacientes. R asociado a ibrutinib presenta mayor eficacia y SLP en pacientes no tratados previamente y en recaídas. Los resultados son mejores en los pacientes *MYD88* y peores en los *CXCR4* positivos. Los BTKi de segunda generación, acalabrutinib y zanubrutinib, también han mostrado excelentes resultados de eficacia con SLP prolongadas en primera línea y en pacientes refractarios o en recaída, con la toxicidad conocida. Estos fármacos se están convirtiendo en las opciones preferidas de tratamiento tanto en primera línea como en recaída.

### **1.3 Linfoma esplénico de la zona marginal (LZME)**

El LZME representa menos del 2 % de todas las neoplasias linfoides y el 20% de los linfomas de la zona marginal (LZM). Tiene un curso indolente con una mediana de supervivencia de 8-10 años pero pueden transformarse a LBDCG en el 5-10% de los casos.

La mayoría de los pacientes (60-70%) se diagnostican a partir de un hemograma alterado con linfocitosis y/o la presencia de linfocitos atípicos característicos con proyecciones vellosas citoplásmicas bipolares y un núcleo redondo. El IF de los linfocitos en SP y MO muestra IgM +/- Ig D, CD12, CD20, CD22 y expresión de bcl-2. Son negativos para CD23, CD25, CD103 y ciclina D1. Están mutados en más del 60% de los pacientes los genes de la vía NOTCH en el LZME y en LZM ganglionar.

La mayoría de los pacientes suelen estar asintomáticos. Muchos pacientes se presentan con esplenomegalia, linfocitosis ( $< 25 \times 10^9/L$ ), y citopenias (+/- 20% anemia y/o trombopenia). Tienen linfadenopatía esplénica hilar el 25% de los casos con LZME pero las adenopatías periféricas son raras. Se detecta un componente monoclonal en el 30-46% de los pacientes. Se asocian cuadros inmunes como anemia hemolítica autoinmune (AHA), trombopenia inmune, cirrosis biliar primaria, aglutininas frías, anticoagulantes circulantes (lúpico y/o ac. anticardioli-pina), enfermedad de von Willebrand adquirida y angioedema.

El grupo europeo de linfomas esplénicos desarrolló un sistema pronóstico, HPLL (Hb, plaquetas, LDH y linfadenopatía) que, en su forma simplificada (Hb  $< 95$  g/L, plaquetas  $< 80 \times 10^9/l$ , LDH  $>$  normal y adenopatías extrahiliares), discrimina 3 grupos según la presencia de 0, 1-2, 3-4 variables con una supervivencia distinta (riesgo bajo 94%, intermedio 78% y alto 69% a los 5 años).

Los pacientes asintomáticos pueden ser manejados con la estrategia “esperar y ver”. Se valora tratamiento en pacientes con enfermedad progresiva y sintomática por hiperesplenismo, linfadenopatías diseminadas o infiltra-

ción masiva de la médula ósea. La infección por el VHC debe ser tratada consiguiendo la regresión del linfoma. La esplenectomía no es necesaria para el diagnóstico y sólo se utilizaría en la recaída. R en monoterapia 4-8 dosis consigue RG del 80-90% (RC 40-45%) y SLP a los 5 años del 60-70% y es el tratamiento de elección para muchos pacientes. La IQT sería de elección en pacientes de riesgo intermedio y alto. RB ha alcanzado buenos resultados (RG 91%; RC 74%, SLP del 90% a los 3 años) y el R-mantenimiento prolonga la SLP. Las recaídas se rescatan con BTKi con RG del 67% con zanubrutinib. R-lenalidomida es otra opción de rescate alcanzando RG del 78% y SLP de 39,4 meses en pacientes sensibles a R. También, se han incluido pacientes con LZM en los ensayos con CAR-T. En el ZUMA-5, axicabtagene ciloleucel en 24 pacientes con LZM muy tratados con RG del 83% (RC 65%) y SLP de 12 meses.

#### **1.4 Leucemia prolinfocítica B (LPL-B)**

La LPL-B es un cuadro muy infrecuente que supone < del 1% de las leucemias B y se diagnostica en pacientes de edad avanzada (mediana: 70-72 años). Presentan una marcada linfocitosis ( $> 100 \times 10^9/L$ ) rápida y progresiva con más de un 55% de prolinfocitos (criterio diagnóstico), anemia y trombopenia (50%), un componente monoclonal (29%) y un test de Coombs positivo (8%). En el IF los prolinfocitos expresan antígenos pan-B y FMC-7 con expresión intensa de Ig de superficie. Tienen mayoritariamente cariotipo complejo así como mutaciones de *MYC* (76%) y mutaciones somáticas de *TP53* (40%), *MYD88* o *BCOR*. Es una patología agresiva, en la que casi todos los pacientes tienen esplenomegalia gigante sintomática, con una mediana de SG de +/- 30 meses. Se tratan con IQT basada en R (RB, R fludarabina) en ausencia de mutaciones de *TP53*, si mutaciones de *TP53* se utilizan esquemas basados en alemtuzumab o ibrutinib. Las recaídas se tratan con BTKi. El alo-TPH es el único tratamiento curativo.

## **2. SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS LEUCÉMICOS DE ESTIRPE T**

#### **2.1 Leucemia prolinfocítica-T (LPL-T)**

La LPL-T es una rara neoplasia de LT maduros (2% de las leucemias crónicas) que cursa con expresión leucémica (leucocitosis  $> 100 \times 10^9/L$ ) e infiltración medular (anemia [36%]; trombopenia [51%]), hepatoesplenomegalia (75%), linfadenopatías generalizadas (50%), infiltración cutánea (25%), serositis (15%) y síntomas B. Cerca de un 30% de los pacientes debutan con una enfermedad activa con progresión rápida en 2 años y una supervivencia media de un año. La clave del diagnóstico es la presencia de prolinfocitos en SP o MO. El IF muestra positividad para CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD52. El TdT es negativo. TCR está siempre reordenado. La expresión de la proteína aberrante TCL1 por IF o IHQ es más sensible que la citogenética y es el sello característico de la LPL-T. Reordenamientos que afectan genes de la familia *TCL1A*, *MTCP1* o *TCL1B* (*TCL1/MCTP1* like [*TML1*]) están presentes en más del 90% de los casos. También, *inv(14)(q11q32)* o *t(14;14)(q11q32)* (implicando *MTCP1*) y otras anomalías de los cromosomas 11, 8, 5, 12, 13, 22 o cariotipo complejo.

El tratamiento con ANP tiene un efecto muy modesto. La monoterapia con alemtuzumab es el tratamiento de elección para pacientes sintomáticos en primera línea con RG 80-100% en no tratados y del 50-75% en recaída. El alo-TPH es la única opción potencialmente curativa en la actualidad.

#### **2.2 Leucemia/Linfoma-T del adulto (LLTA)**

La LLTA es una rara neoplasia agresiva de LT periféricos causada por el HTLV-1. La infección por el HTLV-1 es endémica en el Caribe y en zonas del sur de Japón, América central y el sur del África intertropical. Se transmite principalmente por la leche materna aunque también por la transfusión de hemoderivados, compartir jeringuillas



o relaciones sexuales. Los pacientes infectados también pueden desarrollar mielopatía asociada a HTLV-1 (paraparesia espástica tropical). El provirus HTLV-1 está clonalmente integrado en los LT activados CD4+/CD25+, produciendo las características células leucémicas “en flor” o “en hoja de trébol”. El IF característico es CD4+, CD25+, CCR4+ y expresan CTCL-4 y FoxP-3. Se describen 4 subtipos clínicos: agudo o leucémico (60%), linfomatoso (20%), crónico (10%) y quiescente. Las características clínicas comunes son linfadenopatía, esplenomegalia, hipercalcemia y la presencia en SP de las características células leucémicas. Entre el 30-70% tienen afectación cutánea.

La combinación del agente antirretroviral zidovudina y el  $\alpha$ -IFN consigue una alta tasa de RG, mayor en los no tratados previamente y con subtipos agudo, crónico y quiescente, pero no en el subtipo linfomatoso. Muchos pacientes con LLTA recaen y su probabilidad de SG a los 2 años es del 31%. En los últimos años se han aprobado nuevos agentes como el mogamulizumab (anticuerpo monoclonal anti-CCR4), lenalidomida, brentuximab (BV), tucidínostat y valemestostat para pacientes con formas agresivas en recaída o refractarias y la combinación mogamulizumab con quimioterapia o BV con CF para tratar pacientes con LLTA agresivos no tratados.

### **2.3 Leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG)**

La LLGG es un raro SLPC caracterizado por la expansión clonal de LT o linfocitos natural killer (LNK). El diagnóstico se basa en un elevado número de LGG ( $> 0,5 \times 10^9/L$ ) y/o patrón fenotípico persistente y la demostración de clonalidad por IF y/o biología molecular. Los LGG leucémicos y normales son fenotípicamente indistinguibles. Tienen neutropenia el 70-85% de los casos, la anemia es moderada y menos de 10-20% son dependientes de transfusión. Aplasia pura de células rojas (APCR) afecta el 5-7% de pacientes en occidente y a más del 40% en Asia. Trombocitopenia ( $<20\%$  de las LLGG), pueden asociar hipergammaglobulinemia y el 20% tienen anticuerpos antinucleares.

El 85% de las LLGG tienen fenotipo de LT CD3+ mientras que el 15% tienen fenotipo NK CD3- CD56+/CD16+. La clonalidad del LT debe ser confirmada habitualmente por estudios que demuestren el reordenamiento del gen TCR. Se han identificado mutaciones *STAT3* en el 60% de la LLGG-T y en el 30% del subtipo LLGG-NK.

La LLGG se asocia con enfermedades autoinmunes (EA) en un 25-32% de los casos. La artritis reumatoide (AR) es la EA más frecuentemente asociada con la LLGG afectando al 10-15% de los pacientes. El tratamiento de la LLGG conlleva la involución de la EA.

Se deben tratar los pacientes sintomáticos o con citopenias graves. Dosis bajas semanales de metotrexate (MTX), dosis bajas diarias de CF o ciclosporina (CSA) consiguen respuestas del 40-60%. En la APCR asociada a LLGG parecen ser activas la CF y la CSA, mientras el MTX puede ser preferido en la AR asociada a LLGG. La respuesta es lenta, debe mantenerse el tratamiento un mínimo de 4 meses antes de valorar la respuesta. El MTX y la CSA pueden utilizarse indefinidamente, la CF debe suspenderse en 8-12 meses. En la recaída o en pacientes refractarios puede utilizarse alemtuzumab, ANP, bendamustina, R, timoglobulina (en APCR) y muy raramente auto o alo-TPH. Ruxolitinib ha mostrado RG del 55% con SLE más prolongadas en pacientes mutados *STAT3*.

### **2.4 Síndrome de Sézary (SS)**

El SS supone menos del 5% de los linfomas T cutáneos y está caracterizado por la presencia de LT clonales circulantes con núcleo cerebriforme (células de Sézary), linfadenopatías y eritrodermia. El diagnóstico se realiza demostrando la presencia de una misma población monoclonal en la piel y la SP con una de las alteraciones fenotípicas ( $CD4+/CD8+ \geq 10\%$  y/o  $CD4+/CD7- \geq 40\%$  y/o  $CD4+/CD26- \geq 30\%$ ) o la detección de más de 1000 células se Sézary/mL.

Los estadios iniciales se tratan con corticoides o mostaza nitrogenada (mecloretamina) tópicos. El tratamiento



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

sistémico con quimioterapia se utiliza en estadios avanzados con buenas tasas de respuesta pero de corta duración. También se utiliza BV y mogamulizumab además de a-IFN y bexaroteno. El alo-TPH es el único tratamiento que ha conseguido erradicar el clon tumoral a largo plazo.

## 2.5 Leucemia agresiva de células NK (LCANK)

Rara forma de leucemia de células NK con un curso clínico agresivo. Se presenta agudamente en adultos jóvenes (mediana edad 40 años) con síntomas B y Linfohistiocitosis Hemofagocítica, poliadenopatías, megalias, coagulación intravascular diseminada y, en algunos casos, fallo multiorgánico. La morfología de la célula NK tumoral es similar a la LLGG, pero es típica la infección por VEB con la característica expresión de CD16. Tiene un pronóstico infausto con un curso clínico fulminante y una SG de 2 meses. Es quimiorresistente aunque se usa L-asparaginasa y profilaxis del SNC. Si se alcanza respuesta debe consolidarse con un alo-TPH.

## BIBLIOGRAFÍA

1 Marchand T et al. Large granular lymphocyte leukemia: a clonal disorder with autoimmune manifestations. *Hematology* 2024; 143-149

2 Fox CP et al. Guidelines for the management of mature T- and natural killer-cell lymphomas (excluding cutaneous T-cell lymphoma): a British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.*2022;196:507-522

3 Troussard X et al. Hairy cell leukemia 2024: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment-Annual updates in hematological malignancies. *Am J Haematol.* 2024;99:679-696)

4 Peñalver FJ et al. 2024. Actualización en el diagnóstico y el tratamiento de primera línea de los linfomas de fenotipo T periféricos. Panizo C. *Linfomas 360°* (866-894). Ambos.



## AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA TRANSFORMACIÓN RICHTER

*Dra. Isabel González Gascón y Marín y Dr. José Ángel Hernández Rivas  
Servicio de Hematología  
Hospital U. Infanta Leonor. Madrid*

### INTRODUCCIÓN

La transformación Richter (TR) se define como la progresión histológica a un linfoma agresivo en casos de leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de célula pequeña (LLC/SLL). A pesar de la revolución terapéutica y del creciente conocimiento biológico adquirido en los últimos años en el campo de la LLC, la TR, descrita por primera vez hace casi un siglo por Maurice Richter, sigue siendo uno de los mayores desafíos en esta enfermedad debido al mal pronóstico que implica. Sin embargo, recientemente están surgiendo nuevos fármacos o combinaciones que ofrecen una perspectiva más optimista. En esta revisión se explorarán brevemente estos avances y su impacto en la evolución de la TR.

### TIPOS DE TRANSFORMACIÓN RICHTER

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el subtipo de TR más frecuente (90-95% de los casos), seguido del linfoma de Hodgkin (LH) (5%), siendo muy excepcionales (<1%) otras entidades como el linfoma plasmablasto, sarcoma histiocítico, linfoma linfoblástico, u otros (<1%)(1). De ahora en adelante, TR será sinónimo de la variante LBDCG.

A su vez, la TR se puede diferenciar en dos subtipos, según si los dos tumores están o no clonalmente relacionados. Los casos clonalmente relacionados suponen las auténticas TR, ocurriendo en un 80% de los casos. Se asocian con pronóstico muy desfavorable, resistencia a inmunoterapia (CIT) y elevada expresión de PD-1. En los casos sin relación clonal (≈20%), el pronóstico del linfoma se asemeja al de otros casos de LBDCG “de novo”. Para distinguir la clonalidad es necesario secuenciar IGHV V-D-J, una técnica no siempre disponible de forma rutinaria. En casos en los que la secuenciación no esté disponible, la comparación de la restricción kappa/lambda puede proporcionar información sobre una posible relación clonal (2).

Por último, el Grupo Internacional de Consenso, en su clasificación de neoplasias linfoides publicada en 2022, alerta sobre la existencia de una entidad que nombra como “Richter-like proliferation” o “pseudo-Richter” caracterizada por la proliferación de células grandes simulando un LBDCG en el contexto de interrupciones temporales de ibrutinib. Diferenciarla de una TR resulta complejo puesto que su morfología es idéntica; sin embargo, en los casos de pseudo-Richter, la reanudación de ibrutinib suele producir una respuesta favorable.

### INCIDENCIA, PRESENTACIÓN CLÍNICA Y FACTORES PRONÓSTICOS EN LA ERA DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS

Diversos estudios señalan una menor incidencia de TR en la era de las terapias dirigidas (TD) en pacientes sin tratamiento previo. En la mayoría de los ensayos pivotaes de TD en primera línea, las tasas de RT oscilan entre el 0-4%. En la misma línea, se ha publicado recientemente un estudio de la Clínica Mayo con una cohorte de 3.342 pacientes (1.980 diagnosticados en la era de la CIT vs. 1.362 en la era de TD) que ha mostrado una reducción significativa de la incidencia de RT en la era de las TD, con un Hazard Ratio de 1,84 (IC 95%: 1,02–3,34). Se

sugiere que esta disminución podría deberse a un mejor control de la enfermedad con TD y a la evitación de la selección de subclones con potencial transformador inducidos por la CIT(3).

El cuadro clínico sigue siendo el mismo que en la era previa y se caracteriza por síntomas y signos derivados de una rápida proliferación tumoral (adenopatías voluminosas, síntomas B, elevación de LDH o hipercalcemia). Para el diagnóstico, lo más apropiado es hacer una biopsia en la zona con mayor captación guiada por PET-TAC. Clásicamente, se ha utilizado el valor de SUVmax  $\geq 10$  como guía. Sin embargo, en la era de las TD, el valor predictivo negativo de este umbral podría ser menor, lo que sugiere que un punto de corte de SUVmax  $\geq 5$  es más adecuado, aunque menos específico.

Los factores que se asocian a un peor pronóstico en la TR se representan en la **figura 1**.

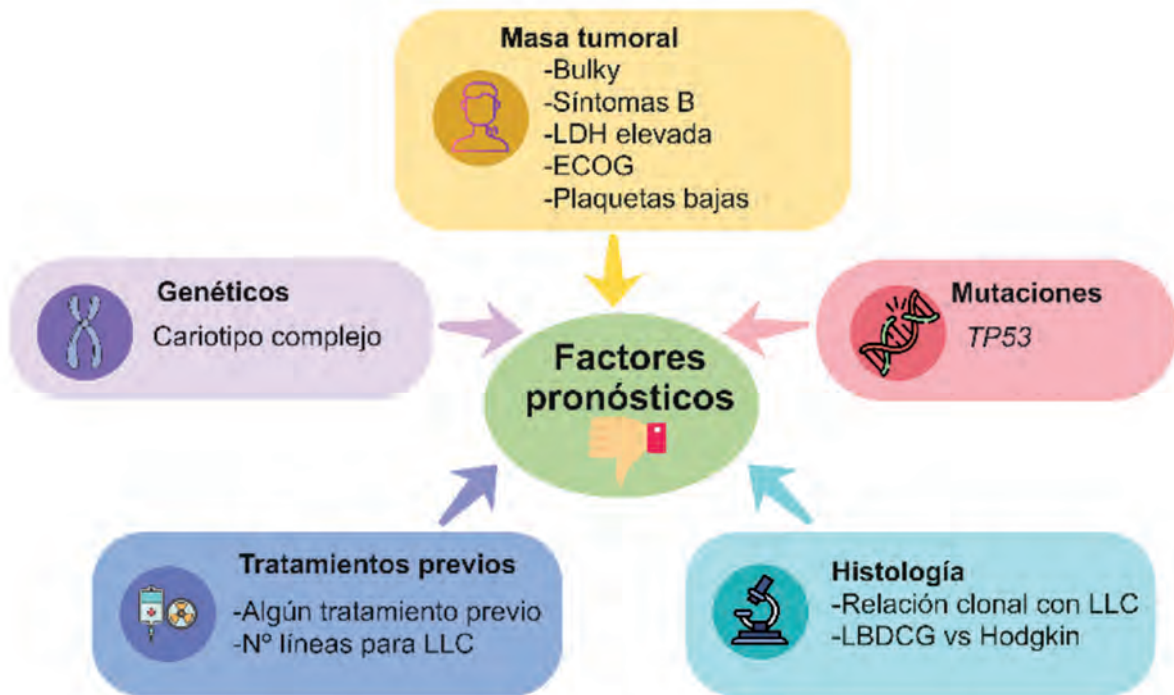


Figura 1. Factores de pronóstico adverso en la Transformación Richter.

## TRATAMIENTO ESTÁNDAR EN EL MOMENTO ACTUAL

Los esquemas de CIT ofrecen resultados muy pobres a los pacientes con TR, con supervivencias globales (SG) de menos de dos años. Por este motivo, la recomendación de tratamiento de primera línea (1L) en los casos clonalmente relacionados es participar en un ensayo clínico (EC). Si no hay opción de ensayo, **R-CHOP** es el esquema de elección. Este esquema demostró, en un EC fase 2 no controlado, que reclutó a 15 pacientes, proporcionar una SG de 21 meses. Otras combinaciones más intensivas basadas en fludarabina (OFAR, OFAR2) o Hyper-CVAD, no han demostrado mejorar la eficacia a un coste de una toxicidad muy elevada (figura 2).

Los pacientes que alcancen remisión con CIT deben ser consolidados con un **trasplante de médula** (TPH), si son candidatos, ya que diferentes series han demostrado que este procedimiento proporciona respuestas duraderas y en el caso del **TPH alogénico** (alo-TPH) potencial curativo. Algunos factores como la edad y comorbilidades, o la ausencia de respuesta a la CIT, limitan la aplicabilidad de este procedimiento. En una serie de 118

pacientes que recibieron alo-TPH, la supervivencia libre de progresión (SLP) a 3 años fue del 66% en pacientes que se trasplantaron en respuesta completa (RC) vs 43% en parcial vs 5% en progresión (4).

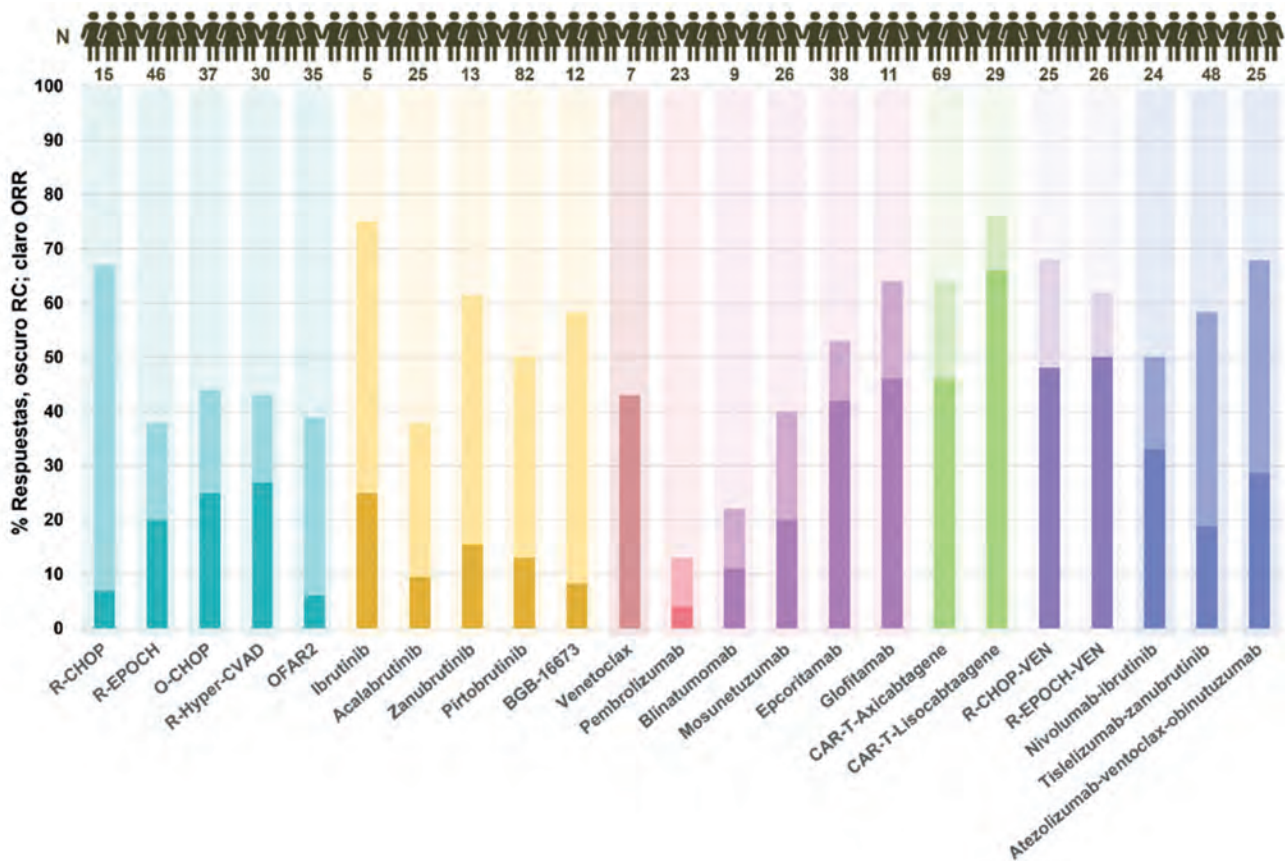


Figura 2. Representación gráfica del porcentaje de respuestas globales (en tonos claros) y completas (en todos oscuros) de los esquemas de tratamiento más relevantes utilizados en la TR. En la primera fila se detalla el número de pacientes que han participado en los estudios. En color turquesa los esquemas de inmunoterapia; en amarillo los inhibidores de BTK en monoterapia; en salmón, venetoclax (sin respuestas completas); en rosado inhibidores de PD1; en lila anticuerpos biespecíficos; en verde terapia CAR-T; en morado combinaciones de quimioinmunoterapia con venetoclax; y en azul combinaciones de inhibidores de PD1 con inhibidores de BTK +/- antiCD20.

## NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y COMBINACIONES

### Terapias dirigidas a dianas moleculares

#### a. Inhibidores de BCL2 +/- CIT

Venetoclax en monoterapia evidenció respuestas modestas en un EC fase I, en 3/7 pacientes tratados. Estos resultados impulsaron su evaluación en combinación con CIT. En primer lugar, se combinó con **R-DA-EPOCH**, en un EC fase II con 25 pacientes, con lo que se obtuvo un 62% de tasa de respuesta global (ORR), RC del 50% y una SG de 19,6 meses, lo que permitió a 8 pacientes consolidar con alo-TPH. No obstante, este esquema presentó una elevada toxicidad hematológica inherente a la escalada

de dosis, lo que favoreció la aparición de complicaciones infecciosas. Para mejorar la tolerabilidad, se diseñó otro EC fase II combinando venetoclax con R-CHOP (**VR-CHOP**). Aunque los datos publicados son preliminares, la eficacia observada ha sido similar al estudio previo (RC 48%, SG 19,5 meses), con una menor incidencia de neutropenias grado 3 y neutropenias febriles. Además, datos de vida real apoyan la eficacia VR-CHOP, con una tasa de RC del 46% y SLP de 15 meses, mientras que la SG aún no se ha alcanzado en los 13 pacientes evaluados. Esto ha llevado a que las guías NCCN recomienden VR-CHOP como opción de tratamiento de 1L con categoría 2B de evidencia y que, en algunos grupos, se haya adoptado como el “standard” de 1L(5).

## b. Inhibidores de BTK (BTKi)

Los BTKi han transformado el tratamiento de la LLC, pero su eficacia en la TR es limitada cuando se emplean en monoterapia. Los BTKi covalentes (**ibrutinib y acalabrutinib**) han mostrado tasas de ORR moderadas, pero con duraciones de respuesta (DOR) cortas ( $\approx$  6 meses). En cambio, **zanubrutinib**, parece el BTKi más prometedor en monoterapia, con una mediana de DOR de 25,4 meses y SG de 29,3 meses, aunque en un estudio con sólo tan 13 pacientes y sin información acerca de la relación clonal de la LLC y la TR. Entre los BTKi no covalentes, **pirtobrutinib** ha sido el más estudiado (N=82, mediana de líneas previas 2 (0-8)), con una tasa de ORR del 50% y mediana de SG de aproximadamente 1 año, pero con escasas RC y poco duraderas ( $\approx$  7 meses). Recientemente en el pasado Congreso Americano de 2024, se presentaron datos preliminares de actividad en TR con un degradador de BTK (**BGB-16673**). De 12 pacientes evaluados, 7 obtuvieron algún tipo de respuesta (solo 8,3% RC) aunque 5 de ellos seguían en tratamiento más allá de 6 meses. Con el objetivo de mejorar las respuestas expuestas, varios EC están reclutando pacientes que combinan CIT con BTKis; BTKis con venetoclax +/- antiCD20, sin resultados de eficacia disponibles por el momento (6).

## c. Inhibidores de puntos de control inmunológico y combinaciones

Los inhibidores de puntos de control inmunológico han sido objeto de investigación en el manejo de la TR, pero su eficacia en monoterapia también ha resultado decepcionante. **Pembrolizumab**, un agente anti-PD1, obtuvo tasas de ORR 13-44% y SG que osciló entre 3.8 y 10.7 meses en EC. Es posible que esta falta de eficacia se deba a la disfunción inmune subyacente en la LLC, lo que haría insuficiente el bloqueo de puntos de control por sí solo. Por este motivo, se ha continuado estudiando la eficacia de estos agentes en combinación con otras moléculas y diversos EC han explorado distintas formas de optimizar su eficacia. La combinación de **nivolumab (anti PD-1) con ibrutinib** se ha evaluado en dos estudios con 20 y 24 pacientes respectivamente, la mayoría en recaída o refractariedad (R/R), logrando tasas de ORR entre el 42% y el 65%, y SG de 10 a 13 meses. De manera similar, la combinación de **zanubrutinib y tislelizumab (anti PD-1)** se ha estudiado en dos EC con 7 y 48 pacientes, destacando que, en el estudio de mayor tamaño, el 80% no había recibido tratamiento previo para la TR. Con una mediana de seguimiento de 13,9 meses, la ORR fue del 58,3%, con RC del 18,8%, SLP de 10 meses y una SG aún no alcanzada, resultados alentadores hasta el momento. Aunque los mejores datos provienen del EC en curso MOLTO, que evalúa una combinación triple con **atezolizumab (anti PD-L1), venetoclax y obinutuzumab**. En los pacientes evaluables, la ORR alcanzó el 67,9%, con RC del 28,6%, SLP de 16,2 meses y SG prometedora de 31,6 meses(7). Estos hallazgos hacen que estas dos últimas combinaciones sean opciones especialmente atractivas, sobre todo, para pacientes no candidatos a CIT. Además, las toxicidades inmunológicas en estos estudios han sido pequeñas y manejables.



Otra estrategia en evaluación es la combinación de inhibidores de PD-1/PD-L1 con inhibidores de **PI3K**. Se han estudiado múltiples esquemas, como pembrolizumab con umbralisib ( $\pm$  anti-CD20); o nivolumab con copanlisib. Con todo, el futuro de estas combinaciones es incierto debido al declive en el desarrollo del grupo de fármacos de la familia PI3K en los últimos años.

#### d. Anticuerpos biespecíficos

Los anticuerpos biespecíficos representan una estrategia emergente en el tratamiento de la TR, con varios agentes en evaluación clínica: **blinatumomab** (CD19/CD3); **glofitamab**, **epcoritamab** y **mosunetuzumab** (CD20/CD3), todos ellos con datos preliminares prometedores en TR, aunque con series aún pequeñas y seguimiento limitado. **Blinatumomab** se ha evaluado en estudios fase II, tanto en TR en R/R como en TR de novo. En pacientes R/R, la tasa ORR fue baja (22%), con SG de 10,3 meses. En TR de novo, el estudio BLINART usó blinatumomab como consolidación en pacientes que no alcanzaron RC tras dos ciclos de R-CHOP, lo que logró ORR del 44% en los pacientes tratados con blinatumomab. Los anticuerpos biespecíficos dirigidos a CD20/CD3 han conseguido tasas de respuesta prometedoras en estudios aún con poco seguimiento incluso sin haber finalizado el reclutamiento. **Epcoritamab**, evaluado en el ensayo EPCORE CLL-1, reclutó 42 pacientes con TR. Los resultados de eficacia fueron actualizados en el pasado congreso EHA 2024, con un seguimiento de 12,9 meses y 38 pacientes evaluables. La tasa de ORR fue del 53% y RC del 42%(8). **Glofitamab**, en su fase I, ORR del 60% y RC del 50% en 10 pacientes con TR, con respuestas duraderas en algunos casos. Por su parte, con **Mosunetuzumab**, la ORR y RC fueron del 40% y 20% respectivamente, con al menos un paciente que mantuvo RC más allá de los 34 meses de seguimiento. En la actualidad el Grupo Español de LLC (GELLC) explora la combinación e CHOP-mosunetuzumab en un EC fase 2.

Estos agentes han mostrado un perfil de seguridad manejable, con síndrome de liberación de citoquinas (CRS) como efecto adverso más frecuente, generalmente de bajo grado.

#### e. Terapia CAR-T

La experiencia con terapia **CAR-T** comercial en TR es mucho más limitada que en el LBDCG “de novo”, y los datos con mayor número de pacientes provienen de tres estudios retrospectivos publicados el año pasado. El más amplio, un multicéntrico con 62 pacientes tratados con CAR-T, obtuvo ORR del 65% con 47% de RC. Aunque la SG global fue de solo 8,5 meses, en los pacientes que lograron respuesta la mediana de SG no se había alcanzado tras un seguimiento de 24 meses. Las tasas de CRS fueron del 89% y de toxicidad neurológica inmunomediada (ICANS) del 69%. La mortalidad asociada a infecciones fue significativa y supuso la causa de muerte en 9 de los 12 pacientes que fallecieron sin recaída(9). Otros dos estudios retrospectivos han confirmado estos hallazgos. En uno, con 30 pacientes con TR tratados con CAR-T, se alcanzó ORR del 57% y RC del 47%. En el segundo, un análisis de la iniciativa europea en LLC (ERIC) con 54 pacientes, la ORR fue del 65% y RC 50%. Estos datos refuerzan el uso de CAR-T en TR, aunque resaltan la necesidad de estrategias que reduzcan la toxicidad y optimicen la eficacia. Por este motivo, se están desarrollando EC con CAR-T en monoterapia o combinaciones con iBTK +/- antiPD1.

#### f. Otros agentes en investigación

Además de las combinaciones entre agentes antiPD(L)1, iBTK, inhibidores de BCL2, antiCD20 o terapia CAR-T, existen otras dianas en investigación como ROR1, la vía MAPK, CBL-B, CDK9, o XPO1 entre

otros. **ROR-1** es una proteína transmembrana clave en la proliferación celular durante la etapa embrionaria y en ciertos tumores, pero ausente en tejidos sanos. **Zilovertamab vedotin**, un anticuerpo monoclonal anti-ROR1 conjugado, se evaluó en un EC fase I con 7 pacientes con TR intensamente pretratados (mediana de 6 líneas previas, incluidas 2 recaídas post-CAR-T). La ORR fue del 57%, aunque con respuestas de corta duración (3 meses) (10).

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El tratamiento de la TR continúa siendo un gran desafío. Aunque la CIT es aún el tratamiento más utilizado, los recientes avances en agentes dirigidos e inmunoterapia han permitido mejorar las tasas de respuesta y podrían cambiar el paradigma terapéutico en el futuro, si no es que lo están cambiando ya con la posibilidad de incorporar venetoclax a R-CHOP en algunos centros. Es crucial que los pacientes participen en ensayos clínicos, ya que la evidencia actual, incluso con las nuevas moléculas, proviene de estudios con números muy reducidos, lo que subraya la importancia de ampliar la investigación. De cara al futuro se prevé que las combinaciones, integrando las terapias dirigidas con la inmunoterapia y la utilización de biomarcadores para la selección personalizada de tratamiento, desempeñen un papel fundamental en el manejo de la RT.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Petrackova A, Turcsanyi P, Papajik T, Kriegova E. Revisiting Richter transformation in the era of novel CLL agents. *Blood Reviews*. 1 de septiembre de 2021;49:100824.
- 2 Pham N, Coombs CC, O'Brien S. Are we closer to a standard of care for Richter's syndrome? Novel treatments on the horizon. *Expert Rev Hematol*. 2024;17(4-5):117-26.
- 3 Hampel PJ, Rabe KG, Wang Y, Hwang SR, Kenderian SS, Muchtar E, et al. Incidence of Richter transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in the targeted therapy era. *Leukemia*. febrero de 2025;39(2):503-7.
- 4 Frustaci AM, Deodato M, Zamprogna G, Cairoli R, Montillo M, Tedeschi A. SOHO State of the Art Updates and Next Questions: What is Fitness in the Era of Targeted Agents? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. junio de 2022;22(6):356-61.
- 5 Ryan CE, Davids MS. Practical Management of Richter Transformation in 2023 and Beyond. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. junio de 2023;(43):e390804.
- 6 Rippel N, Sheppard R, Kittai AS. Updates in the Management of Richter Transformation. *Cancers*. enero de 2025;17(1):95.
- 7 Tedeschi A, Frustaci AM, Condoluci A, Coscia M, Chiarle R, Zinzani PL, et al. Atezolizumab, venetoclax, and obinutuzumab combination in Richter transformation diffuse large B-cell lymphoma (MOLTO): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. octubre de 2024;25(10):1298-309.
- 8 Arnon P, Kater, Ann Janssens, Herbert Eradat, Fritz Offner, Jose Sandoval-Sus, Mazyar Shadman, et al. Single-agent epcoritamab leads to deep responses in patients (pts) with richter's transformation (rt): primary results from the epcore cll-1 trial. Disponible en: <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/422826/faculty.presenters.abstract.book.2024.html?f=menu%3D5%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D6%2Alabel%3D27602>.
- 9 Kittai AS, Bond D, Huang Y, Bhat SA, Blyth E, Byrd JC, et al. Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Richter Transformation: An International, Multicenter, Retrospective Study. *J Clin Oncol*. 10 de junio de 2024;42(17):2071-9.
- 10 Barrett A, Collins GP. Older patients with Hodgkin Lymphoma: Walking the tightrope of efficacy and toxicity. *Frontiers in Oncology [Internet]*. 2023 [citado 28 de octubre de 2023];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.1017787>.



## TRANSFORMACIÓN EN EL MANEJO DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS: INNOVACIONES EN TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA RESPUESTA

### DECISIONES TERAPÉUTICAS EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: NAVEGANDO LAS OPCIONES ACTUALES Y FUTURAS EN PRIMERA LÍNEA

*Dr. Luis Felipe Casado Montero  
Servicio de Hematología  
Hospital U. HM Sanchinarro. Madrid*

#### INTRODUCCIÓN

Con la aparición del imatinib (IM), el primer inhibidor de tirosina cinasa (ITC) utilizado en la leucemia mieloide crónica (LMC), y con su rápida aprobación en primera línea gracias al estudio IRIS, el panorama de los pacientes con LMC ha cambiado por completo ya que los resultados alcanzados permiten tasas de supervivencia global (SG) a largo plazo en torno al 90%. Sin embargo, la aparición de resistencias, intolerancias o ambas a IM permanece constante en el tiempo, con cifras que varían entre el 26% y el 50% en diversos estudios. Esto llevó a la necesidad de buscar otras alternativas para este grupo de pacientes. De esta manera se facilitó la introducción de ITC de segunda generación (ITC2<sup>a</sup>G) más potentes, como dasatinib (DAS), nilotinib (NIL) y bosutinib (BOS). Inicialmente fueron aprobados para tratar a pacientes resistentes o intolerantes a IM y posteriormente autorizados en primera línea, tras demostrar su superioridad en estudios aleatorizados en términos de rapidez y profundidad de la respuesta, así como una reducción significativa del riesgo de transformación, aunque con un impacto limitado en la supervivencia libre de progresión (SLP) o la supervivencia global (SG). Este fenómeno podría explicarse fácilmente por la disponibilidad de estos ITC2<sup>a</sup>G en líneas posteriores a la primera línea que logran rescatar a los pacientes resistentes o intolerantes a IM, equilibrando así los resultados en supervivencia a largo plazo. Esta estrategia de cambio rápido exige un seguimiento óptimo de la respuesta de los pacientes y una adaptación apropiada de la terapia con otros ITC tan pronto como se identifique la resistencia o la intolerancia a la primera línea.

Recientemente, han emergido dos nuevos ITC considerados de “tercera generación”, ponatinib y asciminib. Estos aún no están aprobados para su uso en primera línea en Europa. No obstante, los resultados de los estudios iniciales con asciminib indican que presentan tasas de respuesta superiores y niveles de toxicidad significativamente menores tanto en comparación con IM como con los ITC2<sup>a</sup>G, por lo que se anticipa su aprobación por parte de las agencias reguladoras en los próximos años.

En cualquier caso, gracias a lo conseguido con la utilización apropiada de todos estos fármacos, varios estudios epidemiológicos han mostrado que la esperanza de vida de los pacientes con LMC en fase crónica (FC) ya es comparable a la de la población general, y las causas de muerte en estos pacientes son predominantemente no relacionadas con la enfermedad.

Por lo tanto, nos encontramos ante una situación muy favorable para los pacientes, conseguimos unos resultados óptimos con la mayoría de los tratamientos y, además contamos con cuatro fármacos disponibles en caso de intolerancia o resistencia.

A continuación, analizaremos el manejo inicial del tratamiento, los resultados y características básicas de cada opción, así como los factores que pueden influir en la elección entre las distintas alternativas.

## TRATAMIENTO INICIAL COMPLEMENTARIO

El riesgo de lisis tumoral es bajo, por lo que no es imprescindible implementar medidas de prevención en todos los casos. Algún episodio de lisis tumoral y/o deterioro de la función renal se han comunicado en pacientes con alta carga tumoral, lo que sugiere que podría ser recomendable la profilaxis de la hiperuricemia con alopurinol (si hay leucocitosis marcada o hiperuricemia basal) y mantener una adecuada hidratación al inicio del tratamiento. La hidroxiurea (Hydrea®) se ha utilizado tradicionalmente al inicio del tratamiento como citoreductora mientras se confirmaba el diagnóstico, a dosis iniciales de 30-50 mg/kg/día por vía oral (de 0.5 a 3 g/día). Actualmente, su uso no se considera imprescindible. El tratamiento con ITC debe iniciarse lo antes posible una vez confirmado el diagnóstico, independientemente de la cifra de leucocitos. El uso previo de hidroxiurea no mejora los resultados e incluso puede aumentar la toxicidad hematológica posterior de los ITC, por lo que su empleo debería limitarse únicamente a pacientes con leucocitosis marcada y síntomas durante la fase de diagnóstico.

## RESUMEN DE LOS ITC DISPONIBLES: CARACTERÍSTICAS Y BREVE RESUMEN DE RESULTADOS

En la tabla 1 se resumen los ITC empleados en primera línea (IM, NIL, DAS, BOS).

**TABLA 1: Resumen de las características de los ITC en primera línea de la LMC.**

ITC	Características Principales
Imatinib	Inhibidor del bolsillo ATP de BCR::AB de 1ª generación. Aprobado para LMC en cualquier fase de la enfermedad, en cualquier línea de tratamiento. Se trata del ITC más antiguo y con el que hay más experiencia acumulada. Se utiliza normalmente a dosis de 400 mg/24 h, aunque se ha usado a dosis de hasta 800 mg/24 h con cierta mejoría de la eficacia, y también a dosis reducidas, habitualmente 300 mg/24 h, y ocasionalmente incluso inferiores. Su tolerancia es muy buena, sin eventos cardiovasculares, siendo los efectos adversos más frecuentes la retención de líquidos, la toxicidad hematológica, náuseas y diarrea, dolores musculoesqueléticos, erupción cutánea y astenia. Actualmente es ya fármaco genérico.
Dasatinib	Inhibidor del bolsillo ATP de BCR::ABL de 2ª generación. Aprobado para LMC en cualquier fase de la enfermedad, en cualquier línea de tratamiento. Inhibe ABL y otras múltiples cinasas como SRC, c-KIT, PDGFR- $\alpha$ y PDGFR- $\beta$ . Es más potente que IM y respecto a éste ha demostrado respuestas más rápidas y profundas y una discreta reducción de las transformaciones sin claro impacto en Supervivencia global (SG). La dosis aprobada en FC es de 100 mg al día (140 mg en fases avanzadas), aunque estudios recientes han mostrado alta eficacia con dosis de 50 mg, y hay comunicaciones de buenas respuestas incluso con 20 mg o a días alternos. Sus toxicidades principales son retención de líquidos, rash, toxicidad hematológica, gastrointestinal y derrames pleurales.
Nilotinib	Inhibidor del bolsillo ATP de BCR::ABL de 2ª generación. Aprobado para LMC en FC y Fase Acelerada (FA), en cualquier línea de tratamiento. Desarrollado para tener mayor especificidad por ABL que IM, con respuestas más rápidas y profundas y una discreta reducción de las transformaciones sin claro impacto en Supervivencia global (SG). La dosis habitual en FC es de 300 mg/12 h (400 mg/12 h en enfermos resistentes). Se debe separar de las comidas. Sus toxicidades principales son rash, toxicidad hematológica, gastrointestinal, alargamiento del QT, elevación de transaminasas, pancreatitis y eventos cardiovasculares.
Bosutinib	Inhibidor del bolsillo ATP de BCR::ABL de 2ª generación. Aprobado para LMC en FC en cualquier línea de tratamiento, y para fases avanzadas en enfermos resistentes. No financiado en primera línea en España. Es un inhibidor dual de ABL y SRC cinasas. Respecto a IM ha demostrado respuestas más rápidas y profundas y una discreta reducción de las transformaciones sin claro impacto en Supervivencia global (SG). La dosis aprobada en FC es de 400 mg/24 h (500 mg/24 h en enfermos resistentes). Su utilización a dosis más bajas (200-300 mg), puede mejorar la tolerancia manteniendo la eficacia. Sus toxicidades principales son la gastrointestinal (principalmente diarrea), pancreatitis, y elevación de transaminasas.



En la tabla 2 se resumen los resultados clínicos de los ensayos de primera línea con los diferentes ITC (IM, NIL, DAS, BOS).

**TABLA 2: Ensayos fase 3 de los diferentes ITCs en primera línea de la LMC.**

Estudio	Enestnd			Dasision		Before	
	Nilo 600	Nilo 800	Ima 400	Dasa 100	Ima 400	Bosu 400	Ima 400
N	282	281	283	123	123	268	268
RCC en 12m (%)	80	78	65	77	66	77,2	66,4
RMM en 12m (%)	55	51	27	46	28	46,6	36,2
RM4 en 12m (%)	20	15	6	12	5	20,7	12
RM4,5 en 12m (%)	11	7	1	3	2	8,1	3,3
Fuera por toxicidad en 12m (%)	7	11	9	6,2	4,7	14,2	10,6
RCC en 24m (%)	87	85	77	80	74		
RMM en 24m (%)	71	67	44	64	46	67,2	57,5
RM4 en 24m (%)	39	33	18	28	18		
RM4,5 en 24m (%)	25	19	9	17	8		
SLE en 24m (%)	96,4	97,8	93,6	91,2	87,8		
SLP en 24m (%)	98	97,7	95,2	93,7	92,1		
SG n 24m (%)	97,4	97,8	96,3	95,3	95,2	99,2	97
RMM en 36m (%)	73	70	53	68	55		
RM4 en 36m (%)	50	44	26	35	22		
RM4,5 en 36m (%)	32	28	15	22	12		
RMM en 48m (%)	76	73	56	74	60		
RM4,5 en 48m (%)	40	37	23	31	21		
RMM en 60m (%)	77	77	60	76	64	73.9	64.6
RM4,5 en 60m (%)	54	52	21	42	33		
SLP en 60 m (%)				85	86		
SG n 60m (%)	93,7	96,2	91,7				

## FACTORES PARA CONSIDERAR EN LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

### Factores que pueden influir en la decisión del tratamiento de primera línea:

- 4.1. Objetivos del tratamiento incluyendo priorización de posibles intentos de discontinuación.
- 4.2. Datos de eficacia de cada fármaco.
- 4.3. Factores de riesgo de la enfermedad.
- 4.4. Edad.
- 4.5. Comorbilidades.
- 4.6. Perfil de toxicidad de cada fármaco.
- 4.7. Posibles interacciones medicamentosas.
- 4.8. Protocolos locales y precio.
- 4.9. Preferencia del médico y del paciente.
- 4.10. Deseo de concepción.

A la hora de elegir el ITC para el tratamiento de primera línea de la LMC, es fundamental considerar los múltiples factores mencionados previamente.

El primero de estos factores es el **objetivo del tratamiento**: la supervivencia global o la remisión libre de tra-

tamiento (TFR). En pacientes de edad avanzada (65-70 años o superiores), la supervivencia general (SG) es la prioridad principal, mientras que la TFR, si se alcanza con el tiempo, sería un resultado favorable deseado. Por otro lado, en pacientes más jóvenes (menores de 60-65 años), la posibilidad de mantener una terapia continua a largo plazo (más de 30 años con ITC) puede ser una gran motivo de preocupación (en costes sanitarios y de calidad de vida). Los datos de calidad de vida generados en el estudio de suspensión europeo (Euroski) también mostraron que los pacientes más jóvenes (definidos como la edad < 60 años en el momento de la interrupción) se beneficiaron más de la interrupción del tratamiento que los pacientes mayores. Es aquí donde el objetivo de la TFR puede tener una importancia comparable a la SG. Es en este contexto donde se puede justificar el inicio con un 2GTKI como terapia de primera línea ya que obtienen tasas mayores y con más rapidez de respuestas profundas necesarias para la discontinuación. En la tabla 3 aparecen recogidos los resultados de respuesta profunda en los ensayos clínicos más recientes con seguimiento a largo plazo.

**Tabla 3: Tasas de respuesta molecular a medio y largo plazo de estudio fase 3.**

Estudio		5 años (%)	10 años (%)
CML-Study IV	Imatinib MR <sup>4</sup>	68	81
	Imatinib MR <sup>4.5</sup>	53	72
ENESTnd	Nilotinib MR <sup>4</sup>	66	73
	Nilotinib MR <sup>4.5</sup>	54	64
	Imatinib MR <sup>4</sup>	42	56
	Imatinib MR <sup>4.5</sup>	35	45
Dasision	Dasatinib MR <sup>4.5</sup>	42	NA
	Imatinib MR <sup>4.5</sup>	33	NA
BFORE	Bosutinib MR <sup>4</sup>	58	NA
	Bosutinib MR <sup>4.5</sup>	47	NA
	Imatinib MR <sup>4</sup>	48	NA
	Imatinib MR <sup>4.5</sup>	37	NA

En segundo lugar, se debe considerar la **puntuación de riesgo individual al diagnóstico**. Los pacientes con puntuaciones altas en ELTS y/o Sokal pueden beneficiarse del uso de un ITC<sup>2aG</sup> como terapia de primera línea.

En tercer lugar, es importante evaluar la **presencia de comorbilidades** que podrían agravarse con uno u otro ITC. Los pacientes que presentan lesiones pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o hipertensión pulmonar deben evitar el uso de dasatinib. Aquellos con problemas gastrointestinales, enterocolitis o disfunción renal o hepática deben prescindir del bosutinib. Por último, los pacientes con diabetes mellitus, antecedentes de eventos vaso-oclusivos o arterio-oclusivos o que han sufrido pancreatitis, deben evitar el uso de nilotinib.

Aunque algunos estudios han identificado resultados peores con ciertos tipos de transcripción BCR::ABL1, por ejemplo e1a2, estos no han sido validados rigurosamente en otros estudios y no deben influir actualmente en las decisiones terapéuticas.

El deseo de concepción constituye un escenario particular ya que los ITC están contraindicados en el embarazo, claramente en el primer trimestre, y deseablemente durante todo el mismo, si es posible. Esto condiciona la necesidad de conseguir una respuesta profunda lo antes posible, para intentar suspender el ITC previo a la concepción. Aquí también sería recomendable emplear un ITC<sup>2aG</sup> de inicio (más rápido y más profundas las respuestas).



Por último, en muchos países en los que los pacientes se autofinancian total o parcialmente, es importante tener en cuenta el costo, aunque la disponibilidad de genéricos ha mejorado esta preocupación.

## NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO

Antes de la introducción de los ITC, el interferón alfa (IFN) era el tratamiento estándar para los pacientes no elegibles para el trasplante alogénico de células madre. Este tratamiento lograba un buen control hematológico en la mayoría de los pacientes, y en algunos casos, indujo una respuesta citogenética completa. Aunque el mecanismo de acción del IFN se conoce de manera muy limitada, se sugiere que su efecto es una combinación de regulación inmunitaria y un efecto antiproliferativo sobre los progenitores hemopoyéticos. Diversos estudios de primera línea han explorado la combinación de imatinib o un 2GTKI con IFN alcanzando una mejora muy modesta en las respuestas moleculares que no se reflejó en la supervivencia global. Además, a expensas de un aumento en la toxicidad, que requirió la reducción de la dosis o incluso la suspensión del IFN. Por lo tanto, no se recomienda la adición rutinaria de IFN al tratamiento. Esta recomendación está respaldada por los resultados del estudio de fase III TIGER todavía en curso, que consiste en una aleatorización inicial entre NIL o NIL más IFN pegilado, seguida de la interrupción del tratamiento con NIL en pacientes del grupo de combinación que lograron una RMM sostenida a los 2 años. Las tasas de RMM a los 2 años comunicadas de forma preliminar muestran una volvieron a mostrar una modesta mejora para el grupo de combinación, (93% vs 89%) con un claro perjuicio en la tolerabilidad (Hochhaus et al, Blood 2023: 142 (supplement 1) 446)

Las compañías farmacéuticas que han desarrollado los ITC recomiendan dosis iniciales de 400 mg diarios para IM, 100 mg diarios para DAS, 400 mg diarios para BOS y 300 mg dos veces al día para NIL. Estos regímenes se establecieron a partir del desarrollo tradicional de medicamentos, que determina la dosis máxima tolerada (MTD) en estudios de fase 1, 2 y en estudios pivotaes, seleccionando una dosis por debajo de la MTD. Recientemente, se han explorado la posibilidad de iniciar los ITC a dosis más bajas que las aprobadas por las autoridades reguladoras. Al comparar datos históricos de DAS a 100 mg diarios, se ha observado que dosis de 50 mg diarios pueden producir tasas de respuesta similares, o incluso mejores, además de reducir las incidencias de derrames pleurales y mielosupresión. Sin embargo, este enfoque aún no ha sido probado en un estudio aleatorio y no puede recomendarse formalmente. Un estudio realizado en Japón que evaluó 20 mg diarios de DAS en pacientes de 70 años o más mostró una buena eficacia temprana, aunque aún no se dispone de un seguimiento a largo plazo. Por otro lado, el inicio con 400 mg diarios de BOS puede provocar una alta incidencia de efectos secundarios gastrointestinales, como diarrea, que suele resolverse de forma espontánea en las primeras 2 a 4 semanas, y puede resultar en una interrupción temprana del tratamiento. Para mitigar la tasa de interrupción y mejorar la adherencia, se sugiere implementar un programa de ajuste de dosis de BOS. Este programa podría consistir en administrar entre 100 y 200 mg diarios durante 1-2 semanas, 300 mg diarios durante 1-2 meses, y luego aumentar a 400 mg diarios según los efectos secundarios y la respuesta al tratamiento. Recientemente, un estudio de un solo brazo con 83 pacientes con DAS 50 mg en primera línea ha comunicado resultados excelentes (RMM 95% y RMP 92% a 5 años). La SG a 5 años fue del 96%. Los derrames pleurales grado 3-4 fueron solo del 2%. Esta eficacia parece comparable o incluso superior respecto a la experiencia histórica de este centro con DAS 100 mg, y con franca mejoría del perfil de toxicidad.

El asciminib no es un competidor de la unión al ATP, sino que se une a la bolsa de miristoilo ABL1. En el estudio ASC4FIRST, 405 pacientes en primera fase crónica fueron aleatorizados a asciminib 80 mg diarios o a un ITC a elección del investigador. Con una mediana de seguimiento de aproximadamente 15-16 meses, las tasas de RMM en la semana 48 fueron superiores con asciminib (67,7 %) frente a los ITC seleccionados por el investigador (49 %), asciminib (69,3 %) frente a imatinib (40,2 %) y 66 % con asciminib frente al 57,8 % con ITC2<sup>a</sup>G. Los

eventos adversos de grado  $\geq 3$  y los que condujeron a la interrupción fueron menores con asciminib (38%, 4,5%) que con IM (44,4%, 11,1%) y ITC2<sup>a</sup>G (54,9%, 9,8%). Las tasas de supervivencia a largo plazo aún no están disponibles, pero estos datos han dado lugar a la aprobación de la FDA para la terapia de primera línea en los EE. UU. en 2024.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

En la elección del ITC en el tratamiento de primera línea de la LMC podemos tener en consideración varios factores como el objetivo de la terapia, el riesgo individual al diagnóstico, la presencia de comorbilidades o interacciones medicamentosas, el deseo de concepción o las propias necesidades del paciente. No obstante, salvo situaciones muy especiales, cualquier decisión justificada parece razonable y solo podemos actualmente mantener recomendaciones generales:

- Disponemos actualmente de cuatro excelentes opciones para los paciente con LMC en fase crónica primera línea. Cualquiera de ellas puede considerarse apropiada para casi cualquier paciente, si excluimos las contraindicaciones por mala relación toxicidad-comorbilidad del enfermo.
- Si nuestro objetivo con el tratamiento es alcanzar con más probabilidades una respuesta óptima, el tratamiento de elección sería NIL 600, DAS 100 o BOS 400 indistintamente (aunque bosutinib no tiene financiación pública en nuestro país). Recordando que no hay evidencia actual de que sean superiores al IM 400 en SG. Con DAS y BOS se puede considerar el uso a dosis reducidas en algún caso intentando prevenir la toxicidad.
- Si nuestro objetivo con el tratamiento es garantizar una SLP y SG el IM 400 sería el tratamiento de elección, dado que parece que su perfil de seguridad a largo plazo es mejor.
- La asociación de IFN alfa pegilado es más eficaz que la de ITC en monoterapia en la obtención de respuestas óptimas tempranas, pero no hay evidencia actual de que sea superior en cuanto a supervivencia. Tampoco está autorizada en España.
- Si el objetivo del tratamiento es conseguir respuestas moleculares profundas (RM4 o RM4,5), para intentar la suspensión del tratamiento, los tratamientos indicados serían NIL, DAS o BOS por delante de IM.

## BIBLIOGRAFÍA

1 Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 9 de octubre de 2003;349(15):1423-32.

2 Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 9 de marzo de 2017;376(10):917-27.

3 Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, Müller MC, Dietz CT, Heinrich L, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia*. mayo de 2015;29(5):1123-32.

4 Hehlmann R, Lauseker M, Sauße S, Pfirrmann M, Krause S, Kolb HJ, et al. Assessment of imatinib as first-line treat-

ment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. noviembre de 2017;31(11):2398-406.

5 Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. mayo de 2016;30(5):1044-54.

6 Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TML. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de agosto de 2016;34(24):2851-7.

7 Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, Jabbour E, Ravandi F, Konopleva M, et al. Prospective Analysis: Relative Survival in Pa-



tients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Lancet Haematol*. mayo de 2015;2(5):e186-93.

8 Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. abril de 2020;34(4):966-84.

9 Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro

MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de enero de 2018;36(3):231-7.

10 Osorio S, Casado LF. Capítulo 3 Tratamiento de primera línea. Manual de recomendaciones en Leucemia Mieloide Crónica del grupo español de leucemia mieloide crónica (GELMC). Pág. 36-51:2024.

## IMPACTO DE LA REDUCCIÓN DE LA CARGA ALÉLICA EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA, ¿UN NUEVO OBJETIVO DE TRATAMIENTO?

Dr. Gonzalo Carreño Gómez-Tarragona  
Servicio de Hematología  
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid

La policitemia vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por la presencia de la mutación *JAK2* V617F, que conduce a la activación constitutiva de la vía de señalización JAK/STAT. La frecuencia alélica (VAF) de *JAK2* V617F ha demostrado ser un determinante clave de los resultados de la enfermedad, incluidos el riesgo de trombosis y la progresión a mielofibrosis. Estudios recientes se han centrado en el impacto de la reducción del VAF de *JAK2* en pacientes con PV, especialmente en respuesta a tratamientos como ruxolitinib e interferón alfa.

### ASOCIACIONES ENTRE CARGA ALÉLICA Y CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

La VAF de *JAK2* V617F está estrechamente asociada con diversas características clínicas y hematológicas de la PV:

1. **Parámetros hematológicos:** una VAF >50% se correlaciona con un aumento en el recuento de leucocitos, un mayor recuento absoluto de neutrófilos, un hematocrito más elevado y un menor recuento plaquetario en comparación con VAF <50%.
2. **Progresión de la enfermedad:** una VAF más alta se asocia con un mayor riesgo de trombosis y progresión a mielofibrosis.
3. **Carga sintomática:** la VAF de *JAK2* se ha relacionado con la gravedad de los síntomas asociados a la PV, aunque esta relación no siempre es directa.

### REDUCCIÓN DE LA VAF DE *JAK2* INDUCIDA POR TRATAMIENTO

Diversos tratamientos han demostrado reducir el VAF de *JAK2* en pacientes con PV, con grados variables de eficacia:

#### *Ruxolitinib*

Ruxolitinib, un inhibidor de JAK1/2, ha mostrado capacidad para reducir la VAF de *JAK2* en pacientes con PV:

1. **Estudio MAJIC-PV:** Este ensayo aleatorizado de fase II comparó ruxolitinib con la mejor terapia disponible (BAT) en pacientes resistentes o intolerantes a hidroxiurea.
  - **Respuesta molecular:** Más frecuente con ruxolitinib en comparación con BAT.
  - A los 12 meses, el 32% de los pacientes tratados con ruxolitinib y el 30% tratados con BAT mostraron una reducción de la VAF superior al 25%.
  - La respuesta molecular se asoció con mejores resultados, incluidos supervivencia libre de progresión (PFS), supervivencia libre de eventos (EFS) y supervivencia global (OS).
2. **Tratamiento a largo plazo con ruxolitinib:** Un estudio en 77 pacientes con PV y trombocitemia esencial tratados durante una mediana de 8 años mostró una reducción significativa de la VAF.
  - La mediana de VAF disminuyó del 68% al 3.5%.
  - El 20% alcanzó una respuesta molecular profunda y duradera (DMR; VAF ≤2%).
  - El 25% logró una respuesta molecular parcial (PMR; reducción de la VAF >50% respecto al valor basal).



- La DMR se correlacionó con una mayor duración de las respuestas clínicas y hematológicas completas, menor progresión a mielofibrosis y mejores resultados generales.

### *Interferón-alfa*

El interferón-alfa, particularmente formulaciones más nuevas como ropeginterferón alfa-2b, han mostrado resultados prometedores en la reducción de la VAF:

1. **Ropeginterferón alfa-2b:** Este interferón-alfa pegilado de acción prolongada ha demostrado actividad potente contra células mutantes JAK2.
  - Estudios in vitro mostraron inhibición selectiva sobre líneas celulares mutantes JAK2 sin afectar células tipo salvaje.
  - En progenitores eritroides aislados de pacientes con PV, inhibió significativamente el crecimiento espontáneo.
2. **Estudios clínicos:** Ropeginterferón ha mostrado eficacia para reducir la VAF en pacientes con PV.
  - Tras un año de tratamiento, la proporción entre colonias mutadas y tipo salvaje derivadas de progenitores medulares se redujo un 64%, frente al 25% observado en pacientes tratados con hidroxiurea.
  - El régimen escalonado (250-350-500 µg) fue bien tolerado e indujo respuestas hematológicas completas (CHR) y moleculares (MR).

## **SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA REDUCCIÓN DEL VAF**

La reducción de la VAF está asociada a diversos beneficios clínicos:

1. **Mejora en resultados:** La respuesta molecular se ha vinculado a mejor supervivencia libre de progresión, libre de eventos y global.
2. **Reducción en progresión:** Los pacientes que logran una respuesta molecular duradera presentan menor tasa de progresión a mielofibrosis.
3. **Mejora sintomática:** Aunque no siempre correlacionada directamente, la reducción de la VAF se asocia ocasionalmente a mejor control sintomático.
4. **Riesgo trombótico:** Algunos estudios sugieren que reducir la VAF podría disminuir el riesgo trombótico; sin embargo, esto requiere mayor investigación.

## **PREDICTORES DE RESPUESTA MOLECULAR**

Factores que predicen mayor probabilidad de alcanzar respuesta molecular:

1. **VAF inicial baja (<50%):** Mayor probabilidad para lograr respuestas moleculares duraderas.
2. **Reducción temprana de la VAF:** Una disminución  $\geq 35\%$  tras dos años predice respuestas moleculares sostenidas.
3. **Tipo terapéutico:** Fármacos como ropeginterferón alfa-2b y ruxolitinib parecen más eficaces frente a terapias convencionales como hidroxiurea.

## **RETOS Y FUTURAS DIRECCIONES**

Aunque prometedora como meta terapéutica, existen desafíos relacionados con la reducción de la VAF:

1. **Estandarización:** Necesidad urgente por definir métodos uniformes para medir respuestas moleculares.



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

2. **Seguimiento prolongado:** Requerido para evaluar impactos sostenidos.
3. **Terapias combinadas:** Explorar sinergias entre inhibidores JAK2 y otros agentes dirigidos.
4. **Medicina personalizada:** Identificar subgrupos que más se benefician.
5. **Nuevos tratamientos:** Desarrollo continuo hacia opciones más seguras y efectivas.

En conclusión, la reducción de la VAF representa un objetivo terapéutico relevante que mejora resultados clínicos clave como progresión reducida o supervivencia prolongada. Sin embargo, investigaciones adicionales son necesarias para optimizar estrategias terapéuticas personalizadas para pacientes con PV.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Barbui T., et al., American Journal of Hematology, 2024.
- 2 Harrison C.N., et al., Journal of Clinical Oncology, 2023.
- 3 Verger E., et al., Blood Cancer Journal, 2018.
- 4 Spivak J.L., et al., Blood, 2023.
- 5 Gisslinger H., et al., Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia, 2024.



## MANEJO ACTUAL DE LA MIELOFIBROSIS: ¿CÓMO ELEGIR EL INHIBIDOR DE JAK IDEAL?

*Dra. Lucía Pérez Lamas  
Servicio de Hematología  
Hospital U. Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid*

La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa crónica Philadelphia negativa que se caracteriza por el desarrollo de fibrosis medular, citopenias, esplenomegalia, síntomas constitucionales y un riesgo incrementado de progresión a leucemia mieloide aguda. La activación constitutiva de la vía JAK-STAT es un rasgo distintivo central en la MF. Las mutaciones en los genes “driver” como JAK2, CALR y MPL activan de manera anómala esta vía, lo que contribuye a una hematopoyesis ineficaz. Este descubrimiento ha llevado al desarrollo de inhibidores de JAK (iJAK), que ha representado un avance muy relevante en el tratamiento de la MF.

Los iJAK actuales son moléculas pequeñas que se administran por vía oral, presentando diferentes potencias y selectividades hacia JAK y otras quinasas, lo que se traduce en perfiles clínicos distintos. Los iJAK no permiten curar la MF y su efecto modificador de la enfermedad es limitado, sin embargo, sí atenúan la mieloproliferación mediada por JAK2 no controlada, suprimen las citocinas pro-inflamatorias y reducen eficazmente la esplenomegalia y los síntomas constitucionales. Hasta la fecha, la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration; FDA) ha aprobado cuatro iJAK como tratamientos para la MF y la Agencia Europea de medicamentos (European Medicines Agency; EMA) tres de ellos.

El primer inhibidor de JAK1/JAK2 aprobado fue ruxolitinib en 2011 por la FDA y 2012 por la EMA. Este fármaco se ha mostrado eficaz a la hora de reducir la esplenomegalia y mejorar los síntomas relacionados con la enfermedad de los pacientes con mielofibrosis, impactando de forma muy relevante en su calidad de vida. Tanto los resultados de los ensayos clínicos COMFORT a largo plazo, como otras investigaciones en vida real, como el estudio prospectivo ERNEST, han evidenciado también ventajas en términos de supervivencia global asociadas al uso de ruxolitinib.

Posteriormente, se aprobaron otros iJAK adicionales para la MF: fedratinib (inhibidor de JAK2/FLT3), pacritinib (inhibidor de JAK2/IRAK1/ACVR1/FLT3) y momelotinib (inhibidor de JAK1/JAK2/ACVR1) en 2019, 2022 y 2023 por la FDA, respectivamente. La EMA aprobó Fedratinib en 2020 y Momelotinib en 2023, y pacritinib aún no ha sido aprobado y no está disponible para su utilización en práctica clínica habitual en Europa.

La MF es una enfermedad muy heterogénea en su presentación, que puede presentarse con dos perfiles fenotípicos principales; el citopénico y mieloproliferativo. Estos perfiles se sitúan en extremos opuestos del espectro de la enfermedad y se caracterizan por diferentes grados de citopenias, esplenomegalia y perfiles moleculares distintos. El fenotipo mieloproliferativo se caracteriza por recuentos sanguíneos periféricos normales o elevados, o una disminución leve de la hemoglobina, esplenomegalia progresiva y síntomas constitucionales. Este fenotipo está típicamente asociado con la MF secundaria, una mayor carga de la mutación JAK2 V617F, menos mutaciones adicionales y una supervivencia global superior. Por otro lado, el fenotipo citopénico se asocia comúnmente con la MF primaria, presenta dos o más citopenias, esplenomegalia modesta, menor carga de la mutación JAK2 V617F, mayor fibrosis, mayor complejidad genómica y una supervivencia global inferior. Las citopenias en este fenotipo están relacionadas con mutaciones en reguladores epigenéticos y factores de empalme, evolución clonal, progresión de la enfermedad y una supervivencia más corta.

Dado que JAK2 regula la señalización de la eritropoyetina y la trombopoyetina, la interferencia de los iJAK es inevitable, y se espera una mielosupresión específica. La práctica clínica y varios estudios realizados tras la apro-



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

bación de ruxolitinib han demostrado que la mielosupresión constituye el principal obstáculo en el tratamiento eficaz de pacientes con citopenias y MF.

La anemia y la trombocitopenia están presentes en el 40% y el 25% de los pacientes, respectivamente, al diagnóstico de MF, y finalmente progresan en casi todos los pacientes durante la evolución. Estas citopenias y la dependencia de transfusiones de concentrados de hematíes constituyen factores pronósticos adversos clave que están inversamente asociados con la supervivencia. Las citopenias asociadas a la enfermedad limitan el uso de los iJAK con un perfil más mielosupresor (ruxolitinib, fedratinib). En contraposición, los iJAK con un perfil menos mielosupresor, momelotinib y pacritinib, han surgido como tratamientos de elección para pacientes citopénicos que anteriormente representaban una necesidad médica no cubierta.

Ruxolitinib y momelotinib tienen datos clínicos robustos de estudios aleatorizados en primera y segunda línea, y se sugirieron beneficios en la supervivencia global de varios estudios post hoc. El desarrollo clínico de fedratinib y pacritinib se retrasó debido a interrupciones clínicas y terminaciones tempranas de ensayos, limitando así los datos de seguimiento a largo plazo de los ensayos clínicos originales.

La elección y secuenciación de iJAK requieren experiencia clínica y un conocimiento profundo de sus atributos terapéuticos y los hallazgos que surgieron de los ensayos clínicos clave. La gestión de la MF es cada vez más compleja por el aumento de las opciones disponibles para el tratamiento de nuestros pacientes. Esta revisión se centrará en los factores considerados en la toma de decisiones respecto a los iJAK en el tratamiento de la MF, abarcando el espectro de fenotipos mieloproliferativos y citopénicos. Se presentarán 3 casos clínicos ilustrativos de MF y la justificación que respalda la elección de iJAK basada en los hallazgos de los ensayos clínicos de registro.

## BIBLIOGRAFÍA

1 Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(9):799-807. doi:10.1056/NEJMoa1110557.

2 Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol. Oncol*. 2017;10(1):156.

3 Guglielmelli P, Ghirardi A, Carobbio A, et al. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: update of the ERNEST Study. *Blood Adv*. 2022;6(2):373-375.

4 Palandri F, Breccia M, Mazzone C, et al. Ruxolitinib in cytopenic myelofibrosis: Response, toxicity, drug discontinuation, and outcome. *Cancer* 2023;129(11):1704-1713.

5 Pardanani A, Tefferi A, Masszi T, et al. Updated Results of the Placebo-Controlled, Phase III JAKARTA Trial of Fedratinib in Patients With Intermediate-2 or High-Risk Myelofibrosis. *British Journal of Haematology*. 2021; 195(2):244-248. doi: 10.1111/bjh.17727.

6 Harrison C MR, Talpaz M, Al-Ali H, et al. Efficacy and safety of fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated

with ruxolitinib: results from the phase 3 randomized FREEDOM2 study. *Blood* 2023;142(Suppl 1):3204.

7 Mesa R, Harrison C, Oh ST, et al. Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. *Leukemia* 2022;36(9):2261-2268.

8 Verstovsek S, Gerds AT, Vannucchi AM, et al. Momelotinib Versus Danazol in Symptomatic Patients With Anaemia and Myelofibrosis (MOMENTUM): Results From an International, Double-Blind, Randomised, Controlled, Phase 3 Study. *Lancet* 2023;401(10373):269-280. doi:10.1016/S0140-6736(22)02036-0.

9 Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, et al. Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2018;4(5):652-659. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5818.

10 Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, et al. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): An international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(5):e225-e236.



## EL CLUB DE CITOLOGÍA DE MADRID

### CASO 1: PACIENTE CON ANEMIA, ALTOS REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES Y FIBROSIS DE MÉDULA ÓSEA

*Drs. Ane Brieva López, Mariana Cerrato Salas, Manuel Pavel Acevedo Pérez, Juan Sastre, María Ordóñez García, Jorge Sánchez-Calero Guillarte y M<sup>a</sup> Ángeles Andreu Costa*  
Servicio de Hematología  
Hospital U. De Móstoles, Madrid

#### MOTIVO DE CONSULTA

Anemia.

#### HISTORIA CLÍNICA

Se trata de un varón de 63 años. Como antecedentes, exfumador, lúes tratada 30 años antes, cáncer intraepidérmico de glánde en tratamiento con Imiquimod. Sin tratamiento de forma habitual. Ingresa por síndrome anémico con importante astenia de tres semanas de duración, así como dolor en miembros inferiores. No ha precisado soporte transfusional previamente. Refiere vida laboral activa hasta hace unos meses.

#### EXPLORACIÓN FÍSICA

Constantes vitales: afebril, tensión arterial 120/70mmHg, frecuencia cardiaca 90 latidos por minuto. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1. Palidez mucocutánea. Auscultación cardiaca y pulmonar sin alteraciones. No se palpan adenopatías periféricas ni megalias.

#### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El hemograma presentaba hemoglobina (Hb) 50 g/L, volumen corpuscular medio (VCM) de 97.7 fL, ancho de distribución eritrocitaria (ADE) 17.9%, leucocitos de 5,46 x10<sup>9</sup>/L, plaquetas de 465 x10<sup>9</sup>/L. La fórmula manual mostró segmentados 73%, mielocitos/metamielocitos 4%, cayados 2%, linfocitos 9%, monocitos 5%, eosinófilos 1%, basófilos 1% y 5% de células de aspecto atípico. A destacar en el frotis de sangre periférica presencia de anisopoiquilocitosis, dacriocitos y aislados hematíes en champiñón. La tasa de reticulocitos era de 0.38%. En las pruebas bioquímicas destacaba lactato deshidrogenasa (LDH) de 446 U/L; función renal, hepática y ionograma dentro de la normalidad, proteínas totales 54 g/L, albúmina 39 g/L. La ferritina era 541 ng/mL y un índice de saturación de transferrina (IST) del 95%. La vitamina B12 era inferior a 111pg/mL. La eritropoyetina (EPO) 1448 U/mL. Determinación de cobre normal. Beta 2 microglobulina y medición de inmunoglobulinas dentro de la normalidad. Las serologías para los virus de la hepatitis B (VHB), C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus (CMV) fueron negativas. Parvovirus B19 IgG positivo, IgM negativo.

No se observaron alteraciones en radiografía de tórax. La ecografía abdominal objetivó una discreta esplenomegalia, colelitiasis y quistes hepáticos. El TC abdominal evidenció LOES hepáticas, probables quistes, colelitiasis y esplenomegalia.

Como estudios cardiológicos, el electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma transtorácico (ETT) no presentaron alteraciones.

Se llevó a cabo una gastroscopia en la cual presentaba gastritis crónica, con estudios anatomopatológicos que confirmaban gastritis crónica y proporcionaban un resultado positivo para *Helicobacter Pylori*. Se detectó positividad para *Helicobacter Pylori* en heces.

Se hizo un primer estudio medular en el cual se ponía de manifiesto una médula ósea hipocelular/hipoplásica con mielofibrosis grado 3. Un segundo estudio medular 15 días después evidenciaba una médula ósea hipocelular con eritroblastopenia y fibrosis grado 3 (Figura 1). Con tinción reticulina se puede observar aumento en trama reticular intersticial, haciendo evidente un grado 3 de fibrosis (Figura 2). Aplicando la tinción E Cadherina, molécula de adhesión epitelial que se expresa en los eritroblastos, podemos observar una eritroblastopenia al ver un solo precursor eritroide marcado positivamente para la mencionada tinción (Figura 3).

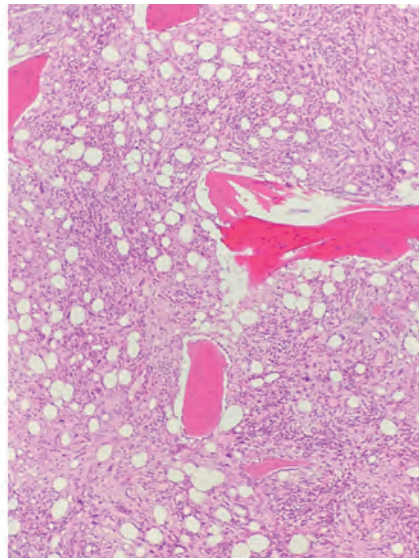


Figura 1 A y B. Impronta de cilindro medular. Hematoxilina Eosina. MGGX 200. Hipocelular/hipoplásica con fibrosis grado 3.

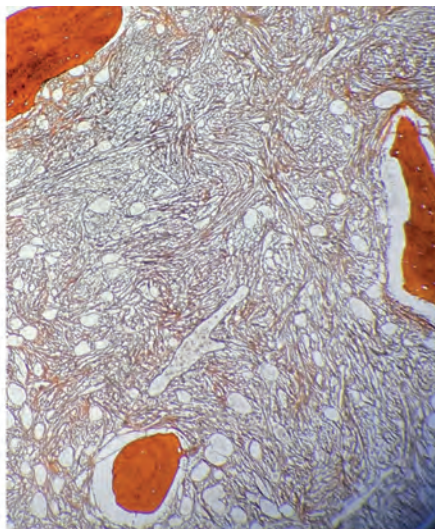


Figura 2 A y B. Biopsia medular. Tinción reticulina. MGX 200. Médula hipocelular/hipoplásica con fibrosis medular grado 3.

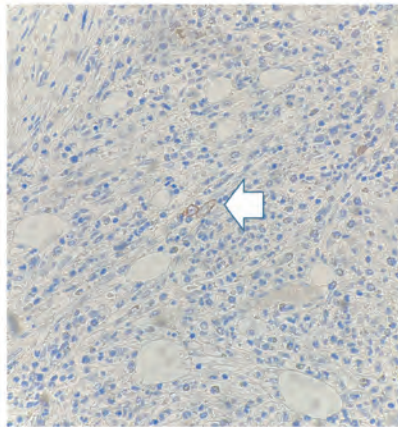


Figura 3. Biopsia medular. Tinción E Cadherina. MGx400. Médula ósea hipocelular con fibrosis medular grado 3. Marcada eritroblastopenia.

El estudio mediante citometría de flujo (CMF) practicado en el Centro de Transfusiones de la Comunidad de Madrid objetivó 5% de blastos de estirpe mieloide. Mediante biología molecular, con panel de secuenciación masiva de nueva generación (NGS) se detectaron variantes en los genes ASXL1, ETV6, JAK2 (p. V617F) con frecuencia alélica del 22%.

Tipaje HLA del paciente realizado, como resultado dos hermanas haploidénticas.

## DIAGNÓSTICO

Síndrome mieloproliferativo crónico (SMPc) tipo Mielofibrosis primaria. MIPSS 70 alto riesgo. Eritroblastopenia asociada.

## EVOLUCIÓN

El manejo inicial del paciente, previo a establecer el juicio final como SMPc tipo Mielofibrosis primaria, asociada a eritroblastopenia, se hizo soporte transfusional, requiriendo altos requerimientos transfusionales en forma de uno o dos concentrados de hematíes (CH) a ritmo semanal. Se continuó el tratamiento suplementando la carencia de vitamina B12. Se trató la infección por Helicobacter Pylori con cuádruple terapia con inhibidor de bomba de protones. Empleamos un ciclo corto de corticoides con prednisona 80mg al día durante 7 días. Todo ello sin éxito, continuando dependencia de altos requerimientos transfusionales.

En el día +66 (con respecto al ingreso inicial, tomado como punto de partida), y tras revisión bibliográfica de casos similares (ver más abajo en la discusión) se inició tratamiento con ciclosporina.

Como podemos observar en la Figura 4, a las 4 semanas del inicio de ciclosporina se alcanzó una tasa reticulocitaria de 4-5%, y el cese consecuente de los requerimientos transfusionales, con la importante mejoría en la calidad de vida de nuestro paciente. De forma coincidente con la respuesta reticulocitaria, se evidenció salida de precursores eritroides en distintos estadios madurativos a la sangre periférica (Figura 5). Durante las siguientes semanas se asiste a esplenomegalia sintomática por lo que se añadió ruxolitinib al tratamiento.

Tras valoración con escala pronóstica MIPPS-70 plus, se objetiva que el paciente pertenecía al grupo de muy alto riesgo. Se envió a consulta previa a trasplante de progenitores hematopoyéticos en nuestro centro trasplantador de referencia.

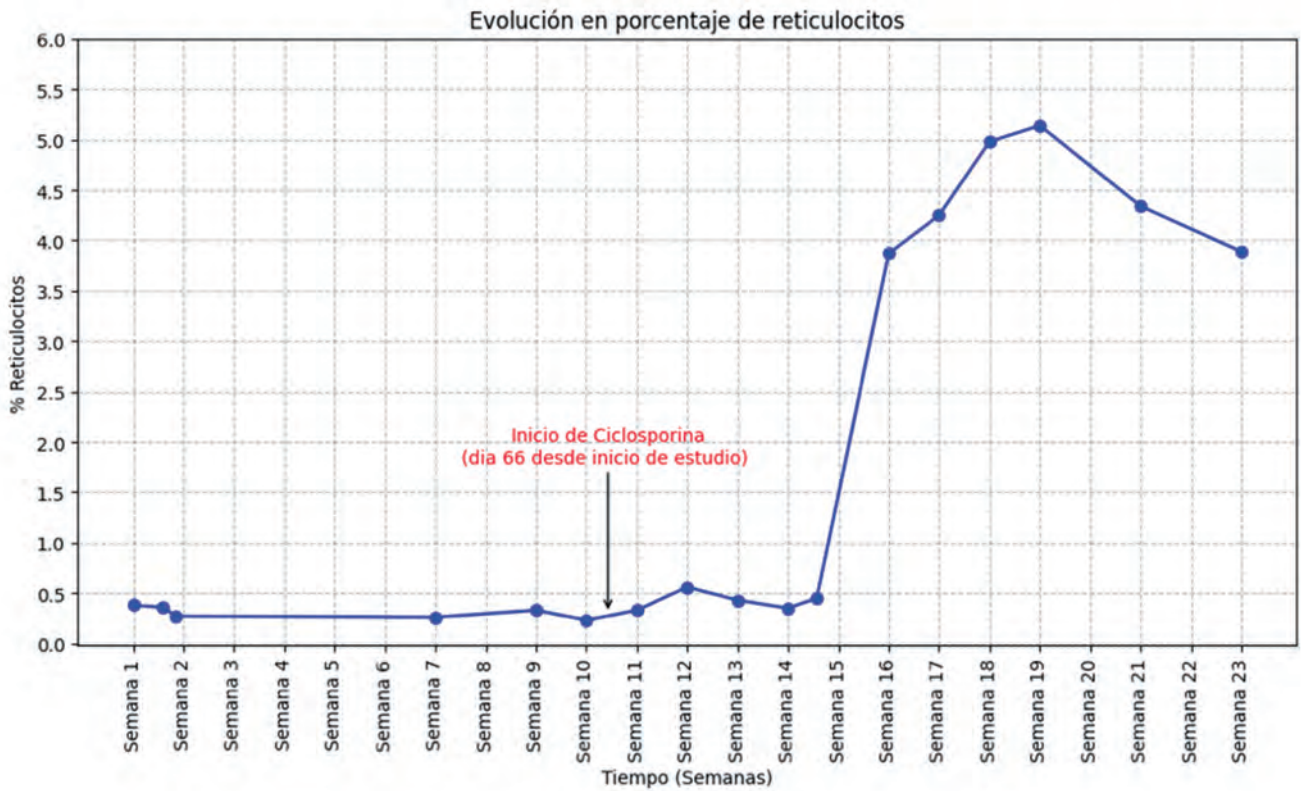


Figura 4. Evolución en el porcentaje de reticulocitos. Puede observarse un aumento en la tasa reticulocitaria a las 5 semanas tras el inicio de Ciclosporina.

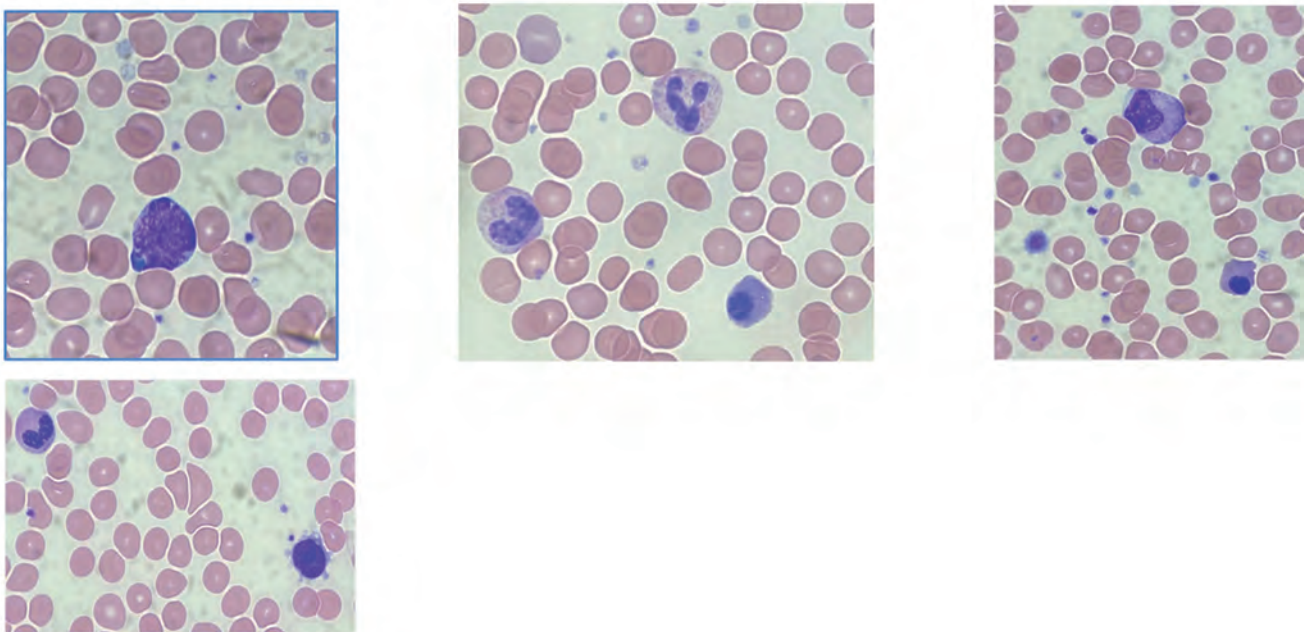


Figura 5. Frotis de sangre periférica. Hematoxilina Eosina. MGGX 1000. Salida de precursores eritroides a la sangre periférica a las 5 semanas tras el inicio del tratamiento con Ciclosporina.

## DISCUSIÓN

Presentamos el caso de un paciente varón de 62 años con anemia severa y altos requerimientos transfusionales, en el contexto de una fibrosis medular grado 3. Ante este hallazgo, se planteó un diagnóstico diferencial amplio que incluyera las diversas etiologías de la fibrosis medular, (1).

Inicialmente, y hasta obtener resultado de la determinación de mutación de JAK2, se consideró una causa de origen inmune, dado que algunas enfermedades autoinmunes pueden asociarse con fibrosis medular. La Tabla 1 muestra las diferencias entre las formas inmunes de mielofibrosis y la mielofibrosis primaria (1). En este contexto, se decidió un ensayo terapéutico con corticosteroides como primera línea de tratamiento. Sin embargo, la fibrosis medular puede también estar relacionada con neoplasias mieloides y linfoides, así como con infiltración medular secundaria a metástasis tumorales.

Datos clínicos, de laboratorio y estudio medula	Mielofibrosis Primaria (MFP)	Mielofibrosis autoinmune (MFAI)
Displasia mioide/eritroide	Presente	Ausente
Basofilia/Eosinofilia	Puede estar presente	Ausente
Infiltración linfocitaria	Puede estar presente	Ausente
Autoanticuerpos	Rara vez presente	Presente
Síntomas constitucionales	Presente	Ausente
Esplenomegalia	Presente	Ausente
Mutación en JAK2, CALR o MPL	Presente en más del 90%	Ausente

Tabla 1. Diagnóstico diferencial entre Mielofibrosis primaria y Mielofibrosis autoinmune basado en datos clínicos, de laboratorio y del estudio medular. Con base en referencia bibliográfica (1)

Ante el hallazgo en la biopsia medular con tinción de E Cadherina de la eritroblastopenia asociada al SMPc tipo Mielofibrosis primaria, hicimos una búsqueda bibliográfica. Encontramos cuatro casos similares que exponemos en la Tabla 3. La respuesta que se describe en dos casos tratados con ciclosporina A, nos condujo a asociar este fármaco al tratamiento. La respuesta reticulocitaria obtenida viene a confirmar un mecanismo inmune en el desarrollo de la eritroblastopenia.

Ref.	Edad	Clínica	Hb	Retis	Mielograma	Tratamiento
(2)2022	76	Anemia, palidez	4.2	Bajos	Eritroblastos 4%	Corticoides, Ciclosporina
(3)1979	42	Síndrome anémico	7	Bajos	Eritroblastos 5%	Transfusiones, Ciclofosfamida, Corticoides
(4)2005	67	Palidez mucocutánea	8.6	Bajos	MO hipocelular, 11% blastos	Transfusiones, Ciclosporina, Corticoides
(5)2008	77	Palidez mucocutánea	4.6	Bajos	Eritroblastos 2%	Transfusiones

Tabla 2. Resumen de los cuatro casos de eritroblastopenia asociada a mielofibrosis primaria descritos en la literatura. Se presentan la edad de los pacientes, manifestaciones clínicas, cifras de hemoglobina, recuento de reticulocitos, hallazgos en el mielograma y tratamientos administrados.

La mielofibrosis primaria (MP) presenta un curso clínico variable. Resalta la importancia de establecer una valoración pronóstica precisa para determinar las opciones terapéuticas, especialmente la necesidad de considerar un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico. Este tratamiento, aunque potencialmente curativo, se

# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

asocia con aumento de morbimortalidad por el propio procedimiento, por lo que su indicación debe basarse en una estratificación de riesgo adecuada. En este contexto, el modelo MIPSS70 plus ha emergido como una herramienta de gran relevancia. Este sistema incorpora los factores de riesgo clínicos provenientes de los sistemas IPSS/DIPSS y factores de riesgo genéticos. La reciente inclusión de la estratificación citogenética revisada ha posibilitado una definición más refinada del cariotipo desfavorable, mejorando la capacidad para predecir la evolución de la enfermedad y, por ende, la necesidad de trasplante. (8)

## PARA RECORDAR

1. La eritroblastopenia puede estar relacionada con neoplasias hematológicas, una de ellas la Mielofibrosis primaria. La relación puede establecerse tanto simultáneamente como precediendo el diagnóstico de la Mielofibrosis, como hemos revisado en la bibliografía.
2. En nuestro paciente, **la respuesta reticulocitaria tras el tratamiento con Ciclosporina A se presentó tras 5-6 semanas**, cesando los altos requerimientos transfusionales.
3. Resaltamos la importancia de las escalas pronósticas, previo a la toma de decisiones en cuanto al tratamiento de la Mielofibrosis.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Marcellino B. et al. Distinguishing Autoimmune Myelofibrosis from Primary Myelofibrosis. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2018; 16(9): 616-626.
- 2 EL Maachi N. et al. L'érythroblastopénie et la myélobiose-primitive: asociación très rare (à propos d'un cas). *Pan Afr Med J*. 2022;43:50. doi:10.11604/pamj.2.
- 3 Clement F. Acquired chronic erythroblastopaenia followed by myelofibrosis: remission with immunosuppressive therapy. *Nouv Presse Med*. 1979; 8(46): 3817-3820
- 4 Hatta Y. et al. Pure red cell aplasia and myelofibrosis in B-cell neoplasm. *J Int Med Res*. Jul-Aug 2005; 33(4): 460-6.
- 5 Kar R. et al. PRCA with myelofibrosis: an unusual case report. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2008; 24(1): 26-27.
- 6 Acs G. et al. Loss of Membrane Expression of E-Cadherin in Leukemic Erythroblasts. *Arch Pathol Lab Med*(125)2001
- 7 Woessner Casas S. et al. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5ª edición. Pag 164.
- 8 Guglielmelli P et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *JCO*.2018
- 9 Arber DA. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022. 140. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>
- 10 Khoury, J. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36, 1703–1719 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>

## CASO 2: MUJER DE 81 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE LLC Y PANCITOPENIA DE NUEVA APARICIÓN

Drs. M. Velasco Troyano, A. Mendoza Martínez, C.I. Morellón Peña, M. Hernández Arriaza, E. García Pérez, E. García Fernández, R. De Paz Arias, M. Gasior Kabat, M. Morado Arias y V. Jiménez Yuste.

Servicio de Hematología  
Hospital U. La Paz, Madrid

### INTRODUCCIÓN

Se presenta a una mujer de 81 años con antecedentes de adenocarcinoma de sigma reseca en 1995 con quimioterapia adyuvante, dislipemia y leucemia linfocítica crónica (LLC) estadio 0 Rai/Binet A con delección (del) del cromosoma 13 diagnosticado en 2014 sin criterios de tratamiento hasta la fecha.

En noviembre de 2024, en contexto de una gastroenteritis aguda presenta una pancitopenia persistente sin linfocitosis, adenopatías ni organomegalias en el TAC de cuerpo entero. Ante sospecha de infiltración por su LLC se realiza un aspirado y biopsia de médula ósea (MO).

### MATERIAL Y MÉTODOS

Por citomorfología se observa una MO con celularidad aumentada a expensas de una infiltración difusa monomorfa de hasta 40% de linfocitos pequeños, de aspecto maduro con cromatina cuarteada. La megacariopoyesis se encuentra conservada, con hasta un 80% de elementos dismórficos (pequeños con abundantes micro-megacariocitos, hipolobulados o con núcleos dispersos, con algunos elementos mono-lobulados). La serie eritroide se encuentra discretamente disminuída, con maduración normoblástica. La serie granulopoyética madura hasta estadios finales con rasgos de disgranulopoyesis en un 60% de los elementos maduros: macroblásticos, hipo-granulados, cuerpos de Döhle o alteraciones de la segmentación nuclear (hipo e hiper-segmentados, núcleos en espejo o formas en anillo). Se cuantifican un 4.5% de blastos de aspecto mielóide.

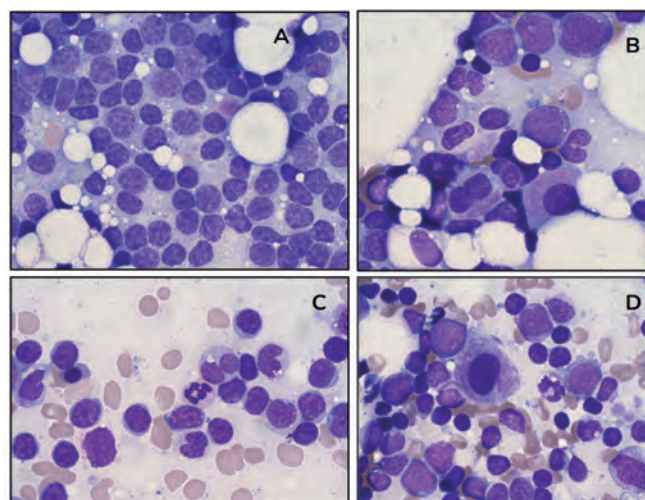


Figura 1. Frotis de médula ósea (May Grünwald Giemsa 100x). **A.** Infiltrado de linfocitos pequeños con cromatina madura cuarteada. **B.** Micromegacariocitos y blastos mieloides. **C.** Doble población de granulocitos normales y displásicos (hipo-segmentados, hipo-granulados). **D.** Megacariocito monolobulado.

Por citometría de flujo, se observa una linfocitosis a expensas de linfocitos B patológicos que suponen el 16.37% de los eventos y que expresan: CD19+, CD5+/débil, CD20+/débil, CD200+, CD23+, CD10-, CD38-, CD49+débil/-, IgSup negativas. Presentando fenotipo de LLC típica, junto con una monocitosis de fenotipo maduro.

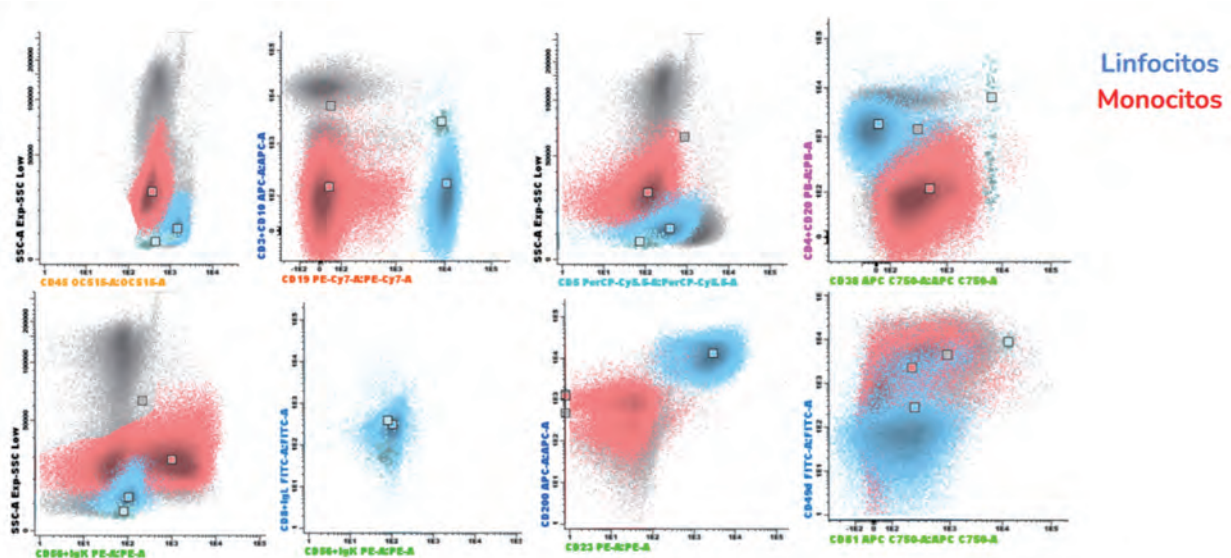


Figura 2. Citometría de flujo de médula ósea

Hasta el momento, con la citología y citometría de flujo, el diagnóstico es compatible con neoplasia mielodisplásica (SMD) con bajo recuento de blastos, tras terapia citotóxica dados los antecedentes según “World Health Organization” (WHO) de 2022<sup>(1)</sup>, y síndrome mielodisplásico (SMD) no especificado (NOS) con displasia multilínea, relacionado con la terapia según “International Consensus Criteria” (ICC) de 2022<sup>(2)</sup>; a la espera del estudio citogenético y molecular para una correcta clasificación.

El cariotipo no se encontraba disponible al no disponer de un suficiente número de metafases, sin embargo, se realiza estudio FISH objetivándose una deleción del brazo corto del cromosoma 17 [del(17p)] en el 19% de las células analizadas, así como una deleción del brazo largo del cromosoma 5 [del(5q31) y del(5q32)]. Mediante secuenciación Sanger realizada en sangre periférica se identifica la variante *missense* c.645T>A (p.S215R) en *TP53*, de significado patogénico. El reto diagnóstico radica en identificar si la mutación multi-hit de *TP53* se encuadra dentro de la patogenia de su LLC ya conocida, presentando por tanto una progresión clonal en ausencia de tratamiento; o si, por el contrario, la paciente asocia un SMD con del(5q) y *TP53* concomitante de nueva aparición. Y por tanto, cuál de estas dos entidades indica el inicio de tratamiento en esta paciente.

Para completar el estudio se recibe el resultado de anatomía patológica del cilindro de MO, en el que se detecta positividad por inmunohistoquímica con tinción p53 en células con morfología sugestiva de serie mieloide, con una ausencia de tinción en el infiltrado linfocitario.

## RESULTADOS

El resultado de la inmunohistoquímica de anatomía patológica, junto con la ausencia de linfocitosis, adenopatías u organomegalias sugestivas de progresión de su LLC de base, apoya la sospecha diagnóstica de un SMD con mutación en *TP53*.

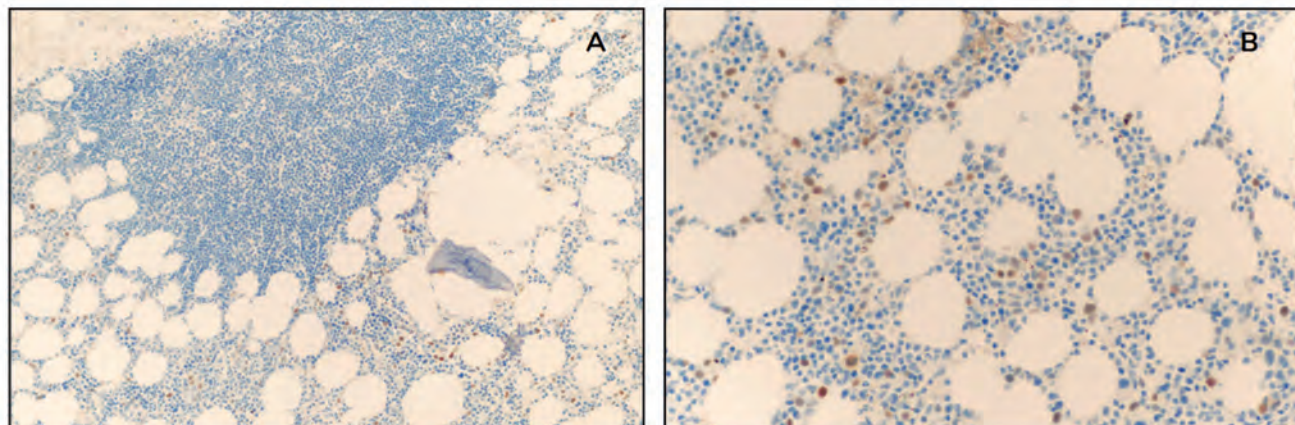


Figura 3. Biopsia de médula ósea (tinción p53). **A.** Imagen que muestra el infiltrado linfocitario en azul, sin captación de tinción para p53 dentro de él (20x). **B.** Imagen que ilustra las células p53 positivas en amarillo, fuera del infiltrado linfocitario, compatibles con mieloblastos (40x).

Por tanto, puede establecer el diagnóstico de neoplasia mieloides (SMD) con *TP53* mutado relacionado con la terapia según la ICC 2022<sup>(2)</sup>, así como SMD con inactivación bi-alélica de *TP53* (SMD-*biTP53*) tras terapia citotóxica según la WHO 2022<sup>(1)</sup>, con un “*International prognostic scoring system*” revisado (IPSS-R) intermedio y un IPSS molecular (IPSS-Mol) de muy alto riesgo.

La paciente se presenta un mes más tarde con un 29% de blastos en sangre periférica, con estudio de secuenciación masiva por NGS en sangre periférica que confirman una variante p.S215R en el gen *TP53* con una frecuencia alélica (VAF) del 74.86%, interpretada como patogénica. Por tanto, se considera una evolución a leucemia mieloblástica aguda (LMA) con alteraciones citogenéticas relacionadas con la mielodisplasia (WHO 2022), o bien LMA con *TP53* mutado (ICC 2022), de mal pronóstico según European Leukemia Net (ELN) 2022.

Finalmente, dada la edad y el mal pronóstico de la patología de base sin opciones de tratamiento curativo, se decide manejo paliativo, falleciendo la paciente unos meses después.

## DISCUSIÓN

Este caso ejemplifica el reto diagnóstico que supone la correcta caracterización de las neoplasias mieloides de acuerdo con las nuevas clasificaciones, y cómo esto impacta sobre el pronóstico y el manejo de estos pacientes. En cuanto al pronóstico, este caso se encuadraría como riesgo intermedio de acuerdo con el IPSS-R<sup>(5)</sup>, mientras que, debido a la mutación en *TP53* se clasificaría como muy alto riesgo por el IPSS-Mol. Este último índice pronóstico ha sido desarrollado recientemente, y reúne una gran variedad de alteraciones citogenéticas y moleculares que permiten estratificar de forma más precisa el riesgo de estos pacientes y reclasificar una proporción considerable de los mismos en un riesgo superior, como sería el caso actual<sup>(6)</sup>.

A la hora de definir la categoría diagnóstica de SMD, dentro de las alteraciones que pueden coexistir, prima aquella de peor pronóstico<sup>(3)</sup>. En esta paciente se refleja un caso de SMD con del(5q) y *TP53* multihit, siendo dicha asociación relativamente frecuente, ya que la mutación en *TP53* ocurre hasta en un 20% de los casos de SMD con del(5q)<sup>(9)</sup>. Se considera mutación en *TP53* multihit a aquella en la que existen dos mutaciones diferentes en *TP53* (cada una con una VAF>10%) o una única mutación de *TP53* con la presencia de del(17p) por FISH, una VAF>50% o una pérdida de heterocigosidad (LOH) del locus 17p de *TP53*<sup>(2)</sup>. Diversos estudios muestran además cómo el impacto de las alteraciones mono-alélicas de *TP53* dependen de la VAF, donde aquellas inferiores al 20% tienen un comportamiento similar a *TP53* “wild type” y sin embargo VAF superiores o iguales al

20% presentan una evolución similar a *TP53 multihit*<sup>(6)</sup>. Por tanto, la presencia de *TP53* con VAF superior al 20% se considera un factor de riesgo independiente en SMD con del(5q), como se refleja en la [figura 4], en el que además ningún tratamiento ha demostrado hasta la fecha mejorar el pronóstico en estos casos, siendo indicación de realizar un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en caso de elegibilidad<sup>(9)</sup>.

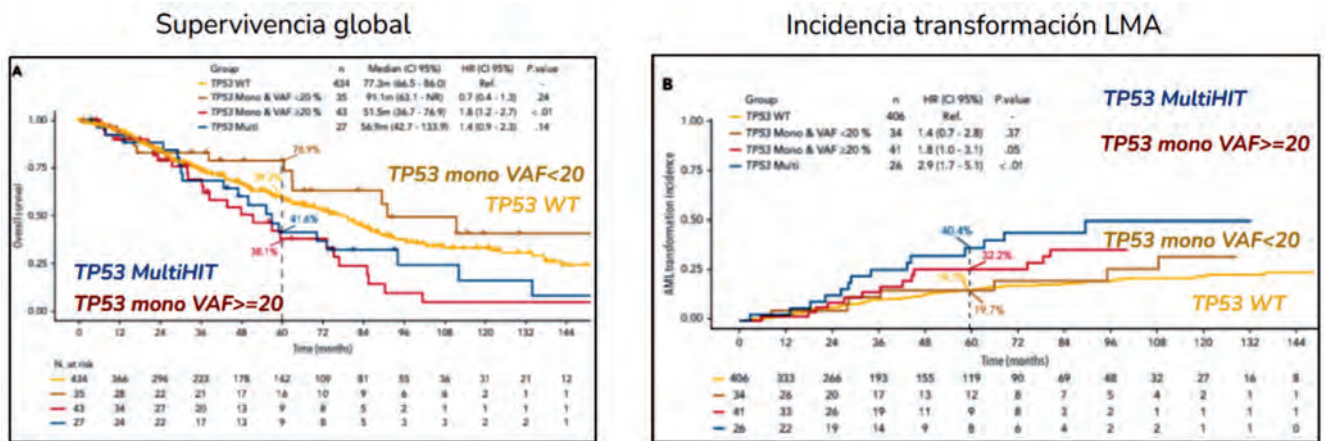


Figura 4. Curvas Kaplan-Meier para supervivencia global e incidencia de transformación a LMA según el punto de corte de la VAF de TP53 del 20%. Mono: monoalélicos. LMA: Leucemia mieloide aguda. VAF: Frecuencia alélica de una variante.<sup>(9)</sup>

En pacientes con enfermedades hematológicas previas, como en este caso, el diagnóstico integrado es fundamental para determinar la etiología del nuevo proceso hematológico.

La detección de una del(17p) y mutación *TP53* en este caso plantea el desafío de discernir si dicha alteración se asocia a la neoplasia linfóide preexistente o a un nuevo trastorno mieloide asociado. La inmunohistoquímica en la biopsia de médula ósea con tinción positiva para p53 en mieloblastos, junto con la ausencia de manifestaciones clínicas propias de la LLC (linfocitosis, adenopatías u órgano-megalias), permite establecer el diagnóstico de SMD con *TP53* mutado relacionado con la terapia según la ICC 2022, así como SMD-*biTP53* tras terapia citotóxica según la WHO 2022, resaltando la importancia de una evaluación multidisciplinar en estos escenarios complejos.

## CONCLUSIONES

- ✓ El diagnóstico integrado es clave para una correcta clasificación diagnóstica y pronóstica en las neoplasias hematológicas.
- ✓ La correlación morfología-genética es esencial para establecer una adecuada sospecha diagnóstica, como en el caso de la del(5q) y la presencia de megacariocitos mono-lobulados.
- ✓ El IPSS-Mol ha refinado la estratificación pronóstica del SMD, logrando una caracterización más precisa del riesgo y reclasificando un número significativo de pacientes como de alto riesgo, con importantes implicaciones terapéuticas.
- ✓ La interpretación de las diferentes variantes de *TP53* es crucial para un correcto diagnóstico: *TP53* mutado no es sinónimo de neoplasia mieloide con *TP53* mutado.



✓ En los pacientes con **SMD del(5q)**, la **mutación de TP53** se comporta como un **factor pronóstico adverso independiente**.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-1719
- 2 Arber DA et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228
- 3 Hasserjian RP, Germing U, Malcovati L. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2023 Dec 28;142(26):2247-2257
- 4 Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30;114(5):937-51
- 5 Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012 Sep 20;120(12):2454-65
- 6 Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid*. 2022 Jul;1(7):EVIDoa2200008
- 7 Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405
- 8 Montoro MJ, Palomo L, Haferlach C et al. Influence of TP53 gene mutations and their allelic status in myelodysplastic syndromes with isolated 5q deletion. *Blood*. 2024 Oct 17;144(16):1722-1731
- 9 Tefferi A, Fleti F, Chan O et al. TP53 variant allele frequency and therapy-related setting independently predict survival in myelodysplastic syndromes with del(5q). *Br J Haematol*. 2024 Apr;204(4):1243-1248

## CASO 3: “UN SARCOMA PECULIAR”

Dr. Álvaro V. Arriero García

Servicio de Hematología y Hemoterapia:

Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid

El sarcoma mieloides (SM) es una entidad diferenciada entre las neoplasias mieloides, definida como una masa tumoral de blastos mieloides que se presenta en una localización anatómica distinta a la médula ósea, en la mayoría de los casos concomitante con leucemia mieloides aguda (LMA), y rara vez sin afectación de la médula ósea. El SM también puede representar la fase blástica de las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPc) y los síndromes mielodisplásicos (SMD). Sin embargo, la heterogeneidad clínica y molecular de la LMA, como se destaca en las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Clasificación de Consenso Internacional (ICC) de 2022, define indirectamente al SM más como un conjunto de enfermedades heterogéneas y proteiformes que como una entidad única y homogénea.



Imagen 1. Lesión pectoral izquierda.

### CASO

Se presenta el caso de una mujer de 86 años, que es valorada en dermatología por aparición de una lesión pectoral izquierda, de crecimiento rápido en los dos meses previos (Imagen 1).

El diagnóstico histológico preliminar fue de neoplasia de células dendríticas plasmocitoides, si bien, el hecho de presentar una fuerte positividad para MNDA permitió establecer el diagnóstico de sarcoma mieloides con diferenciación monoblástica<sup>1</sup> (Imágenes 2 y 3).

Además, se realizó citometría de flujo sobre la muestra de piel, con el siguiente inmunofenotipo: 31.5% de células de gran tamaño que expresan CD45+, CD64+, CD36+, CD33+, CD56+, CD15+, HLA-DR-, CD123-, CD13-, CD11b-, CD14-, CD34-, CD117-, lo que concordaba con el diagnóstico histológico.

Una vez la paciente es derivada al Servicio de Hematología, se realiza una analítica completa y una biopsia de médula ósea. En el hemograma, destacaba un valor de monocitos de  $0,5 \times 10^9/L$ , que suponían el 11% de la fórmula leucocitaria, junto con  $140 \times 10^9/L$  plaquetas, sin alteraciones citomorfológicas significativas en el frotis. Con respecto al estudio citológico, la médula ósea era hiper celular, con buena

representación de las tres series hematopoyéticas, con rasgos displásicos en el límite de la significación en las series granulocítica y eritroide, sin aumento de blastos y una discreta monocitosis y plasmocitosis sin atipias (Imágenes 4 y 5).

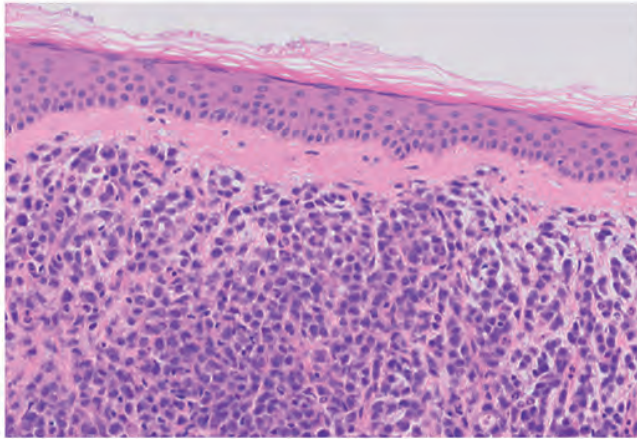


Imagen 2. Cilindro de piel.

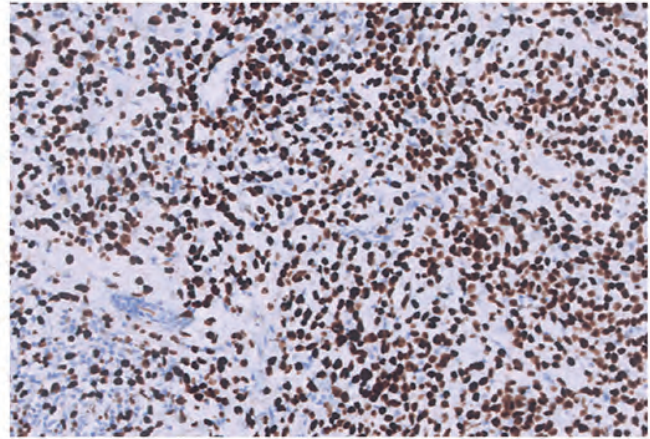


Imagen 3. MNDA.

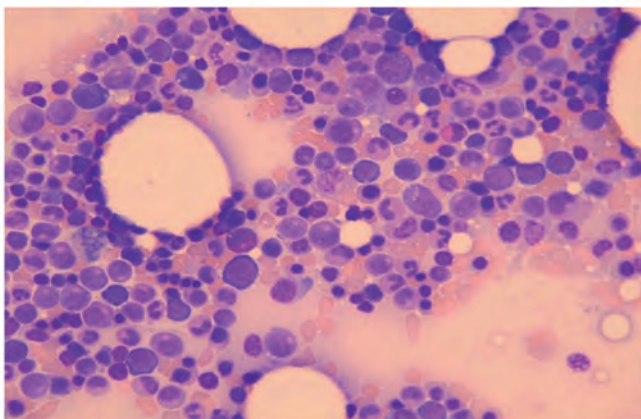


Imagen 4. Aspirado M.O. Tinción de Wright. 40x.

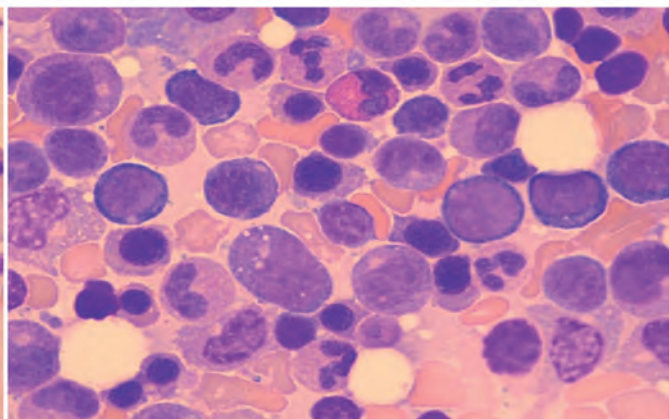


Imagen 5. Aspirado M.O. Tinción de Wright. 100x.

La citometría de flujo detectó un pequeño clon linfocítico B, probablemente asociado a la edad, junto con una discreta plasmocitosis clonal. El cariotipo de presentaba una fórmula cromosómica normal en las 20 metafases estudiadas y se realizó un panel de NGS mielóide con los resultados que se detallan en la Tabla 1:

#### VARIANTES PATOGENICAS

Gen	Variante	Proteína	Profundidad	VAF <sup>2</sup>	Transcrito
DNMT3A	c.2633_2664delinsAA	p.S878_L888delins*	1004x	25,5%	NM_022552.4
TET2	c.651del	p.V218Wfs*32	1738x	30,4%	NM_001127208.2
TET2	c.2474del	p.S825*	1958x	12%	NM_001127208.2
TET2	c.3521_3536del	p.A1174Efs*47	1025x	5,2%	NM_001127208.2

Tabla 1. Variantes patogénicas detectadas en médula ósea.

El estudio histológico de la biopsia de médula describía rasgos displásicos en las series, sin aumento de blastos. Con todo ello, se estableció el diagnóstico de Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC), subtipo mielodisplásico, de acuerdo a la 5ª Clasificación de la OMS de neoplasias hematológicas<sup>2</sup> y la ICC de neoplasias mieloides y leucemias agudas de 2022<sup>3</sup>.

Conforme a los hallazgos diagnósticos en las muestras de piel y de médula ósea, se llevó a cabo el ejercicio de establecer el origen común de ambas entidades por parte del comité de diagnóstico integrado. Para ello, se realizó un panel NGS mielóide sobre la muestra de sarcoma en la piel, con el resultado que se aprecia en la Tabla 2:

### VARIANTES PATOGENICAS

Gen	Variante	Proteína	Profundidad	VAF <sup>2</sup>	Transcrito
DNMT3A	c.2633_2664delinsAA	p.S878_L888delins*	1004x	25,5%	NM_022552.4
TET2	c.651del	p.V218Wfs*32	1738x	30,4%	NM_001127208.2
TET2	c.3452dup	p.G1152Rfs*5	1035x	32,3%	NM_001127208.2
NPM1	c.863_864insTATG	p.W288Cfs*12	386x	23%	NM_002520.6
CBL	c.1096-1G>A	p.?	428x	30%	NM_005188.3

Tabla 2. Variantes patogénicas detectadas en médula ósea.

Al comparar ambos resultados (Tablas 1 y 2), se observa que las dos muestras comparten la variante patogénica en el gen DNMT3A y una variante patogénica en el gen TET2, mientras que, en la piel, se habían adquirido nuevas variantes patogénicas en los genes NPM1 y CBL.

Durante el proceso diagnóstico, la paciente presentó una nueva lesión de características similares a la inicial,



Imagen 6. Lesión supraciliar izquierda.

esta vez, en la región supraciliar izquierda (Imagen 6), mientras se constataba el crecimiento progresivo de la lesión pectoral original.

De acuerdo al diagnóstico y la evolución clínica de las lesiones, se estableció la necesidad de tratamiento sistémico de la paciente, teniendo en cuenta la limitación antes la que nos encontrábamos por la edad. Se comenta con la paciente y familiares optar por un manejo conservador vs. inicio de Azacitidina, decantándose en principio por probar la segunda opción y valorar, según evolución y tolerancia, añadir Venetoclax.

Acude al servicio de urgencias por cuadro de 24 horas de evolución de malestar general y empeoramiento del estado basal (deterioro cognitivo) tras la 2ª dosis de quimioterapia con Azacitidina y se detecta una neumonía basal derecha. La paciente presenta un deterioro clínico rápidamente progresivo, por lo que se priorizan las medidas de confort y fallece 5 días después.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico del SM es complejo y se basa principalmente en la histopatología, la inmunohistoquímica y la imagen. Sin embargo, como queda reflejado en este caso, se debe realizar un análisis molecular y citogenético



del tejido con SM, especialmente en casos de SM solitario, para refinar el diagnóstico y, por lo tanto, asignar un pronóstico que oriente las decisiones terapéuticas. De ser posible, se deben emplear las terapias sistémicas utilizadas en la inducción de la remisión de la LMA, incluso en casos de SM aislado. El tipo de terapia de consolidación no están bien establecido, por lo que se deben considerar las terapias sistémicas, la radioterapia o el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-TPH).

Por otro lado, las nuevas clasificaciones de 2022, otorgan a la presencia de clonalidad una mayor importancia, por lo que, en estos casos, los criterios para diagnosticar la LMMC ahora requieren un nivel inferior de monocitosis absoluta,  $\geq 0,5 \times 10^9 /L$ ; sin embargo, los monocitos deben seguir constituyendo  $\geq 10\%$  del recuento de leucocitos. Esto se debe a que la denominada LMMC “oligomonocítica” (casos con  $\geq 10\%$  de monocitos circulantes pero un recuento absoluto de monocitos de  $0,5$  a  $<1,0 \times 10^9 /L$ ) y la LMMC tradicional (monocitos absolutos  $\geq 1,0 \times 10^9 /L$ ) comparten un perfil genético similar y deben considerarse una sola enfermedad<sup>4,5</sup>.

Tal y como está descrito en la literatura, la mutación *NPM1* se observa en un subconjunto poco común de LMMC (3%-5%), donde parece relacionarse con un curso clínico particularmente agresivo, con progresión rápida a leucemia aguda mieloblástica<sup>6</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1 Johnson RC, Kim J, Natkunam Y, Sundram U, Freud AG, Gammon B. Myeloid Cell Nuclear Differentiation Antigen (MNDA) Expression Distinguishes Extramedullary Presentations of Myeloid Leukemia From Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2016 Apr; 40(4):502-9.

2 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* 36, 1703–1719 (2022).

3 Daniel A. Arber, et al.; International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140 (11): 1200–1228.

4 Calvo X, Garcia-Gisbert N, Parraga I, et al. Oligomonocytic and overt chronic myelomonocytic leukemia show similar clinical, genomic, and immunophenotypic features. *Blood Adv.* 2020;4(20):5285-5296.

5 Geyer JT, Tam W, Liu YC, et al. Oligomonocytic chronic myelomonocytic leukemia (chronic myelomonocytic leukemia without absolute monocytosis) displays a similar clinicopathologic and mutational profile to classical chronic myelomonocytic leukemia. *Mod Pathol.* 2017;30(9):1213-1222.

6 Vallapureddy R, Lasho TL, Hoversten K, et al. Nucleophosmin 1 (NPM1) mutations in chronic myelomonocytic leukemia and their prognostic relevance. *Am J Hematol.* 2017; 92(10):E614-E618

## CASO 4: LAS OTRAS TROMBOCITOPENIAS. DESCRIPCIÓN DE UN CASO

Drs. Inés Viviente Orea, Rafael Forés Cachón, Jose Antonio García Vela y Lucía Perez Lamas.  
Servicio de Hematología  
Hospital U. Puerta de Hierro, Majadahonda. Madrid

Varón de 36 años, sin antecedentes personales relevantes, derivado a urgencias en 2014 por hallazgo analítico de trombocitopenia grave. Clínicamente asintomático, sin datos de sangrado y exploración física anodina. Se realizan las siguientes pruebas complementarias:

*Hemograma:* Trombocitopenia grave ( $18 \times 10^9/L$ ), resto de cifras hemoperiféricas en rango. Trombocitopenia confirmada en frotis de SP.

*Bioquímica y coagulación:* estudio normal. *Serologías virales (VHB, VHC, VIH):* negativas.

*Perfil de autoinmunidad:* negativo.

*Ecografía abdominal:* sin alteraciones.

Siendo la sospecha inicial de trombocitopenia inmune, se inicia tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas, al cual el paciente presenta refractariedad por lo que se procede a ampliar el estudio realizando aspirado de médula ósea con diagnóstico de “Síndrome Mielodisplásico cursando con citopenias de serie megacariocítica displásica sin alteraciones en cariotipo”.

Destacan presencia de megacariocitos de pequeño tamaño, con núcleo hipoblobulado y excéntrico. Resto de series sin displasia. 5% de blastos.

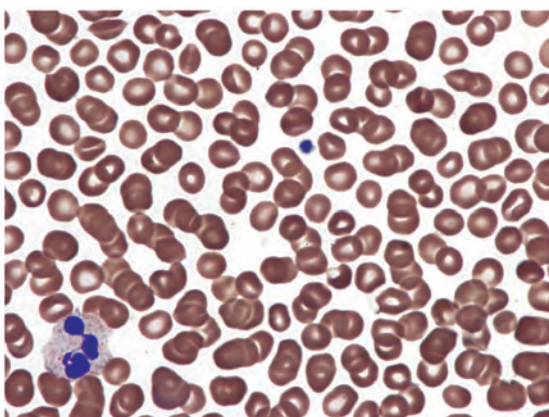
*Cariotipo:* 46 XY, *FISH:* sin alteraciones

*Inmunofenotipo:* Células CD34+ se encuentran aumentadas (5.5% de la celularidad total), sin datos fenotípicos aberrantes.

*Estudio HPN:* Negativo

Se decide actitud expectante, iniciando seguimiento desde 2014 hasta 2019 en este centro, manteniendo cifras plaquetarias estables menores a  $20 \times 10^9/L$ , sin datos de sangrado.

En 2019 se decide ampliar estudio realizando estudio molecular NGS con hallazgo de mutación dominante del gen ANKRD26 compatible con trombopatía hereditaria, con nuevo diagnóstico de Trombocitopatía familiar asociada a mutación dominante del gen ANKRD26.



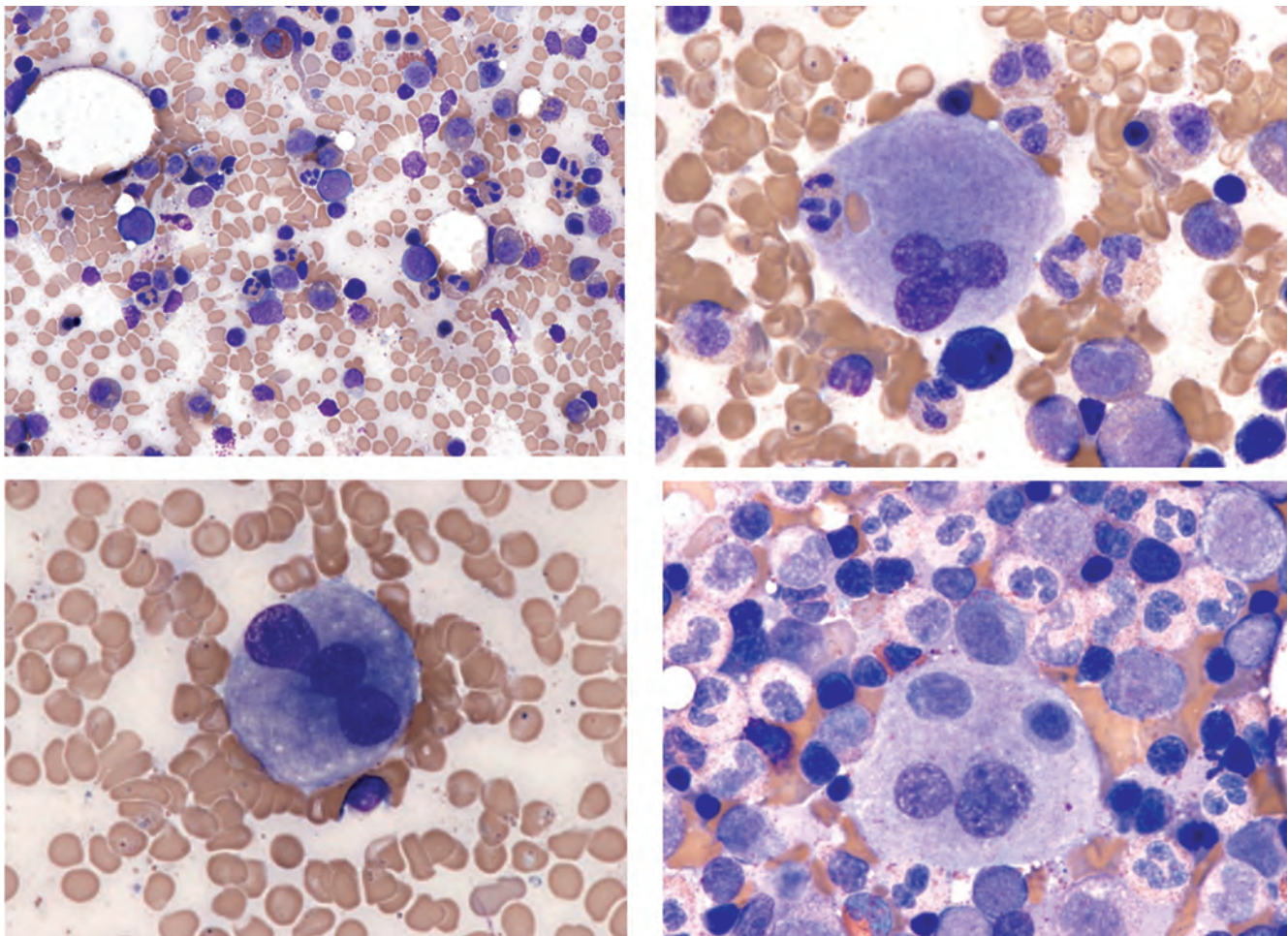
En este contexto, el paciente inicia seguimiento en nuestro centro, ante estos hallazgos se solicita de nuevo el estudio citomorfológico:

*Frotis de sangre periférica (figura 1):* Serie roja sin alteraciones. Serie granulocítica sin alteraciones, no se observan rasgos displásicos ni células de hábito blástico. Serie linfocítica sin alteraciones. Trombocitopenia confirmada. No se observan agregados plaquetarios. No macrotrombocitosis.

Imagen 1: Sangre periférica (tinción de Wright modificada  $\times 1000$ ). Trombocitopenia confirmada

Hemograma: Leucocitos 6030/uL, N 3200/uL, Hb 18.3 g/dL, Htco 55%, Plaquetas 15.000/uL, VPM 11 (normal)

*Aspirado de médula ósea (figura 2):* Médula ósea discretamente hiper celular, polimorfa. Megacariocitos presentes en adecuada proporción. Evidente displasia megacariocítica, con formas hipoploides o hipolobuladas. Algunas multinucleadas sin conexión entre los núcleos. Fenómenos de emperipolesis de granulocitos. Buena representación de todas las series, sin alteraciones en la maduración. Destaca la presencia de un 6.5% de blastos, de mediano tamaño, con núcleo redondo y ocasionales nucléolos, elevada relación núcleo/citoplasma, sin granulación.



*Imagen 2: Aspirado de médula ósea (Wright modificado x200 y x1000): médula ósea hiper celular, evidente displasia megacariocítica. Buena representación de todas las series. Presencia de 6.5 % de blastos. Sin rasgos displásicos en serie granulocítica*

Ante este nuevo diagnóstico, se consideró la actitud expectante como la más adecuada, considerando el trasplante de progenitores hematopoyéticos como opción terapéutica en caso de progresión de enfermedad. Se realizaron estudios genéticos en familiares, siendo la mutación negativa en padres y hermano, por lo que se considera un caso “de novo” y positiva en su hijo (4 años, presenta trombocitopenia asociada)

El paciente ha permanecido desde 2019 clínicamente asintomático, continua sin tratamiento, sin datos de sangrado, con trombocitopenia grave mantenida.



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

La Trombocitopenia familiar asociada a mutación dominante del gen ANKRD26 es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, no sindrómica, muy poco frecuente en nuestro medio con muy pocos casos descritos (200 casos, 70 familias). Cursa con trombocitopenia (sin macrotrombocitosis, esto lo distingue de otras trombocitopenias hereditarias) y asocia predisposición a neoplasias mieloides (algunos estudios sugieren un aumento de hasta 10 – 20 veces la incidencia en población general, siendo esta entidad incluida por la OMS dentro de las neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal.)

Esta producida por un fallo de regulación por factores de transcripción RUNX1 y FLI1 que conduce a sobreexpresión de ANKRD26.

Debemos sospecharla ante pacientes con trombocitopenia habitualmente moderada, de larga evolución, con escasas/ausentes manifestaciones hemorrágicas, sin macrocitosis, que no responde a tratamiento inmunosupresor o con antecedentes familiares de trombocitopenia y presencia de hiperplasia megacariocítica y dismegacariocitopoyesis en aspirado de médula ósea. Para su diagnóstico es necesario estudio genético compatible.

Respecto a blastosis observada, revisando la literatura, destaca una serie de casos publicada en Ash 2024, en la cual se realizó un seguimiento de 8 pacientes con estudio citomorfológico anual de reevaluación que sugiere la presencia de blastosis mantenida como característica citomorfológica de esta enfermedad, y no necesariamente un dato de progresión, con presencia en un caso de hasta un 10% de blastos de manera mantenida.

Respecto al manejo y tratamiento de esta entidad, las guías no establecen una actitud concreta debido a la ausencia de datos, refieren en pacientes asintomáticos observación y vigilancia con revisión analítica. No se recomiendan estudios citomorfológicos con aspirado de médula anuales. Recomiendan trasfusión de plaquetas en caso de necesidad y plantear trasplante de progenitores hematopoyéticos como tratamiento en caso de progresión.

Finalmente, como conclusión, queremos recalcar la dificultad diagnóstica de esta entidad, posiblemente infra diagnosticada, y también la dificultad en su manejo clínico, derivadas de su escasa prevalencia, considerando necesario ampliar la sospecha clínica de la misma, a pesar de su rareza y ampliar así el diagnóstico diferencial en el estudio de la trombocitopenia y no permanecer en la dualidad de origen autoinmune versus síndrome mielodisplásico.

## BIBLIOGRAFÍA

1 Manual para el diagnóstico y atención clínica en la predisposición germinal a neoplasias hematológicas. 2024. SEHH

2 Weichert-Leahey Md N, Rowe Md Phd RG, Brundige Np K, Godley L, Phd JX, Michael W Drazer Mdphd CR. (2024) Expanding the Morphologic Spectrum of ANKRD26-Related Thrombocytopenia-2: A Case Series. Blood. 2024

3 Noris P, Perrotta S, Seri M, Pecci A, Gnan C, Loffredo G.(2011)Mutations in ANKRD26 are responsible for a frequent form of inherited thrombocytopenia: analysis of 78 patients from 21 families. Blood. 2011;117(24):6673–80. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-02-336537>



## DEL LINFOMA FOLICULAR AL LINFOMA DEL MANTO: ¿ALGO ESTÁ CAMBIANDO?

### TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR EN RECAÍDA Y PRÓXIMOS CAMBIOS

*Dra. Pilar Gómez Prieto  
Servicio de Hematología  
Hospital U. La Paz. Madrid*

El linfoma folicular (LF) es el segundo tipo de linfoma no Hodgkin más frecuente con una incidencia de entre 2 y 4 pacientes por cada 100000 habitantes al año. A pesar de los avances en el tratamiento que han tenido lugar en los últimos años es una enfermedad que actualmente continúa siendo incurable con un curso clínico de remisiones y recaídas continuas. Tiene un comportamiento clínico muy heterogéneo con algunos pacientes presentando una enfermedad indolente y permaneciendo asintomáticos durante años hasta otros que tienen un comportamiento mucho más agresivo en los que el linfoma será la causa más probable de fallecimiento.

El pronóstico en general es bueno con un 77% y un 80% de supervivencia global (SG) a 10 años en series en Estados Unidos y Francia (1).

El tratamiento de primera línea está bien definido, con la mayoría de los pacientes obteniendo una respuesta sostenida con el tratamiento con inmunoterapia.

Una vez que el paciente recae debemos tener en cuenta diferentes factores como la edad, comorbilidad, estado funcional basal, la necesidad de tratamiento (criterios de carga tumoral) y la diseminación (localizado vs diseminado). También hay que valorar el tratamiento previo recibido, la duración de la respuesta y el número de líneas previas. Siempre hay que considerar en cada recaída la posibilidad de transformación histológica, por lo que siempre que sea posible es recomendable tomar una nueva biopsia. La tomografía por emisión de positrones (PET) nos puede ayudar a dirigir esta biopsia.

La duración de la respuesta es un elemento clave y aproximadamente un 20% de los pacientes van a recaer en los primeros 24 meses desde el diagnóstico (POD24) lo que va a suponer una disminución de la supervivencia con respecto al resto de los pacientes (SG a 2 y 5 años del 68% y 50% frente a 97% y 90% (2). Sin embargo, ahora también sabemos que dentro de los pacientes POD 24 hay pacientes sin factores de riesgo (FLIPI bajo/intermedio y no transformados) que se comportan igual que el resto (3).

Así mismo, la transformación a un linfoma de alto grado, normalmente un linfoma B difuso de célula grande confiere un peor pronóstico y menor supervivencia.

### TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

En los pacientes asintomáticos, con baja carga tumoral (según criterios GELF y BLNI) y con histología confirmada de LF es aceptable adoptar una actitud de “esperar y ver” realizando un seguimiento estrecho. En los pacientes con criterios de tratamiento se suelen emplear tratamientos de inmunoterapia que no se han empleado en primera línea como rituximab bendamustina (SLPm de alrededor de 2 años) u obinutuzumab bendamustina en los pacientes refractarios a rituximab según el ensayo clínico (EC) Gadolin (esta última combinación sin precio reembolso en España).

Otra de las opciones disponibles es rituximab lenalidomida. El ensayo clínico fase III Augment comparó Rituximab frente a rituximab lenalidomida en pacientes no refractarios a rituximab, obteniendo la combinación una

mejoría significativa de la SLPm con un seguimiento medio de 28,3 meses, de 27,6 meses frente a 14,3 meses, sin mostrar diferencias en la SG (4). La tasa de RG fue del 80% en R2 frente al 59% de R, y la de RC del 35% frente al 20%. Un subanálisis de este estudio no demostró una diferencia sustancial en los resultados en los pacientes que fueron POD24.

También se ha combinado lenalidomida con obinutuzumab en el EC fase II GALEN obteniéndose con un seguimiento medio de 2,6 años una SLP del 65% y SG del 87%. La tasa de SG fue del 79% y las RC del 38% (5).

En los pacientes POD24 la inmunoterapia intensiva seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en los pacientes quimiosensibles es la principal alternativa terapéutica en los pacientes jóvenes, aunque cada vez se emplea menos debido a las opciones disponibles actualmente en las líneas sucesivas.

## TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA Y SUCESIVAS

### Anticuerpos biespecíficos

Los anticuerpos biespecíficos se unen simultáneamente a la célula tumoral y los linfocitos T a través de CD3, redirigiendo a estos a eliminar la célula tumoral.

Mosunetuzumab es el único anticuerpo biespecífico (anti CD20 y CD3) que tiene aprobación por la AEMPS para LF en recaída/refractario tras 2 o más líneas de tratamiento, basándose en los resultados del EC GO29781. Se administra en ciclos de 21 días con una escalada de dosis en el ciclo 1. Los pacientes que alcanzaban RC recibían 8 ciclos y los que alcanzaban RP continuaban hasta 17 (6). En los 90 pacientes incluidos en el EC las RG fueron del 80% con unas RC del 60%. La mediana de duración de la respuesta (mDR) fue de 22,81 meses. La mSLP fue de 17,9 meses. Como efectos adversos (EA) el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) tuvo lugar en el 44% de los pacientes siendo la mayoría grado 1/2. El análisis por subgrupos mostró en los pacientes POD24 unas tasas de RG del 80,9% y de RC del 59,6%. La seguridad y eficacia de Mosunetuzumab en combinación con lenalidomida comparado con R2 se está evaluando en el EC fase III Celestimo. Otros anticuerpos monoclonales que han publicado resultados en LF con estudios fase II son Epcoritamab (EC EPCORE NHL 1) y odronextamab (EC ELM-2).

### Terapia CAR-T

El único producto de terapia CAR-T autorizado actualmente en España es Axicabtagene Ciloleuceel (Axicel) después de 3 o más líneas de tratamiento en pacientes POD24. El EC ZUMA 5 evaluó la eficacia de axicel en pacientes con LF R/R que habían recibido al menos 2 líneas de tratamiento previas (7). Con una mediana de seguimiento de 17,5 meses se consiguieron tasas de RG del 92% con RC del 74%. En un seguimiento posterior de 41,7 meses de media, la SLPm fue de 40,2 meses y la mDR de 38,6 meses. Los resultados se constataron en todos los subgrupos, también en los pacientes POD24. La tasa de SLC fue del 78%, con la mayoría de los casos siendo grado 1 ó 2, y un 6% grado 3 o superior. Los EA neurológicos tuvieron lugar en un 56% de los pacientes, siendo un 15% grado 3 o superior. Recientemente se han presentado los resultados tras 5 años de seguimiento y axicel continúa mostrando respuestas duraderas y supervivencia a largo plazo, lo que puede constituir una terapia curativa a largo plazo en algunos pacientes si se siguen manteniendo los datos. Otros productos que han publicado resultados en LF son tisagenlecleuceel (EC ELARA) y lisocabtagene maraleuceel (EC TRANSCEND)

### Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Aunque el papel del trasplante, tanto autólogo como alogénico, ha sido evaluado en diversos estudios a lo largo de los años, cada vez resulta más controvertido sobre todo por el auge de la terapia CAR-T y de los anticuerpos biespecíficos. El trasplante autólogo puede ser considerado como consolidación después de tratamiento



intensivo a partir de segunda línea en pacientes con LF POD24. Sin embargo, su efecto curativo es incierto.

Por el contrario, el trasplante alogénico es una opción potencialmente curativa, aunque su uso está limitado por la mortalidad relacionada con el procedimiento. Se considera como terapia de consolidación en pacientes que han recibido múltiples líneas de tratamiento, como por ejemplo tras recaída/progresión tras terapia con células CAR-T.

## NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

### Tazemetostat

Es un inhibidor oral de EZH2, que es un regulador epigenético de la expresión de genes. También promueve la formación del centro germinal. Cuando está mutado, las células tienden a quedarse en el centro germinal y no hay diferenciación. Fue evaluado en un EC fase II en pacientes con LF R/R (8). Los pacientes recibían tazemetostat 800 mg 2 veces al día hasta progresión o toxicidad inaceptable. La tasa de RG fue del 69% en pacientes con EZH2 mutado y del 35% en pacientes que no presentan la mutación, con una RG del 13% y del 4% respectivamente. La SLPm en pacientes mutados fue de 13,8 meses y de 11,1 meses en los no mutados. Es un fármaco generalmente bien tolerado. Los EA grado 3 o superior más frecuentes fueron trombopenia, neutropenia y anemia. Está aprobado por FDA en base a este estudio en pacientes con 2 o más líneas de tratamiento en pacientes mutados y en los no mutados si no hay otras alternativas terapéuticas. Tazemetostat se está evaluando en combinación con R2 en el EC SYMPHONY1.

### Inhibidores de la tirosin quinasa de Bruton (iBTK)

Los iBTK han presentado resultados modestos en monoterapia en LF. Zanubrutinib se ha estudiado en combinación de obinutuzumab en el EC fase II Rosewood comparado con obinutuzumab en monoterapia en pacientes con LF que han recibido 2 o más líneas (9). Con una mediana de seguimiento de 20,2 meses la combinación demostró una tasa de RG considerablemente superior (69% vs 46%) y también de RC (39% vs 19%). La mediana de SLP fue de 28 meses en la combinación y de 10,4 meses en obinu en monoterapia. La combinación fue bien tolerada, sin observarse toxicidades inesperadas. En base a este EC se ha aprobado por FDA y EMA obinutuzumab zanubrutinib en pacientes con LF que han recibido 2 o más líneas de tratamiento. El EC MAHOGANY está evaluando la combinación de obinu zanubrutinib vs R2.

### Anticuerpos monoclonales

Tafasitamab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al antígeno de superficie CD19. Se ha presentado recientemente en ASH 2024 los resultados del EC fase III inMIND en pacientes con LF que han recibido al menos una línea de tratamiento previa y que compara tafasitamab R2 vs R2. Todos los pacientes se trataron con 12 ciclos de R2, pero fueron randomizados a recibir placebo vs tafasitamab 12 mg/kg iv durante 12 ciclos. El 45% de la población del estudio había recibido 2 o más líneas de tratamiento, y un tercio de los pacientes eran POD24. Con una mediana de seguimiento de 14,1 meses se evidenció una mejoría significativa de la SLPm que fue de 22,4 meses en la rama de tafasitamab frente a 13,9 meses en la que no lo llevaba. Los datos de SG aún son inmaduros, pero hay una tendencia a la mejoría en la rama de tafasitamab. El perfil de seguridad entre las dos ramas fue comparable. Este estudio es el primero en validar la combinación de un anticuerpo anti CD20 con un anti CD19 en el tratamiento del LF.

### Anticuerpos conjugados

Loncastuximab tesirina es un anticuerpo monoclonal conjugado anti CD19. En el último ASH se presentaron

los datos de un EC fase 2 de loncastuximab en combinación con rituximab. Se incluyeron 39 pacientes con LF R/R con 1 o más líneas de tratamiento previo. El número medio de tratamiento previos fue de 1 (rango entre 1 y 6). El 51,5% de los pacientes eran POD24 y el 92% cumplía criterios de alta carga tumoral. La tasa de RG fue del 97,1% y de RC 68,6%. Con una mediana de seguimiento de 15,6 meses la SLP fue del 94,2% y la SG del 93,3%. Estos resultados se mantuvieron en los pacientes de alto riesgo. Los efectos adversos más frecuentes fueron neutropenia, anemia, trombopenia y aumento de transaminasas y grado 3-4 neutropenia y edema. Por lo tanto, el estudio sugiere que esta combinación es muy prometedora en pacientes con LF en segunda línea y posterior. Se ha ampliado una cohorte multicentro que se encuentra actualmente en estudio.

### Nuevo anticuerpos biespecíficos

En ASH 2024 se han presentado los datos de un nuevo anticuerpo biespecífico (AZD0486) anti CD19 y CD3 en un EC fase 1, mostrando actividad en pacientes con LF que han progresado tras 2 o más líneas de tratamiento, con una tasa de RG del 95% y de RC del 85%. La mayoría de los EA fueron 1 o 2.

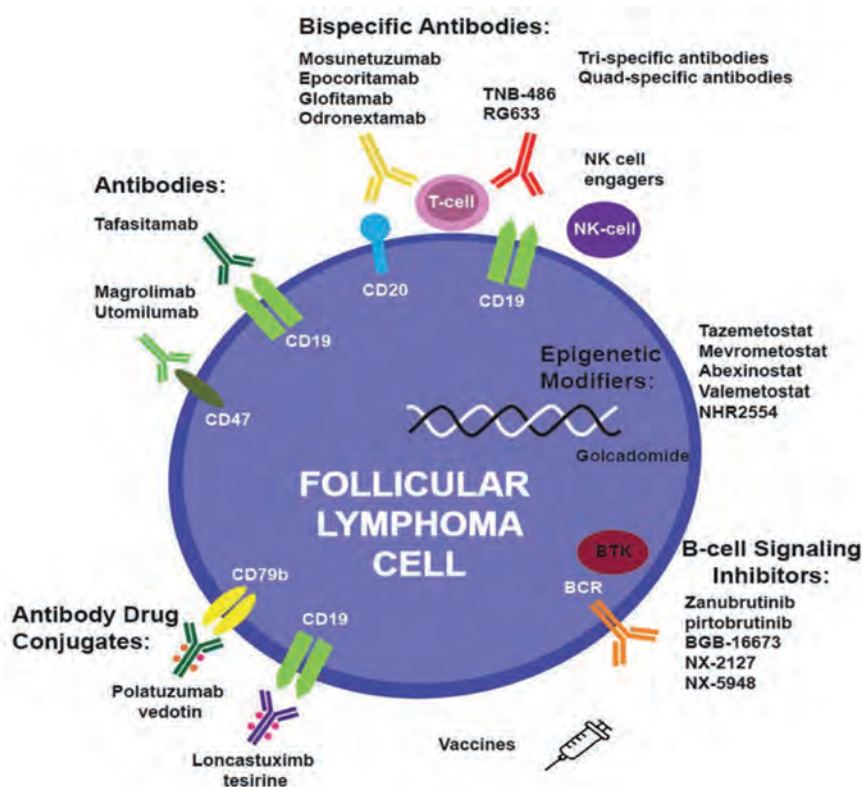
### CONCLUSIONES

El panorama terapéutico del LF está viviendo una revolución en los últimos años, sobre todo con la llegada de los anticuerpos biespecíficos y la terapia con células CART. Estas terapias han demostrado unos resultados sin precedentes, con unas altas tasas de respuesta y de duración de estas, también en pacientes de altos riesgo como POD24.

Se posicionan en tercera (Mosunetuzumab) y cuarta (axicel) línea, respectivamente en nuestro país.

Otras terapias con nuevas dianas terapéuticas como BTK y EZH2, así como nuevos anticuerpos monoclonales, tanto en monoterapia como en diferentes combinaciones están mostrando también resultados muy prometedores. Tanto los anticuerpos monoclonales como la terapia CART y las nuevas terapias dirigidas se están estudiando en líneas anteriores para tratar de mejorar los resultados y de establecer la secuencia óptima de estos tratamientos.

Sin embargo, a pesar de estos avances, el LF continúa siendo una enfermedad incurable para la mayoría de los pacientes, por lo que es necesario continuar con la investigación a través de los ensayos.



Mulvey E. et al. The future of follicular lymphoma management: strategies on the horizon. *Blood*. 2025.



## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Sarkozy C et al. Cause of death in follicular lymphoma in the first decade of the rituximab era: a pooled analysis of French and US cohorts. *J Clin Oncol.* 2019;37(2):144.
- 2 Cassulo C et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxo- rubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(23):2516.
- 3 Muntañola A. et al. Early progression in follicular lymphoma in the absence of histological transformation or high-risk Follicular Lymphoma International Prognostic Index still has a favourable outcome. *Br J Haematol.* 2023; 200(3): 306-314.
- 4 Leonard JP. et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019; 37 (14): 1188-1199.
- 5 Morschhauser F. et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory FL B cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single arm, phase 2 study. *The Lancet Haematology.* 2019; 6(8): E429-437.
- 6 Budde LE. et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncol.* 2022; 23 (8): P1055-1065.
- 7 Neelapu SS. Et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood.* 2024; 143 (6): 496-506.
- 8 Morschhauser F. et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2020. 21 (11); P1433-1442.
- 9 Zinzani PL et al. ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2023. 41 (33); 5107-5116.



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

## NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DEL MANTO

Dr. Fernando Martín Moro  
Servicio de Hematología  
Hospital U. Ramón y Cajal. Madrid

### INTRODUCCIÓN

El linfoma de células del manto (LCM) es una entidad poco frecuente (supone en torno al 5% de los linfomas B en nuestro medio), más habitual en varones y con una mediana de edad al diagnóstico de 65-70 años (1). Si bien su presentación clínica es heterogénea, la mayor parte de los casos suelen diagnosticarse en estadios avanzados de la enfermedad (Ann Arbor III-IV), con adenopatías, esplenomegalia y afectación extranodal, incluyendo la médula ósea y el tubo digestivo entre las localizaciones extraganglionares más frecuentes (1,2). Una minoría de los pacientes (<15-20%) se presentan de forma asintomática o son diagnosticados de variables indolentes de la enfermedad (primario gastrointestinal o leucémico no nodal)(3); en estos casos se ha visto que el seguimiento expectante no impacta negativamente en la supervivencia, por lo que el inicio del tratamiento se puede demorar hasta la aparición de sintomatología derivada de la enfermedad, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la primera línea que oscila en las distintas series entre 4-35 meses (1,2).

La evaluación pronóstica de los pacientes con LCM se ha realizado clásicamente mediante el índice pronóstico MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*), que incluye cuatro variables: edad, ECOG, cifra de leucocitos y cifra de LDH. La adición del Ki67 a este score permite una mejor estratificación del riesgo en pacientes con LCM (1). Sin embargo, el factor pronóstico más relevante descrito a día de hoy es el estado mutacional para el gen *TP53*. Los pacientes con linfoma del manto y mutación de *TP53* presentan un pronóstico adverso independiente de otros factores de mal pronóstico como la presencia de variante blastoide/pleomórfica, el MIPI de alto riesgo u otros factores biológicos como la mutación de *NOTCH1*, la mutación de *CDKN2A* o la del(17p) (3). A su vez, los casos con mutación de *TP53* presentan con mayor frecuencia Ki67 elevado >30%, morfología blastoide/pleomórfica, MIPI de alto riesgo, menor respuesta al tratamiento y mayores tasas de enfermedad medible residual positiva. Por todo ello es recomendable el estudio mutacional de *TP53* previo a cada línea de tratamiento del LCM, por su significado pronóstico y posibles implicaciones terapéuticas en el futuro.

### TRATAMIENTO DEL LINFOMA DEL MANTO EN PRIMERA LÍNEA

La práctica totalidad de los pacientes con LCM van a recibir tratamiento de primera línea, y en la mayoría de ellos éste se deberá iniciar tras el diagnóstico de la enfermedad. Si bien resulta fundamental llevar a cabo una valoración integral de todo paciente con linfoma previo al inicio de tratamiento (situación funcional, comorbilidades, medicación concomitante, apoyo familiar, valoración geriátrica en mayores, etc.), esta evaluación cobra más importancia si cabe en los pacientes con LCM, ya que el abordaje terapéutico de primera línea varía en función de si el paciente es candidato o no a tratamiento intensivo.

**Pacientes candidatos a terapia intensiva:** el tratamiento de inducción más extendido a día de hoy en España se basa en una combinación de anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) junto con quimioterapia intensiva incluyendo citarabina, como el esquema R-CHOP/R-DHAP alternante (probablemente el más extendido en nuestro medio, valorando el cambio del esquema R-DHAP por R-DHAOx para reducir la toxicidad renal por platinos) o el esquema



R-BAC. La consolidación de la respuesta con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH) prolonga la supervivencia de los pacientes, así como el mantenimiento con rituximab (cada 2 meses durante 3 años), que supone un beneficio no solo en la supervivencia libre de progresión (SLP) sino también de la supervivencia global (SG) respecto de la observación (1). Varios estudios han incluido inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK) al tratamiento de primera línea de pacientes con LCM candidatos a terapia intensiva. El más relevante hasta el momento es el estudio TRIANGLE [4], un ensayo clínico fase III que incluyó 870 pacientes con edad  $\leq 65$  años randomizados 1:1:1 a tres ramas: R-CHOP/R-DHAP seguido de auto-TPH (control), R-CHOP-ibrutinib/R-DHAP seguido de auto-TPH y mantenimiento con ibrutinib (añade iBTK y mantiene auto-TPH), y R-CHOP-ibrutinib/R-DHAP seguido de mantenimiento con ibrutinib (añade iBTK y elimina auto-TPH). En las tres ramas se permitía el mantenimiento con rituximab, que fue administrado en el 55-60% de los pacientes en cada una de ellas. Las ramas experimentales (con ibrutinib) mostraron beneficio en términos de SLP (81-82% a 4 años) respecto de la rama control (70% a 4 años). Así mismo, en la última actualización de datos del estudio [5], se constató la mayor SG de las ramas experimentales (88-90% a 4 años) respecto de la rama control (81% a 4 años), con diferencias significativas: rama de ibrutinib sin auto-TPH respecto de la rama control HR 0.57 ( $P=0.002$ ) y rama de ibrutinib con auto-TPH respecto de la rama control HR 0.59 ( $P=0.004$ ). La rama experimental con ibrutinib y auto-TPH fue la que presentó un peor perfil de seguridad, destacando una toxicidad hematológica grado  $\geq 3$  en el 54% de los pacientes e infecciones grado  $\geq 3$  en el 34%. No se han encontrado hasta el momento diferencias en eficacia entre las dos ramas experimentales, si bien los pacientes de alto riesgo biológico (Ki67  $\geq 50\%$ , morfología blastoide o sobreexpresión de p53  $>50\%$ ) tratados dentro de la rama de ibrutinib y auto-TPH presentaron una tendencia a mayor supervivencia respecto de aquellos incluidos en la rama de ibrutinib sin auto-TPH. De este estudio se concluye que la adición de ibrutinib a la quimioinmunoterapia en primera línea del LCM en pacientes candidatos a terapia intensiva mejora la supervivencia, pudiendo además eliminar el auto-TPH de consolidación en la mayoría de los pacientes. Acalabrutinib, un iBTK covalente de segunda generación, también se encuentra en investigación con quimioinmunoterapia en la primera línea del LCM en ensayos como RECTANGLE y WAMM.

**Pacientes no candidatos a terapia intensiva:** la inducción con quimioinmunoterapia es el tratamiento de elección a día de hoy en muchos pacientes no candidatos a terapia intensiva, siendo el esquema bendamustina-rituximab uno de los más empleados en España por su beneficio en SLP respecto de R-CHOP/R-CVP. Los esquemas que incluyen fármacos como bortezomib (VR-CAP) o citarabina a dosis reducidas (R-BAC) ofrecen mejores resultados a costa de una mayor toxicidad. En pacientes tratados con R-CHOP se mantiene el beneficio del mantenimiento con rituximab (cada 2 meses durante 2 años) en cuanto a supervivencia, mientras que este beneficio no está claro en aquellos que reciben bendamustina-rituximab y alcanzan remisión completa (RC). Dos estudios evaluaron la adición de iBTK covalente al esquema bendamustina-rituximab en primera línea para LCM con edad  $\geq 65$  años: ensayo SHINE (ibrutinib) (6) y ensayo ECHO (acalabrutinib) (7); estos estudios incluyeron un total de 523 y 598 pacientes, respectivamente. Ambos estudios presentan un diseño similar: son ensayos fase III, randomizados 1:1 a recibir bendamustina-rituximab con iBTK covalente vs placebo, con SLP como objetivo primario y con posibilidad de *cross-over*. Ambos estudios resultaron positivos en cuanto al cumplimiento del objetivo primario, resultando la adición del iBTK en un beneficio en SLP respecto de la rama control: rama experimental ensayo SHINE HR 0.75 (IC 95% 0.59-0.96) y rama experimental ensayo ECHO HR 0.73 (IC 95% 0.57-0.94). No se encontraron diferencias en SG entre ambas ramas en ninguno de los dos estudios, si bien los pacientes tratados con bendamustina-rituximab-acalabrutinib en el ensayo ECHO presentaron una tendencia a mejor SG respecto de la rama experimental tras censurar los fallecimientos por Covid-19. Otro estudio fase II/III randomizado 1:1 comparó ibrutinib-rituximab vs quimioinmunoterapia (bendamustina-rituximab 73% y R-CHOP

27%), mostrando ventaja en SLP/SG de la rama experimental respecto de R-CHOP, no así de ibrutinib-rituximab respecto de bendamustina-rituximab.

Existen varios estudios que evalúan esquemas libres de quimioterapia en la primera línea del LCM. Uno de ellos combina venetoclax, ibrutinib, prednisona, obinutuzumab y lenalidomida (esquema ViPOR: N=20, aberraciones de *TP53* en el 20%, Ki67  $\geq$ 30% en el 32% y variante blastoide/pleomórfica en el 30%) como tratamiento finito, mostrando una tasa de RC del 100%. Otro ejemplo de esquema *chemo-free* es la combinación de zanubrutinib, obinutuzumab y venetoclax (esquema BOVen: N=25, todos ellos con mutación de *TP53*), con lo que se alcanzan respuestas globales del 95% (RC 88%).

## TRATAMIENTO DEL LINFOMA DEL MANTO RECAÍDO/REFRACTARIO

El tratamiento del LCM en situación de recaída/refractariedad (R/R) varía en función de las líneas previas recibidas.

**Primera recaída:** ibrutinib está aprobado en España en LCM R/R, habiendo sido evaluado en tres ensayos clínicos (estudios PCYC-1104, SPARK y RAY) en un global de 370 pacientes, con una mediana de edad de 68 años y un seguimiento de casi 10 años (8). El 27% de los pacientes había recibido 1 línea previa para el LCM y el 44%  $\geq$ 3 líneas. Los pacientes tratados con ibrutinib en primera línea (N=99) presentan mejores resultados (respuestas globales 78%, RC 37% y duración de la respuesta 36 meses) respecto de aquellos casos que reciben esta terapia en segunda o sucesivas recaídas (N=271). Respuestas globales 67%, RC 24% y duración de la respuesta 17 meses). Estos resultados de los ensayos pivotaes se ratificaron en vida real en nuestro medio (estudio IBRORS-MCL, N=66) con respuestas globales del 64% (RC 38%) y mediana de SG del 32%. No se ha observado beneficio de la adición de rituximab a ibrutinib en este contexto. Pirtobrutinib, un iBTK no covalente (inhibición altamente selectiva de BTK, ya que lleva a cabo una unión reversible), sería una opción a tener en cuenta en LCM R/R en tratamiento con ibrutinib y con intolerancia o toxicidad relevante secundaria a esta terapia. Datos del ensayo BRUIN en 21 pacientes con LCM R/R intolerantes a iBTK covalente en los que se realizó cambio de la terapia a pirtobrutinib presentaron un mejor perfil de seguridad (ningún paciente discontinuó pirtobrutinib por el mismo evento adverso que llevó a la discontinuación del iBTK covalente) manteniendo la eficacia del tratamiento.

**Segunda y sucesivas recaídas:** brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) es un CAR-T anti-CD19 aprobado en España para LCM R/R tras al menos 2 líneas de tratamiento sistémico, incluido un iBTK, a raíz de los resultados del ensayo ZUMA-2 (9). Este estudio fase II incluyó 68 pacientes con una mediana de edad de 65 años, una mediana de líneas previas de 3 ( $\geq$ 3 líneas 81%), variante blastoide 31%, Ki67 alto 82% y mutación de *TP53* 17%. La tasa global de respuesta fue del 93% (RC 67%), con una mediana de SG de 46,4 meses. Es importante tener en cuenta la toxicidad asociada a esta terapia, destacando la alta tasa de eventos adversos de especial interés grado 3 o superior: citopenias 94%, infecciones 32% (dos casos grado 5), complicaciones neurológicas 31% y síndrome de liberación de citoquinas 15%. La terapia CAR-T debe ser una prioridad especialmente en los casos de alto riesgo biológico (p.e. *TP53* mutado). En pacientes no candidatos a terapia CAR-T (individualizar en cada caso según situación funcional, comorbilidades, enfermedad rápidamente progresiva o no, etc.) se debe valorar pirtobrutinib como alternativa terapéutica, aprobado en LCM R/R que hayan sido tratados previamente con un iBTK. Pirtobrutinib fue evaluado en el ensayo BRUIN (10), que incluyó 90 pacientes con LCM previamente expuestos a iBTK covalente (82% en situación de enfermedad progresiva), con una mediana de líneas previas de 3 (rango 1-8). La tasa de respuesta global en estos pacientes fue del 58% (RC 20%), con una mediana de dura-



ción de la respuesta de 22 meses. El TPH alogénico, cada vez más en desuso en pacientes con LCM, podría valorarse en R/R tras terapia CAR-T en pacientes que alcanzan remisión de la enfermedad con quimioinmunoterapia u otras terapias de rescate.

## CONCLUSIONES

A pesar de las mejoras en el tratamiento de la enfermedad en los últimos años, el LCM sigue siendo una neoplasia incurable a día de hoy en la mayoría de los pacientes, caracterizada por recidivas sucesivas. La adición de nuevas terapias tanto a la primera línea como en la R/R es previsible que traiga consigo respuestas más profundas y duraderas con un mejor perfil de toxicidad, reduciendo el uso de la quimioinmunoterapia y del TPH. El futuro del tratamiento del LCM podría basarse en factores propios del paciente y de la biología del linfoma, así como en la respuesta a la terapia (enfermedad medible residual), con el objetivo de llevar a cabo una terapia individualizada en cada paciente.

En esta revisión se ha pretendido describir el panorama actual y el futuro más próximo en el abordaje terapéutico del LCM en nuestro medio. Además de lo descrito, actualmente disponemos de resultados con otras terapias dirigidas, bien en monoterapia o en combinación, como los anticuerpos biespecíficos (p.e. glofitamab) o los inhibidores de bcl-2 (p.e. venetoclax), que no han podido ser incluidos en esta revisión. En definitiva, se vislumbra un futuro prometedor en el tratamiento del LCM, con terapias adaptadas a cada perfil de paciente y de la enfermedad, empleando tratamientos más eficaces y, preferiblemente, menos tóxicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Caballero-Barrigón MD and Giné E [coord]. Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Linfoma de Células del Manto – Guía GELTAMO 2022. Ed GELTAMO. 2022. ISBN: 978-84-09-39560-6.
- 2 Abrisqueta P, Scott DW, Slack GW, Steidl C, Mottok A, Gascoyne RD, et al. Observation as the initial management strategy in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2489-2495. doi: 10.1093/annonc/mdx333.
- 3 Sander B, Campo E, Hsi ED. Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma and mantle cell lymphoma: from early lesions to transformation. *Virchows Arch.* 2023 Jan;482(1):131-145. doi: 10.1007/s00428-022-03460-y.
- 4 Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet.* 2024 May 25;403(10441):2293-2306. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00184-3.
- 5 Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Context of Ibrutinib-Containing First-Line Treatment in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 240. doi: 10.1182/blood-2024-200735.
- 6 Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, Trotman J, Zinzani PL, Belada D, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022 Jun 30;386(26):2482-2494. doi: 10.1056/NEJMoa2201817.
- 7 Wang ML, Mayer J, Belada D, Song Y, Jurczak W, Paludo J, Chu MP, et al. Acalabrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle cell lymphoma: results from the phase 3, double-blind, placebo-controlled ECHO trial. Abstract presented at: European Hematology Association 2024 Hybrid Congress; June 13-16, 2024; Madrid, Spain. Abstract LBA3439. Source: <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/4136515/michael.wang.acalabrutinib.plus.bendamustine.and.rituximab.in.untreated.mantle.html>
- 8 Dreyling M, Goy A, Hess G, Kahl BS, Hernández-Rivas JÁ, Schuier N, et al. Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up. *Hemasphere.* 2022 Apr 13;6(5):e712. doi: 10.1097/HS9.0000000000000712.



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

9 Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2020 Apr 2;382(14):1331-1342. doi: 10.1056/NEJMoa1914347.

10 Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, Eyre TA, Cheah CY, Ujjani CS, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2023 Aug 20;41(24):3988-3997. doi: 10.1200/JCO.23.00562.

# TROMBOSIS HEMOSTASIA

## ACTUALIZACIÓN DEL RIESGO TROMBÓTICO EN PACIENTES CON CÁNCER

*Dra. Cristina García Sanchez  
Servicio de Hematología y Hemoterapia  
Hospital U. Clínico San Carlos. Madrid*

La incidencia de trombosis asociada a cáncer (CAT, por sus siglas en inglés) ha aumentado en las últimas décadas, lo que ha llevado a un creciente interés en su estudio debido a sus posibles consecuencias significativas tanto a corto como a largo plazo (1).

En los últimos 10 a 15 años, se ha avanzado considerablemente en la comprensión de la patogénesis de la CAT; sin embargo, persiste una notable variabilidad entre este subgrupo de pacientes.

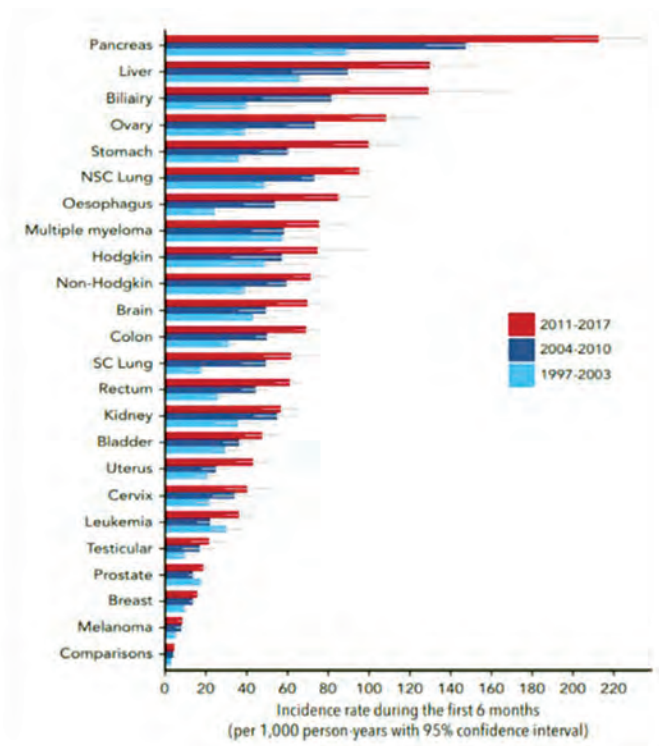
Las células tumorales son capaces de liberar diversas sustancias procoagulantes. El factor tisular (FT) ha sido identificado en múltiples estudios como un mecanismo clave en la formación de fibrina en el contexto del cáncer, actuando como un iniciador principal de la cascada de coagulación. Además, el FT puede ser liberado en forma de micropartículas (MP), que pueden diseminarse y provocar eventos trombóticos en otras localizaciones. Por otro lado, las células tumorales también producen citoquinas proinflamatorias que inducen un estado procoagulante a través de la adhesión y activación celular.

Esta actividad inflamatoria también promueve la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), que estimulan la agregación plaquetaria (2).

Se han identificado múltiples factores de riesgo asociados a la CAT, que pueden clasificarse en cuatro grupos: factores intrínsecos del paciente (sexo, etnia, nivel socioeconómico...), factores relacionados con la neoplasia (estadio, tipo e histología), factores asociados al tratamiento oncológico y biomarcadores. Entre los factores intrínsecos, la historia trombótica previa se destaca como uno de los más significativos, aumentando el riesgo de trombosis entre 6 y 7 veces.

En cuanto a los factores relacionados con la neoplasia, recientemente se han identificado anomalías moleculares que aumentan el riesgo trombótico, como los reordenamientos ALK (aumento del riesgo entre 2.2 y 5 veces), ROS1 (3-5 veces), JAK2 V617F en neoplasias hematológicas y KRAS (incremento de 2-6 veces). Estos oncogenes modulan y promueven una mayor expresión de procoagulantes, según diversos estudios (3).

Los factores de riesgo asociados con la terapia oncológica se han consolidado en los últimos años como los más relevantes dentro de la CAT. Desde etapas tempranas, se identificó el riesgo trombótico vinculado a la ra-



dioterapia, las cirugías oncológicas y a ciertos agentes quimioterápicos (como los platinos). Recientemente, se ha experimentado un desarrollo acelerado y robusto de nuevas terapias oncológicas altamente eficaces, destacándose entre ellas las terapias dirigidas y las basadas en inmunoterapia.

Los inhibidores de puntos de control inmunológicos (ICI, por sus siglas en inglés) se han establecido como una estrategia terapéutica fundamental en el tratamiento de diversas neoplasias. No obstante, con el incremento en su uso, ha emergido una relación significativa entre estos fármacos y la ocurrencia de eventos trombóticos, los cuales no fueron ampliamente reportados en los ensayos clínicos iniciales. De forma general, la incidencia de tromboembolia venosa (TEV) se sitúa alrededor del 5-8% en los primeros 6 meses de tratamiento, incrementándose al 10-15% durante el primer año (4).

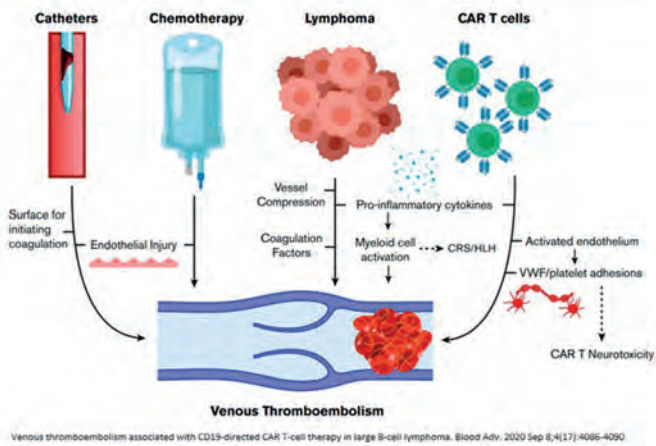
Asimismo, se ha evaluado la posible asociación entre las terapias basadas en fármacos antiangiogénicos y la aparición de trombosis, aunque los resultados obtenidos de distintos estudios han sido heterogéneos. Bevacizumab, el primer inhibidor aprobado de VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), ha sido relacionado con un incremento en la tasa de trombosis arterial, mientras que la asociación con trombosis venosa sigue siendo objeto de debate. Uno de los metaanálisis más amplios (Totzeck et al. 2017, N: 20,500) describe un riesgo relativo de ETV de 1.29 (95% Intervalo confianza(CI) 1.12-1.47). Aflibercept, otro antiVEGF-A, no se ha relacionado con un aumento de la tasa de ETV. Al igual que Ramucirumab, un anticuerpo anti-receptores 2 VEGF, que tampoco asocia riesgo trombótico en lo descrito.

Author, year	Anti-angiogenic therapy	Cancer type	N of patients	VTE RR (95% CI)
Scappaticci <i>et al.</i> , 2007 <sup>10</sup>	Bevacizumab	Lung, colorectal, breast	1,745	0.89 (0.66-1.20)
Nalluri <i>et al.</i> , 2008 <sup>9</sup>	Bevacizumab	Lung, colorectal, breast, renal, pancreatic	7,956	1.33 (1.13-1.56)
Hurwitz <i>et al.</i> , 2011 <sup>11</sup>	Bevacizumab	Lung, colorectal, breast, renal, pancreatic	6,055	0.91 (0.77-1.06)
Cortes <i>et al.</i> , 2012 <sup>25</sup>	Bevacizumab	Breast	3,784	1.02 (0.70-1.61)
Qi <i>et al.</i> , 2012 <sup>16</sup>	Vandetanib, pazopanib, sorafenib, sunitinib	Lung, colorectal, pancreatic, hepatic, breast, sarcoma	4,430	0.91 (0.62-1.35)
Zhou <i>et al.</i> , 2013 <sup>25</sup>	Bevacizumab	Ovarian	3,621	1.32 (0.99-1.75)
Li <i>et al.</i> , 2015 <sup>13</sup>	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	1,645	5.12 (0.89-26.61)*
Totzeck <i>et al.</i> , 2017 <sup>8</sup>	Bevacizumab	Lung, colorectal, breast, renal, ovarian, gastric	20,500	1.29 (1.13-1.48)
Wang <i>et al.</i> , 2018 <sup>91</sup>	Bevacizumab, sorafenib, nintedanib, pazopanib, aflibercept	Ovarian	8,721	1.08 (0.79-1.48)
Arnold <i>et al.</i> , 2018 <sup>15</sup>	Ramucirumab	Lung, colorectal, breast, gastric, hepatic	4,996	0.71 (0.5-1.1)
Kanukula <i>et al.</i> , 2019 <sup>14</sup>	Aflibercept	Metastatic colorectal cancer	3,262	1.00 (0.67-1.51)
Saerens <i>et al.</i> , 2021 <sup>12</sup>	Bevacizumab	Ovarian	6,119	1.32 (1.02-1.79)

Targeted anti-cancer agents and risk of venous thromboembolism: *Haematologica*, 2024 Dec 1;109(12):3868-3878

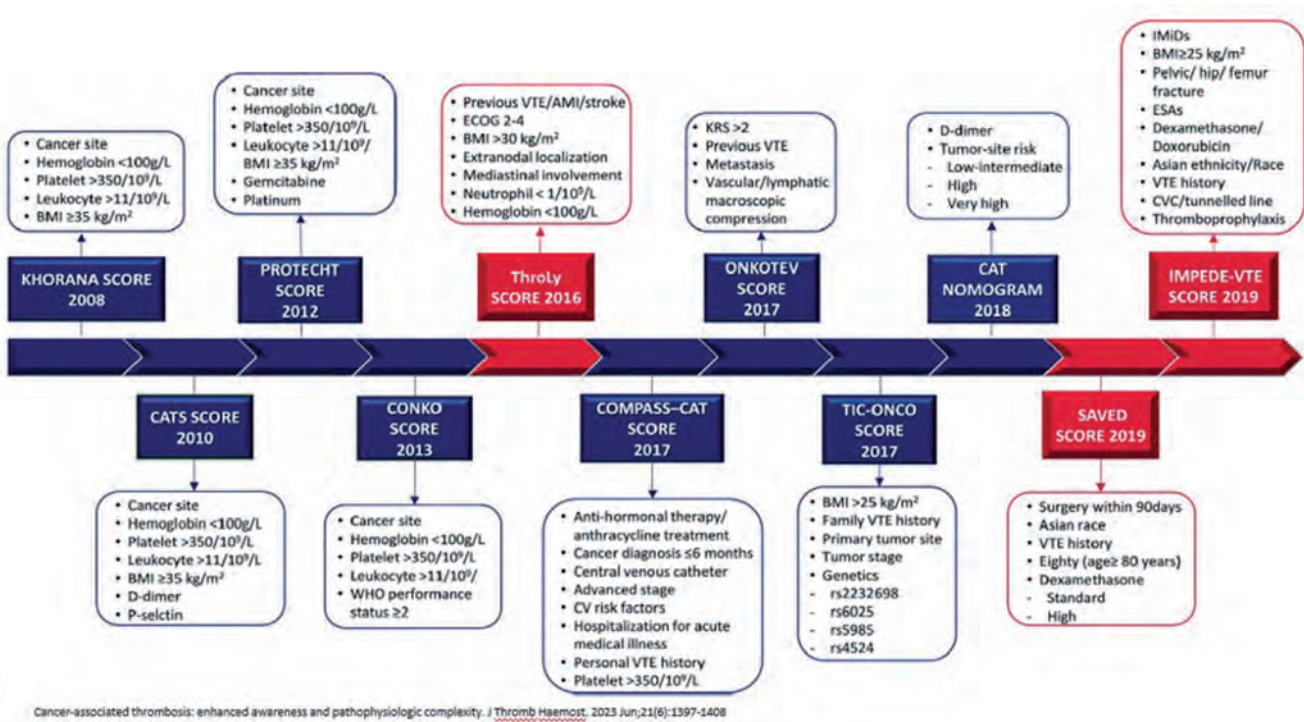
En relación a la hormonoterapia, en los últimos años, ha aumentado el uso de inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (Inh. CDK 4/6) en pacientes con cáncer de mama positivo para receptores hormonales. Estos fármacos han sido asociados con un mayor riesgo de trombosis, tanto venosa como arterial, siendo más pronunciado con Palbociclib y Abemaciclib, y en menor medida con Ribociclib. Un metaanálisis que incluyó a 4,557 pacientes con cáncer de mama metastásico reveló un riesgo relativo de ETV de 2.62 (IC 95%: 1.21-5.65) con inhibidores de CDK 4/6, en comparación con el grupo control.(5).

La terapia celular CAR-T (o terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos) ha demostrado una alta tasa de eficacia en diferentes neoplasia hematológicas, pero a pesar de esto, no está exenta de efectos ad-



versos. Recientemente la sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) ha publicado un meta-análisis que incluye 47 estudios con 7040 pacientes con neoplasia hematológica tratados con terapia CAR-T, en el que se reporta una incidencia de ETV de 2.4% (95%CI, 1.4%-3.4%) paciente/mes en seguimientos hasta 6 meses y un 0.1% (95% CI, 0%-0.1%) pacientes/mes en seguimientos mayores de 6 meses. No se observó diferencias significativas por CRS (síndrome de liberación de citoquinas), neoplasia, o tipo de CAR-T (6).

La valoración del riesgo trombótico en estos pacientes es compleja debido a la coexistencia de múltiples factores de riesgo. A lo largo del tiempo, se han desarrollado diversos modelos de evaluación de riesgo trombótico (RAM, Risk Assessment Models), destacándose la escala de Khorana como la más validada externamente (7).



La inteligencia artificial (IA) está emergiendo como una posible herramienta valiosa para la valoración e identificación de pacientes oncológicos con alto riesgo trombótico. Se han observado modelos de aprendizaje automático capaces de predecir con mayor rapidez y exactitud los pacientes con mayor riesgo de sufrir una CAT (Ferroni P. et al. 2017, AUC 0.589 KS vs 0.716 ML predictor)(8). Por otro lado, la IA podría permitir el monitoreo continuo y dinámico de la evaluación de dicho riesgo a lo largo del tiempo, permitiendo a su vez intervenciones concretas y tempranas.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) son ac-

tualmente los pilares fundamentales en el tratamiento y prevención de la CAT. En los últimos años, la inhibición del factor XI de la coagulación ha irrumpido como una estrategia prometedora para el desarrollo de nuevos anticoagulantes, ya que se ha demostrado que su bloqueo puede reducir el riesgo de trombosis sin aumentar significativamente el riesgo de hemorragia, un efecto secundario común de los anticoagulantes tradicionales. Actualmente, se encuentran en fase de investigación anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor XI en la CAT, tales como los evaluados en los ensayos MAGNOLIA y ASTER, que comparan Abelacizumab frente a HBPM/Apixaban, respectivamente(9).

En conclusión, la evaluación y manejo del riesgo trombótico en pacientes oncológicos requiere un enfoque integral que considere la heterogeneidad de los factores de riesgo, incluidos los efectos de las terapias oncológicas actuales. El uso emergente de herramientas avanzadas, como la inteligencia artificial, y la posibilidad de nuevos anticoagulantes podrían abrir nuevas estrategias para la prevención y tratamiento de la trombosis asociada al cáncer.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2021 Apr 8;137(14):1959-1969 Jul;22(7):2071-2080. doi: 10.1016/j.jtha.2024.03.021. Epub 2024 Apr 2. PMID: 38574863; PMCID: PMC11437522.
- 2 Venous Thromboembolism and Cancer: A Comprehensive Review from Pathophysiology to Novel Treatment. *Biomolecules*. 2022 Feb 4;12(2):259
- 3 Impact of Tumor Genomic Mutations on Thrombotic Risk in Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2020 Jul 19;12(7):1958
- 4 Immune Checkpoint Inhibitors-Associated Thrombosis: Incidence, Risk Factors and Management
- 5 Targeted anti-cancer agents and risk of venous thromboembolism. *Haematologica*. 2024 Dec 1;109(12):3868-3878
- 6 Bindal P, Patell R, Chiasakul T, Lauw MN, Ko A, Wang TF, Zwicker JI. A meta-analysis to assess the risk of bleeding and thrombosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Hemostasis and Malignancy. *J Thromb Haemost*. 2024
- 7 Falanga A, Marchetti M. Cancer-associated thrombosis: enhanced awareness and pathophysiologic complexity. *J Thromb Haemost*. 2023 Jun;21(6):1397-1408. doi: 10.1016/j.jtha.2023.02.029. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36931602.
- 8 Ferroni P, Zanzotto FM, Scarpato N, Riondino S, Guadagni F, Roselli M. Validation of a Machine Learning Approach for Venous Thromboembolism Risk Prediction in Oncology. *Dis Markers*. 2017;2017:8781379. doi: 10.1155/2017/8781379. Epub 2017 Sep 17. PMID: 29104344; PMCID: PMC5623790.
- 9 Poenou G, Heestermans M, Lafaie L, Accassat S, Moulin N, Rodière A, Petit B, Duillard C, Mismetti P, Bertoletti L. Inhibition of Factor XI: A New Era in the Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients? *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 22;24(19):14433. doi: 10.3390/ijms241914433. PMID: 37833881; PMCID: PMC10572808.



## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

Dr. Rafael Martos Martínez  
Servicio de Hematología  
Hospital U. General de Villalba. Madrid

### INTRODUCCIÓN

La **Coagulación Intravascular Diseminada** (CID) es un trastorno adquirido de la coagulación, caracterizado por la activación generalizada y excesiva de la cascada de coagulación, que altera el equilibrio hemostático, entre proteínas procoagulantes y anticoagulantes, lo que lleva a la formación masiva de microtrombos en los vasos sanguíneos, al mismo tiempo que se agotan los factores de coagulación y plaquetas, aumentando el riesgo de hemorragias. Esta condición es una manifestación clínica de diversos procesos patológicos subyacentes, y su fisiopatología involucra la disfunción endotelial, el agotamiento de los inhibidores de la coagulación y la presencia de factores procoagulantes.

### FISIOPATOLOGÍA

La base fisiopatológica más aceptada de la CID es una activación inapropiada del sistema de coagulación con excesiva generación de trombina y la pérdida de control por inhibidores naturales de la hemostasia, desencadenada por diversas condiciones subyacentes, como infecciones graves (sepsis), trauma, cáncer, complicaciones obstétricas, entre otras.

La liberación masiva de **factores procoagulantes** y **citoquinas**, como el **factor tisular (FT)**, es el elemento clave en la mayoría de los casos de CID, y elemento fundamental en la activación de la cascada de coagulación. El **FT** es una proteína que se encuentra en las membranas de células endoteliales y monocitos, y es liberada cuando estas células están dañadas o activadas. Este FT se une al **factor VII** formando un complejo activador que activa el **factor X**, clave en la formación de trombina y con capacidad de convertir el fibrinógeno en fibrina. Además, en la CID la inflamación sistémica o el daño tisular inducen la activación endotelial, favoreciendo la adhesión plaquetaria y la expresión de moléculas procoagulantes (FT, P-selectina, factor von Willebrand), así como la inhibición de la producción de anticoagulantes fisiológicos como trombomodulina, proteína C y antitrombina III. Adicionalmente, la activación endotelial también induce la liberación de micropartículas procoagulantes en la circulación, generando y agravando todo ello la hipercoagulabilidad.

La activación del sistema de coagulación lleva a la formación de pequeños **microtrombos** a nivel de los vasos pequeños (capilares y arteriolas), llevando a la **hipoxia tisular** y a la disfunción orgánica, que son características de la CID, siendo los más afectados los sistemas renal, hepático, pulmonar y cardíaco.

Paralelamente, es conocido que existe una disregulación de la fibrinólisis en la CID con incapacidad para resolver la formación de trombos. Inicialmente existe un estímulo de la fibrinólisis, pero posteriormente esta se encuentra alterada. La trombina induce la liberación de activador tisular del plasminógeno (t-PA) desde el endotelio, activa la plasmina y promueve la degradación de la fibrina. Este exceso de productos de degradación de fibrina (como el D-dímero) puede aumentar aún más los efectos tóxicos sobre las células endoteliales y promover la inflamación sistémica, lo que secundariamente también aumenta el riesgo de sangrado. Esta asociación entre CID y respuesta inflamatoria sistémica se puede ver mediada por citoquinas (como IL-6, TNF- $\alpha$ , y otros mediadores

proinflamatorios) aumentando la permeabilidad endotelial, lo que promueve la extravasación de líquidos y contribuye a la disfunción orgánica, además de amplificar la activación del sistema de coagulación.

A medida que la CID progresa, el consumo excesivo de plaquetas y factores de coagulación lleva a una coagulopatía de consumo con recuentos plaquetarios bajos debido a la activación y consumo plaquetario y una hipofibrinogenemia, por la conversión acelerada de fibrinógeno en fibrina, resultando en una prolongación del tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa), derivando en alteraciones hemorrágicas espontáneas en piel, mucosas y órganos internos debido al agotamiento de la reserva hemostática.

## CLÍNICA

Los pacientes con CID pueden presentar una amplia gama de síntomas, dependiendo de la extensión de la activación de la coagulación y de la enfermedad subyacente. Los síntomas se dividen en dos categorías principales: **trombóticos** y **hemorrágicos**, pero también existen síntomas sistémicos, que en la mayoría de las ocasiones están infradiagnosticados por las manifestaciones clínicas de las patologías desencadenantes.

## DIAGNÓSTICO

Aunque existen una gran variedad de criterios diagnósticos para la CID, no existen pruebas específicas de laboratorio ni protocolos que establezcan claramente el diagnóstico.

Recientemente se han elaborado una serie de recomendaciones, basados en una puntuación relacionada con datos hemostáticos en pacientes con CID y que han sido elaborados por **International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)**, que son los más utilizados hoy en día en el ámbito clínico, con el fin de facilitar el diagnóstico, alcanzando una sensibilidad de >90%

Dentro de la puntuación que establece la ISTH basada en pruebas de laboratorio que miden el recuento total de plaquetas o la dosificación factorial, establece que si la puntuación es > 5 se considera diagnóstico. En la **tabla 2** se pueden observar los criterios propuestos por la ISTH y las variables utilizadas con su puntuación para el diagnóstico de la CID.

Categorías	Puntos			
	0	1	2	3
Recuento de plaquetas (mm <sup>3</sup> )	>100	50-100	<50	--
Prolongación Tiempo Protrombina (seg)	<3	3-6	>6	--
Fibrinógeno (g/L)	>1	<1	--	--
Dímero D (mg/L)	--	>10 y <25	--	>25

Tabla 2. Variables utilizadas para criterios diagnósticos en CID de la ISTH. Fuente: Iba T. et al. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Med Sur.* 2019



## EXÁMENES DE LABORATORIO

El problema radica en que este sistema de puntuación descrito no es válido para fases muy iniciales de la CID, por lo que se necesitan alternativas diagnósticas con mayor sensibilidad, entre los que parece que estudios de laboratorio tradicional o estudios muy prometedores basados en marcadores moleculares como la determinación del CD14, permiten establecer diferencias en la evolución de la CID.

Es fundamental para el diagnóstico de la CID la determinación de las distintas pruebas de laboratorio que evidencian tanto la activación de la coagulación y el consumo de factores, como la determinación de inhibidores naturales (AT, PC, PS) y el dímero D, como producto de degradación de la fibrina, consecuencia de la activación secundaria de la fibrinólisis. Los principales indicadores son:

- **Tiempo protrombina (TP) y Tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA):** pueden estar en rango o acortados debido a la activación de la coagulación, en la fase de la CID correspondiente a la fase más trombótica.
- **Fibrinógeno:** Disminuido por consumo en la formación de trombos.
- **Plaquetas:** Marcada trombocitopatía o trombopenia, con recuentos de plaquetas  $>100,000/\mu\text{L}$  consecuencia del consumo, pero también por la activación plaquetaria por la trombina que producirá una trombopenia progresiva que acabará siendo extrema en las fases finales de la CID.
- **Productos de degradación de la fibrina (PDF):** Elevados, especialmente **D-dímero**, utilizado como marcador diagnóstico, aunque no es específico.
- **Antitrombina III:** Generalmente disminuida debido al consumo excesivo.
- **Factor V y Factor VIII:** Consumo de estos factores también es frecuente.
- Otras determinaciones como las **pruebas de función hepática:** Pueden revelar daño hepático en CID secundaria a trombosis microvascular hepática.

## TRATAMIENTO

El manejo de la CID sigue siendo un desafío multidisciplinario, con importantes avances en los últimos años en términos de diagnóstico, terapias y estrategias de tratamiento. No obstante, hoy en día y a pesar de todos los avances, el tratamiento debe ser altamente individualizado, evaluando la causa subyacente, la extensión de la disfunción orgánica y la respuesta clínica del paciente. El control continuo de los parámetros de coagulación y la respuesta terapéutica son fundamentales para evitar complicaciones adicionales, como eventos trombóticos o hemorragias, siendo la precocidad de estas medidas lo que garantiza las mayores probabilidades de supervivencia.

### 1. Identificación y tratamiento de la causa subyacente

Como hemos visto, el manejo eficaz de la CID comienza con la identificación de su causa subyacente, lo cual es esencial para un tratamiento dirigido. Las principales causas son muy variadas y puede involucrar terapia antibiótica, quimioterapia, cirugía, o manejo obstétrico, entre otros. En los casos de sepsis, la administración adecuada de antibióticos de amplio espectro, seguida de una terapia dirigida una vez identificado el agente patógeno, es fundamental. En casos graves, el tratamiento puede incluir la terapia con agentes antimicrobianos de última generación y el control de la fuente de infección (por ejemplo, drenaje de abscesos, extirpación de tejidos necróticos). Por el contrario, cuando la causa subyacente son las neoplasias malignas (leucemias, linfomas, carcinoma), el tratamiento específico (quimioterapia, cirugía, radioterapia) puede reducir la activación de la coagulación y mejorar la situación clínica del paciente.

## 2. Manejo de la coagulación

### 2.1 Manejo Anticoagulantes

**Heparinas:** Su uso sigue siendo un tema controvertido, sin disponer de protocolos que aporten un consenso claro acerca de su administración. Es lógico pensar que en aquellos pacientes con trombopenias severas o niveles de fibrinógeno  $>80$  mg/dL, su uso no esté recomendado. Sin embargo, en pacientes con CID secundaria a neoplasias (salvo en la leucemia promielocítica), a causas obstétricas o sepsis, donde las manifestaciones trombóticas de la enfermedad son claras, es recomendable el uso de heparina no fraccionada, siendo HBPM: no recomendadas de forma rutinariamente en CID, ya que su acción anticoagulante es menos predecible que la de la heparina no fraccionada en este contexto.

**Anticoagulantes orales.** La controversia sobre el uso de anticoagulantes sigue siendo relevante, y el tratamiento debe personalizarse según contexto clínico. El uso de Apixabán o Rivaroxabán ha mostrado resultados prometedores en estudios recientes para el tratamiento de la CID, particularmente en pacientes con trombosis microvascular. Se está evaluando su papel en la inhibición selectiva de la trombina y el factor Xa, evitando la formación de nuevos trombos sin los efectos adversos de los anticoagulantes tradicionales.

### 2.2 Manejo de las hemorragias.

Las recomendaciones actuales, sobre todo el grupo británico, indican que se deben reservar de forma genérica la transfusión de concentrados de plaquetas, concentrados de factores de la coagulación y/o plasma fresco para aquellos pacientes que presentan hemorragias graves, que va a ser sometidos a maniobras invasivas, o que por su evolución clínica tengan alto riesgo de hemorragia. Evidentemente, en estos casos se debe evitar el uso de heparina o agentes anticoagulantes mientras persista un sangrado activo.

**Plaquetas:** En pacientes con trombopenia severa ( $<30,000/\mu\text{L}$ , sangrado significativo o previo a pruebas invasivas), puede considerarse la transfusión de plaquetas, aunque se debe realizar bajo estricto control de las indicaciones.

**Plasma fresco congelado.** Es el componente más utilizado en CID. Su uso sigue siendo un pilar en la corrección de los déficits de factores de coagulación. Sin embargo, se recomienda usarlo con cautela, ya que el exceso de PFC puede empeorar la disfunción endotelial y fomentar la coagulopatía. Se utiliza en casos con hemorragia significativa y alteraciones en el TP y TTPA, para aumentar los niveles de fibrinógeno, factores de coagulación, la AT y PC, que ayudarán a frenar la generación de trombina. La dosis recomendada será de 20-30 mL /kg.

**Concentrado de fibrinógeno o crioprecipitado.** Indicado si los niveles de fibrinógeno están  $< 1$  g/L y hay sangrado activo. La dosis inicial de fibrinógeno para un adulto que requiera terapia sustitutiva es 2-3g, ajustando a las 6h de la infusión, sin sobrepasar las dosis de 4 g al día, ya que su sobredosificación puede alterar el balance hemostático con aumento del riesgo trombótico.

**Concentrados de factor VIIa o complejos de protrombina** (como el PCC) en casos seleccionados con sangrados graves

**Inhibidores de la fibrinólisis:** el uso de antifibrinolíticos como el ácido tranexámico o el aminocaproico, están en debate y no existe un consenso claro. Por regla general están contraindicados en la CID, ya que pueden favorecer la consistencia de los trombos y producir más daño tisular. Su uso, sin embargo, sí que es adecuado en pacientes con marcada hiperfibrinogenolisis o en algunas situaciones de CID asociadas con hemorragia significativa.

## 3. Avances en el Tratamiento. Nuevas estrategias y terapias emergentes

Como hemos visto, el pilar fundamental en el manejo de la CID sigue centrándose en tratar la causa subyacente



y proporcionar soporte hemostático adecuado. Sin embargo, se están explorando nuevas estrategias terapéuticas, gracias a la mejor comprensión de la fisiopatología y los avances en la investigación sobre la biología de la CID que han permitido una mejor comprensión de las vías moleculares y los mecanismos que subyacen en la activación de la coagulación. Estos avances abren la posibilidad a que puedan mejorar el pronóstico final de los pacientes. Investigaciones recientes sugieren que la disfunción endotelial y la exposición de la trombina en los vasos pequeños juegan un papel central en la progresión de la CID, lo que ha impulsado el desarrollo de terapias más específicas que modulan estas vías de manera selectiva.

Entre los principales enfoques actuales se incluyen el uso de **anticuerpos monoclonales** que puedan dirigirse específicamente a las vías de activación de la coagulación, terapias anticoagulantes selectivas como los anticoagulantes orales de acción directa o la **terapia génica**, aún en una fase muy experimental, que podrían ser más efectivos para bloquear la cascada de coagulación en estados de CID.

Además, dado el vínculo estrecho entre inflamación y coagulación, se están evaluando terapias antiinflamatorias que puedan mitigar la activación excesiva de la coagulación en la CID. Existen diversos ensayos clínicos que están explorando el uso de fármacos inmunosupresores y antiinflamatorios, como **tocilizumab** (un anticuerpo monoclonal anti-IL-6) y corticosteroides de manera más controlada, con la finalidad de mitigar la activación excesiva del sistema inmunológico que contribuye a la CID, especialmente en casos relacionados con infecciones graves o trastornos autoinmunes.

## CONCLUSIONES FINALES

La **Coagulación Intravascular Diseminada (CID)** es una condición compleja con un curso clínico variable, que puede tener consecuencias graves si no se maneja adecuadamente. La activación descontrolada de la coagulación lleva a trombosis microvascular y consumo de factores hemostáticos, resultando en insuficiencia multiorgánica y hemorragia. La activación de la hemostasia a partir del factor tisular, relacionado con la inflamación y que induce la formación de trombina, implica un descenso global de factores de coagulación, mecanismos anticoagulantes (proteína C, antitrombina III) con alteraciones en la fibrinólisis (activación inicial seguida de inhibición) y consumo de plaquetas, predisponiendo a los eventos hemorrágicos. Todos estos cambios en el descenso de los factores de coagulación se producen de forma evolutiva, por lo que un diagnóstico precoz de la CID es básico para conseguir el mejor resultado terapéutico.

Aunque la aplicación del algoritmo de la ISTH en el diagnóstico es un guía adecuada para el diagnóstico de la CID, el tratamiento debe ser **individualizado y multidisciplinario**, ya que no existen un consenso entre las distintas guías terapéuticas para su manejo terapéutico, pero la reposición de factores, y el tratamiento de la patología de base son los pilares fundamentales.

Por tanto, medidas como el control de la sepsis, la administración de **anticoagulantes** (por ejemplo, heparina) en algunos casos, y la reposición de **plaquetas y factores de coagulación** según sea necesario, así como una vigilancia constante de los parámetros de coagulación, pueden mejorar el pronóstico final de la enfermedad.

## TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA EN EL PACIENTE ANCIANO

*Dra. Carmen Herrero Carrasco  
Servicio de Hematología  
Clínica Universidad de Navarra. Madrid*

### INTRODUCCIÓN

Durante el envejecimiento se producen cambios fisiológicos generalizados, incluyendo la senescencia plaquetaria, lo que contribuye a una distribución bimodal de la trombocitopenia inmune, con un segundo pico de incidencia a partir de los 65 años (1). Este fenómeno, agravado por el aumento de la esperanza de vida, reviste especial preocupación, ya que los pacientes ancianos presentan múltiples comorbilidades como una mayor exposición a fármacos (antiagregantes y anticoagulantes) y una propensión a reacciones adversas, lo que incrementa el riesgo de sangrado, infecciones y trombopenia inmune primaria (PTI) inducida por medicamentos (2), complicando además el manejo terapéutico a largo plazo.

### ETIOLOGÍA

La PTI presenta una distribución bimodal influenciada por el sexo y la edad, con un pico en mujeres jóvenes y otro en hombres mayores (3). Aproximadamente el 30% de los pacientes diagnosticados son mayores de 65 años, con una prevalencia que varía entre 10 y 94 por 100.000 habitantes; en el Reino Unido se estima en 12 por 100.000 adultos, aumentando a 23,9 por 100.000 en pacientes mayores de 80 años (2), mientras en Francia, la incidencia es de 9 por 100.000 en mayores de 75 años. El registro prospectivo francés- Carmen (4), mostró que de 541 pacientes con PTI, el 46% tenían al menos 65 años y de ellos, el 47% tenían más de 80 años, destacando una considerable exposición a antiagregantes plaquetarios (37,9%) y anticoagulantes (18,4%) en los más ancianos.

### FISIOPATOLOGÍA

En los ancianos, la senescencia plaquetaria, caracterizada por cambios en la superficie plaquetaria como la desialilación y la exposición de fosfatidilserina, facilita su eliminación por el sistema reticuloendotelial y, en el contexto de la PTI, se ve exacerbada por autoanticuerpos que inducen su apoptosis (3). Esta interacción compleja contribuye a la patogénesis de la PTI, mientras que la disfunción inmunológica relacionada con el envejecimiento, incluida la disminución en la función de las células T reguladoras y la alteración de la homeostasis inmunológica, agrava aún más la enfermedad, incrementando el riesgo de complicaciones en pacientes de edad más avanzada (5).

### DIAGNÓSTICO

La PTI suele caracterizarse por trombocitopenia aislada, con plaquetas inferiores a 100.000 y su diagnóstico se realiza principalmente por exclusión, considerando otras posibles causas de trombocitopenia, como neoplasias hematológicas, lupus sistémico o inmunodeficiencias primarias (3). En pacientes de edad avanzada, es crucial descartar PTI inducida por fármacos, siendo los más comunes, la quinina, quinidina, paracetamol, carbamazepina, entre otros, y descartar patologías hematológicas, ya que la edad aumenta el riesgo de citopenias



clonales, como anemia megaloblástica, leucemias y síndromes mielodisplásicos (SMD) (1). En estos casos, la trombocitopenia aislada es rara, pero puede confundirse con PTI.

Estudios como el realizado por Sokal et al. (4) observaron en pacientes mayores de 60 años con PTI, las anomalías en el frotis de médula ósea son excepcionales. En el Grupo Español de Trabajo Nacional, se desaconseja la biopsia de médula ósea cuando no existen alteración en el frotis sanguíneo, salvo sospecha de citopenias clonales o neoplasias (1).

### ¿PRESENTAN LOS PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON PTI UN MAYOR RIESGO DE COMPLICACIONES EN COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN MÁS JOVEN?

A diferencia de los pacientes jóvenes, los ancianos con PTI presentan un mayor riesgo de hemorragias, trombosis e infecciones, agravado por comorbilidades y menor tolerancia a los tratamientos (5).

- **Riesgo hemorrágico.** Los ancianos presentan un mayor riesgo hemorrágico, que podría atribuirse no solo a la edad, sino a factores como hipertensión, diabetes, insuficiencia renal y tratamientos farmacológicos (3). El recuento plaquetario es el principal determinante del riesgo de sangrado, recomendándose mantener niveles  $>30 \times 10^9/L$  en mayores de 75 años o en aquellos con factores de riesgo (1). Los pacientes con recuentos  $<20.000$  plaquetas tienen un riesgo de hemorragia significativo, especialmente cuando existen comorbilidades o polimedicados. Siendo más frecuente los sangrados gastrointestinales (4), en los pacientes mayores de 60 años.
- **Riesgo trombótico.** El riesgo trombótico en pacientes con PTI es multifactorial, influido por la propia enfermedad, los tratamientos protrombóticos y la presencia de comorbilidades. Se ha observado un aumento de micropartículas plaquetarias y eritrocitarias en estos pacientes, lo que favorece la resistencia a la Proteína C y la formación de coágulos más resistentes a la fibrinólisis. En los ancianos, este riesgo se incrementa debido a la edad como factor independiente para la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular (3). Además, los agonistas de los receptores de tromboxetina (TPO-RA) y las inmunoglobulinas (IGIV) han sido asociados con un mayor riesgo de trombosis en pacientes con predisposición (5).
- **Riesgo de comorbilidades.** Existe un incremento del riesgo de infecciones, neoplasias hematológicas y mortalidad a largo plazo, debido al uso prolongado de terapias inmunosupresoras (1).

La evaluación de la **calidad de vida en la trombocitopenia inmune primaria** está influida tanto por la enfermedad y sus riesgos, como por los efectos adversos del tratamiento, generando limitaciones físicas y psicológicas; sin embargo, su impacto en la calidad de vida sigue dependiendo de la evaluación clínica (1).

### ¿CUÁNDO SERÍA NECESARIO INICIAR EL TRATAMIENTO?

El objetivo del tratamiento de pacientes con PTI es mantener un recuento plaquetario hemostático estable, para prevenir hemorragias y mejorar la calidad de vida (1). La decisión de iniciar tratamiento debe ser individualizada, considerando el riesgo hemorrágico, la edad y la fragilidad del paciente (3). Las directrices internacionales establecen un umbral de  $30 \times 10^9/L$  de plaquetas para iniciar terapia, aunque algunos estudios sugieren reducirlo a  $20 \times 10^9/L$  debido al aumento del riesgo de hemorragia en estos niveles (6) (1).

- **Inicio obligatorio:** En todos los pacientes con hemorragias moderadas o graves, independientemente del número de plaquetas, y en aquellos con cifras  $<10 \times 10^9/L$ .
- **Recomendado:** En pacientes con  $10-19 \times 10^9/L$  que presenten hemorragias leves.
- **Evaluación individualizada:** Para recuentos entre  $20-30 \times 10^9/L$ , especialmente en diagnósticos recientes, mayores de 65 años o con factores de riesgo hemorrágico (hipertensión, insuficiencia renal o hepática, úlcera péptica).
- **No recomendado:** Entre  $30-50 \times 10^9/L$ , salvo en casos de sangrado activo, uso de antiagregantes o anticoagulantes, o intervenciones quirúrgicas programadas.

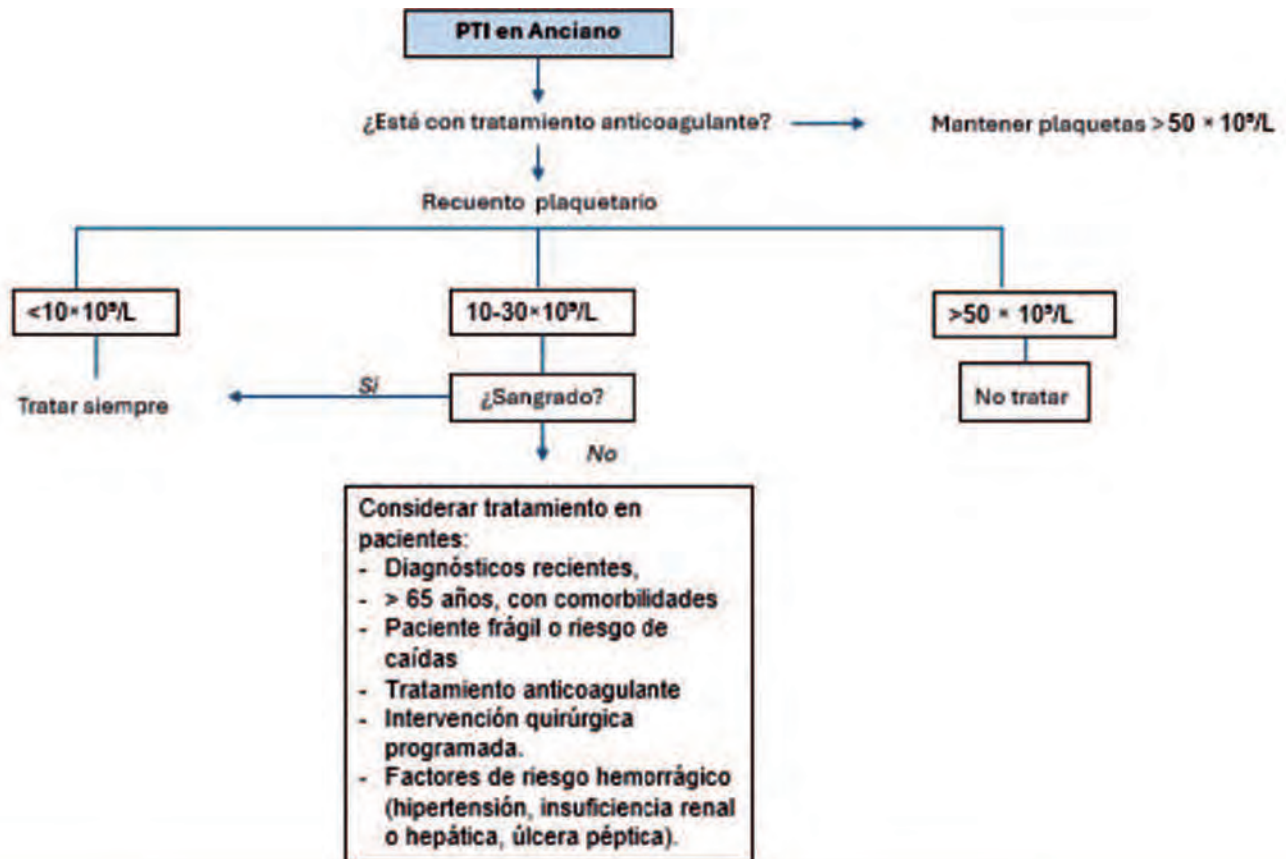


Figura 1: Criterios de inicio de tratamiento. Adaptado de Crickx E, 2023 (5).

## ● Primera línea de tratamiento en PTI del anciano

- **Corticosteroides** constituyen la primera línea terapéutica, incluyendo prednisona, metilprednisolona y dexametasona. Según Sokal et al. (4), más del 80% de los pacientes ancianos requirieron tratamiento, con tasas de respuesta superiores al 60%. Sin embargo, su uso prolongado incrementa el riesgo de hipertensión, hiperglucemia,



osteoporosis, alteraciones del estado de ánimo e infecciones, especialmente en esta población. Para minimizar la toxicidad, se recomienda un esquema de corticosteroides de corta duración, como prednisona (1 mg/kg/día por 21 días con reducción progresiva) o dexametasona en dosis altas (40 mg/día por 4 días). Algunos centros sobre todo pacientes de muy edad avanzada (>79 años) optan por dosis iniciales menores, limitando la duración del tratamiento a un máximo de 6-8 semanas en el caso de prednisona, con una dosis media de 0,43 mg/kg, o dosis de dexametasona de 20 mg/día durante 4 días, con un máximo de 2-3 ciclos (7).

- **Inmunoglobulinas (IGIV)** tienen una eficacia limitada en la población geriátrica y están indicadas solo en casos de hemorragia activa, trombocitopenia severa ( $<10 \times 10^9/L$ ), alto riesgo hemorrágico, necesidad de un aumento plaquetario rápido o contraindicación para corticosteroides (1). Su efecto es transitorio ( $\approx 4$  semanas), por lo que se recomienda su uso en combinación con otros tratamientos. La dosis recomendada en ancianos es 0,4 g/kg/día por 5 días o 0,5 g/kg/día por 4 días con hidratación adecuada y control de la función renal (6). Sus efectos adversos incluyen anafilaxia, reacciones hemolíticas y síntomas leves como cefalea o fiebre, aunque en esta población se agravan los riesgos de trombosis arterial y venosa, así como la insuficiencia renal (5).
- **Anti-D intravenoso** es una opción en pacientes Rh(D) positivos no esplenectomizados, con altas tasas de respuesta ( $\approx 80\%$ ). No obstante, puede provocar hemólisis, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal aguda (1). No está disponible en España.

## SITUACIÓN DE HEMORRAGIA MASIVA

La hemorragia masiva en pacientes con PTI requiere hospitalización y tratamiento inmediato. Las medidas incluyen hemostasia local, transfusión de hemoderivados, administración de ácido tranexámico y suspensión de anticoagulantes/antiagregantes. El tratamiento debe combinar IGIV y corticosteroides (1). En casos de urgencia, se pueden emplear AR-TPO o alcaloides de la vinca (vinblastina o vincristina) para elevar rápidamente el recuento plaquetario (7). En situaciones críticas, el recambio plasmático puede ser eficaz, aunque no está formalmente indicado en la PTI.

### ● Tratamiento de segunda línea en PTI del anciano

La mayoría de los pacientes con PTI desarrollan un curso crónico con recaídas tras el tratamiento de primera línea, requiriendo una segunda línea terapéutica. El objetivo en estos casos es alcanzar un recuento plaquetario adecuado con la menor toxicidad posible. Aunque hay diversas opciones terapéuticas, no existe una secuencia óptima establecida, por lo que el tratamiento debe individualizarse según las comorbilidades y preferencias del paciente (2).

- **AR-TPO** son la principal opción de segunda línea en ancianos, con tasas de respuesta  $>80\%$  y un perfil de seguridad aceptable (1). Sin embargo, aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos. También se han asociado con trombosis arterial, fibrilación auricular y enfermedad arterial periférica. La elección entre romiplostim, eltrombopag y avatrombopag debe ser individualizada según interacciones farmacológicas y preferencias del paciente (6). Se recomienda usar la dosis mínima necesaria para mantener un recuento plaquetario seguro y, en casos de respuesta sostenida, reducir progresivamente la dosis, logrando la suspensión en el 10-30% de los pacientes (1).

- **Fostamatinib**, con una tasa de respuesta del 44%, es una alternativa oral con menor riesgo tromboembólico (0,7%), aunque puede causar diarrea e hipertensión. Puede ser útil en pacientes con alto riesgo de trombosis, pero se requieren más estudios en ancianos (7).
- **Rituximab**. Alcanza una respuesta inicial del 60%, que disminuye al 40% a los dos años, manteniéndose en torno al 20–30% a los cinco años. Su indicación se extiende a pacientes que no responden tras AR-TPO o que presentan alto riesgo trombótico. Entre los efectos adversos destacan las reacciones a la infusión (usualmente manejables), infecciones, hipogammaglobulinemia y neutropenia prolongada, lo que justifica la vacunación antineumocócica (1). A pesar de estas limitaciones, y que no tiene indicación en PTI, el rituximab sigue siendo una opción terapéutica válida, especialmente en pacientes mayores con PTI asociada a neoplasias linfoides de células B o autoinmunidad sistémica (5).
- **Esplenectomía**, a pesar de considerarse una opción terapéutica de tercera línea en la población geriátrica, particularmente en pacientes con pocas comorbilidades y bajo riesgo trombótico, se muestra discretamente menos eficaz, presentándose con un mayor número de complicaciones hemorrágicas e infecciosas (6); estudios han evidenciado tasas de respuesta inferiores y una supervivencia libre de recaídas a 5 años reducida

## TRATAMIENTO PRIMERA LINEA PTI DEL ANCIANO

Prednisona o dexametasona (ciclo corto)

Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) (0,4–0,5 g/kg de peso corporal, solo en caso de hemorragia grave)

Si hay recidiva o falta de respuesta → Pasar a Segunda Línea

## TRATAMIENTO SEGUNDA LINEA PTI DEL ANCIANO

Factores	Esplenectomía	AR-TPO	Rituximab	Fostamatinib
Preferencia del paciente/médico	✓	✓	✓	✓
PTI < 1 año	✗	✓	-	-
Comorbilidades graves	✗	✓	-	-
Deterioro cognitivo severo	-	✓	-	-
Esperanza de vida corta	✗	✓	-	-
Inmunosupresión/ infecciones graves	⊘	✓	⊘	-
Historia de trombosis	⊘	⊘	✓	-
Plaquetas destruidas en bazo + cirugía	✓	-	-	-

✓ Indicado ✗ Contraindicado ⊘ No recomendado

Figura 2: Tratamiento de la PTI en el anciano primera y segunda línea. Adaptado de guía clínica PTI, 2023 (1).



en pacientes mayores de 65 años, lo que sugiere aplazar la intervención hasta al menos un año tras el diagnóstico de PTI y realizarla por vía laparoscópica (7).

- **Otros fármacos:** Diversos agentes inmunosupresores e inmunomoduladores como: micofenolato de mofetilo, la ciclosporina, el danazol, la dapsona y la azatioprina, que disponen de un perfil de eficacia y seguridad ampliamente documentado, constituyendo una opción terapéutica pertinente en pacientes de edad avanzada con enfermedad moderada (2). Paralelamente, se investigan alternativas terapéuticas como rilzabrutinib, efgartigimod, inhibidores del receptor FcRn y sarilumab, aunque las frecuentes comorbilidades en los pacientes de edad avanzada limitan su elegibilidad en ensayos clínicos (7).

## EN CONCLUSIÓN

Los estudios convergen en que la PTI en pacientes ancianos, tanto en los mayores de 65 años como en los de edad muy avanzada, presenta una manifestación clínica similar, aunque se ve agravada por un mayor acúmulo de comorbilidades y un incremento del riesgo de hemorragias, trombosis e infecciones. Por ello, la estrategia terapéutica debe individualizarse, optando por regímenes menos tóxicos, como dosis reducidas de corticosteroides, evitando intervenciones invasivas como la esplenectomía y utilizando preferentemente agentes como los AR-TPO para equilibrar eficacia y seguridad, siendo crucial la evaluación y el manejo de los factores de riesgo cardiovasculares en este colectivo vulnerable.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 GUÍA GEPTI 2023 [Internet]. [citado 7 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2024/01/12/guia-gepti-23/files/basic-html/page146.html>
- 2 Lucchini E, Fanin R, Cooper N, Zaja F. Management of immune thrombocytopenia in elderly patients. *Eur J Intern Med*. diciembre de 2018;58:70-6.
- 3 Cunningham JM, Kessler CM. Immune thrombocytopenia in the elderly: immunosenescent and clinical diversity. *British Journal of Haematology*. 2022;196(5):1134-6.
- 4 Sokal A, de Nadaï T, Maquet J, Comont T, Limal N, Michel M, et al. Primary immune thrombocytopenia in very elderly patients: particularities in presentation and management: results from the prospective CARMEN-France Registry. *British Journal of Haematology*. 2022;196(5):1262-70.
- 5 Crickx E, Mahévas M, Michel M, Godeau B. Older Adults and Immune Thrombocytopenia: Considerations for the Clinician. *Clin Interv Aging*. 2023;18:115-30.
- 6 Mahévas M, Michel M, Godeau B. How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. *Br J Haematol*. junio de 2016;173(6):844-56.
- 7 Palandri F, Santoro C, Carpenedo M, Cantoni S, Barcellini W, Carli G, et al. Management of elderly patients with immune thrombocytopenia: Real-world evidence from 451 patients older than 60 years. *Thromb Res*. enero de 2020;185:88-95.



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

## HEMOTERAPIA Y AFÉRESIS

### PATIENT BLOOD MANAGEMENT. PROYECTO GESMA

*Dra. Ana Esther Kerguelen Fuentes*  
*Servicio de Hematología*  
*Hospital U. La Paz. Madrid*

#### INTRODUCCIÓN

El Patient Blood Management (PBM) o gestión eficiente de la sangre del paciente (GeSP) es un enfoque basado en la evidencia que optimiza el uso de los recursos sanguíneos, reduce la necesidad de transfusiones y mejora los resultados clínicos. En el contexto quirúrgico, múltiples estudios han demostrado que la anemia preoperatoria es el principal factor de riesgo de transfusión y complicaciones perioperatorias (infección, complicaciones tromboticas etc.) La implementación de un programa PBM no solo preserva la sangre del paciente, sino que también mejora su seguridad, garantiza transfusiones óptimas y personalizadas, minimizando reacciones adversas y mejorando la calidad de vida. Un aspecto clave del PBM es empoderar al paciente, quien juega un papel fundamental en todo el proceso, pero también impulsar un buen manejo del donante. Su desarrollo favorece la sostenibilidad del sistema de donación sanguínea e incrementa la eficiencia y la viabilidad del sistema de salud en general.

Desde 2010, la OMS ha instado a los diferentes países a implementar programas de PBM, reiterando su urgencia en 2022 debido a su aplicación desigual. En este contexto, desde la Comunidad de Madrid se ha implantado un plan unificado de PBM en los hospitales públicos, coordinado por el Grupo GESMA (*Gestión Eficiente de la Sangre Madrid*) y respaldado por las autoridades sanitarias. Se ha designado un coordinador de PBM en cada hospital para optimizar el uso de la sangre y aplicar protocolos adaptados a las necesidades de cada centro, tomando como referencia un documento oficial publicado en la intranet del SERMAS. Además, se han enviado encuestas para evaluar la infraestructura hospitalaria y mejorar la implantación del programa. Los resultados se han presentado en reuniones periódicas y jornadas de difusión. En colaboración con el Centro de Transfusión de la comunidad de Madrid se desarrollará una base de datos unificada para analizar y comparar el consumo de sangre de los distintos centros y durante el año 2025 se impartirá un curso de formación, con niveles básico y avanzado.

#### OBJETIVO

El objetivo de este estudio es analizar el impacto del PBM en el Hospital La Paz, describiendo las estrategias implementadas y evaluando su repercusión en la optimización de los recursos sanguíneos, la reducción de transfusiones innecesarias y la mejora de la calidad de atención perioperatoria.

#### METODOLOGÍA

Su desarrollo en el Hospital La Paz se ha estructurado de acuerdo a los tres pilares fundamentales del PBM:

**1. Optimización de la masa eritrocitaria:** Creación de un perfil analítico a solicitar ante el hallazgo de anemia preoperatoria donde se incluyen los principales test diagnósticos. Detección de la anemia antes de los 30 días de la cirugía y tratamiento mediante suplementación con hierro (oral o IV) y eritropoyetina.



**2. Reducción de las pérdidas sanguíneas y control de la hemorragia:** Aplicación de técnicas anestésico-quirúrgicas menos invasivas, uso de agentes antifibrinolíticos (tranexámico), transfusión de concentrado de hemáties lavados en cirugía cardíaca neonatal, recuperación de sangre autóloga intraoperatoria y empleo de test viscoelásticos.

**3. Mejora de la tolerancia a la anemia:** Implementación de criterios restrictivos de transfusión, transfusión unitaria y monitorización de la oxigenación tisular y estado cardiovascular. Los pacientes transfundidos de manera crónica (principalmente síndromes mielodisplásicos), se administrarán concentrados de hemáties fenotipados. En los pacientes pediátricos ingresados en cuidados intensivos se emplearán sistemas de retorno de sangre en la extracción de gasometrías arteriales y tubos de bajo volumen, además de restringir la frecuencia de extracciones.

Se han incorporado sesiones interdisciplinarias, protocolos clínicos y algoritmos de manejo de la anemia en múltiples áreas hospitalarias, incluyendo anestesiología, ginecología, cirugía, urgencias, hematología, nefrología y medicina intensiva del hospital infantil. Además, se han promovido programas y píldoras de formación, así como auditorías periódicas.

## RESULTADOS

La implementación del PBM en el Hospital La Paz ha logrado importantes avances en la optimización del consumo de la sangre. Se ha incrementado el uso preoperatorio de hierro (principalmente IV) y eritropoyetina, lo que ha permitido reducir la necesidad de transfusión en pacientes anémicos, mayoritariamente quirúrgicos, pero también médicos y críticos. La optimización de anemia preoperatoria no fue posible en todos los casos por los retrasos de derivación desde la consulta prequirúrgica. Se ha objetivado una disminución del sangrado intra y postoperatorio y una menor tasa de transfusión en procedimientos como artroplastias de cadera y rodilla, cirugías ginecológico-obstétricas y pediátricas (escoliosis, cardiopatía congénita y trasplante hepático). Además, el PBM ha favorecido la detección precoz de cáncer ginecológico y gastrointestinal en pacientes que acudían a urgencias con anemia recurrente de causa inexplicada. La estrategia enfocada en la disminución de la anemia iatrogénica secundaria a las flebotomías en el paciente pediátrico crítico permitió un ahorro de 90 litros de sangre en 5 años (2019-2024) y de 7600 euros.

En cuanto a la gestión de los recursos sanguíneos, se ha optimizado el stock hospitalario mediante el uso de neveras que permiten devolver al banco de sangre los componentes sanguíneos no utilizados preservando la cadena del frío en cirugías con alto riesgo de hemorragia masiva y súbita (lobectomía, coartación de aorta, fistulas sistémico pulmonares tipo Blalock-Taussig etc.) La transfusión isofenotipo en pacientes diagnosticado de SMD y con alto requerimiento de transfusiones, ha disminuido el riesgo de aloinmunización y posibilitado el disponer de sangre compatible.

Estos avances han mejorado la eficiencia en el uso de la sangre donada, contribuyendo a una mejor gestión de los recursos sanitarios y reduciendo el impacto económico de las transfusiones innecesarias.

## DISCUSIÓN

A pesar de los logros alcanzados, la integración del PBM sigue enfrentando importantes desafíos dado su carácter multimodal y multidisciplinar. Uno de los principales obstáculos es la falta de concienciación entre algunos profesionales sanitarios sobre la relevancia de este enfoque, lo que dificulta su implementación generalizada y la consolidación de un liderazgo compartido. Además, existe una necesidad de formación continuada obligatoria, tanto básica como avanzada, en medicina transfusional y en estrategias alternativas para el manejo no sólo de



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

la anemia sino también de la trombocitopenia. La mejora de las pautas transfusionales en el concentrado de plaquetas representa un desafío ineludible que debemos abordar, a pesar de las dificultades inherentes al proceso.

Otro reto es la ausencia de guías nacionales actualizadas y de comités de transfusión operativos, lo que impide una aplicación uniforme del PBM en todos los centros sanitarios. La correcta implementación del programa requiere de una colaboración interdisciplinaria para estandarizar protocolos y dinamizar circuitos clínicos, como las consultas de anemia preoperatoria y anemia en urgencias. Es esencial para evaluar el impacto del PBM vencer la resistencia al cambio en la práctica clínica, especialmente en la adopción de estrategias como la transfusión restrictiva y unitaria, así como la transfusión y/o alternativas terapéuticas en el ámbito domiciliario. La realización de auditorías permitirá identificar áreas de mejora y garantizar su sostenibilidad a largo plazo.

## CONCLUSIONES

El PBM ha demostrado ser una estrategia efectiva para optimizar el uso de la sangre, reducir complicaciones perioperatorias y mejorar la sostenibilidad del sistema de donación. En el Hospital La Paz, la implementación de programas de PBM quirúrgicos ha permitido reducir la tasa de transfusiones, mejorar el manejo de la anemia y optimizar los recursos disponibles. La expansión del PBM a ámbitos no quirúrgicos, como la medicina interna, nefrología, la onco-hematología, y/o al paciente crítico representa un reto futuro clave para consolidar esta estrategia.

El éxito del PBM radica en la coordinación interdepartamental, el desarrollo de protocolos adaptados a cada especialidad y la capacitación continua de los profesionales de la salud.

## BIBLIOGRAFÍA

1 Emilio Rodríguez Pérez, Pascual Sanabria Carretero, Julia Albano Polo. Fibrinólisis en paciente pediátrico con enfermedad hepática avanzada. Aportación de la tromboelastografía a la práctica quirúrgica anestésica. VOLUMEN II. Pag 9-10, © Saned 2023. ISBN: 978-84-19336-79-8

2 Kapil Laxman Nanwani-Nanwani, María Gero Escapa, Ainhoa Serrano Lázaro, Manuel Quintana Díaz. La figura del Coordinador de Patient Blood Management, ¿nos posicionamos?, Medicina Intensiva, Volume 47, Issue 11, 2023, Pages 676-677,

ISSN 0210-5691, <https://doi.org/10.1016/j.medin.2023.08.007>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210569123002553>)8.007

3 Marco-Ayala J, Asensi Cantó P, Suarez M, Lamas B, Santiago M, Gómez I, Arnao M, Sanz J, Montava A, Sanz MÁ, de la Rubia J, Solves P. Single-unit transfusion policy in autologous hematopoietic stem cell transplantation: Less is not worse. *Transfus Med Rev.* 2024;150859.



## AFÉRESIS TERAPÉUTICAS URGENTES: INDICACIONES Y RESULTADOS

*Dra. Isabel Iturrate Basaran  
Servicio de Hematología  
Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid*

Las unidades de aféresis forman parte fundamental de los servicios de Hematología y Hemoterapia de muchos hospitales de nuestro país. Contribuyen de forma esencial a la obtención de componentes sanguíneos para terapia celular y también juegan un papel importante en el manejo terapéutico de diferentes enfermedades hematológicas.

La aféresis es una técnica consistente en la separación celular, lo cual permite la extracción selectiva de los diferentes componentes sanguíneos. Cuando la finalidad de la aféresis es terapéutica, el objetivo es eliminar sustancias tóxicas o elementos celulares causantes de un evento clínico. Se trata de una técnica versátil y de actuación rápida, con indicaciones que van más allá de las que implican a nuestra especialidad, formando parte también del manejo de numerosos procesos no hematológicos.

Esta técnica exige ser manejada por personal técnico cualificado. Además, existen patologías graves en las que la demora en la instauración del procedimiento de aféresis puede suponer un empeoramiento brusco del paciente o comprometer las posibilidades de respuesta al tratamiento. Por este motivo, el personal debe estar rápidamente disponible para la realización de aféresis urgentes. Dada la disminución de profesionales especializados en los Servicios de Transfusión en los días no lectivos, el Grupo Español de Aféresis, junto con la SETS y la SEHH ha elaborado la siguiente relación de enfermedades en las que la aféresis terapéutica debe considerarse como un tratamiento de urgencia y, por tanto, debe llevarse a cabo en las 24 horas siguientes al establecimiento de su indicación: envenenamiento por setas, tóxicos o sobredosis de fármacos no extraíbles por diálisis; síndrome antifosfolípido catastrófico; trombocitosis sintomática en síndromes mieloproliferativos; hiperleucocitosis con leucostasis; hiperviscosidad en gammapatía monoclonal; púrpura trombótica trombocitopénica; malaria y babesiosis con parasitemia > 10%; drepanocitosis cuando hay compromiso de un órgano por vasooclusión o riesgo vital por síndrome torácico agudo o ictus; y síndrome de Goodpasture con hemorragia pulmonar.

Existen una serie de aspectos técnicos que han de dominarse a la hora de realizar un procedimiento de aféresis, y más si cabe cuando estamos en una situación de urgencia, como son el acceso venoso, la anticoagulación, el volumen sanguíneo a procesar y el fluido de reposición. Se debe disponer de un acceso venoso adecuado que permita un buen flujo sanguíneo. Si las vías periféricas no son aptas, o se prevé la realización de múltiples procesos de aféresis, debería existir un acuerdo que permita la colocación de vías venosas centrales por personal adecuadamente entrenado en una situación de urgencia. En cuanto a la anticoagulación, ésta es fundamental para prevenir la coagulación del circuito extracorpóreo. En los procesos de centrifugación el anticoagulante más utilizado es el citrato, por lo que debe prevenirse y vigilarse la aparición de sintomatología de hipocalcemia. En lo referente al volumen sanguíneo, sabemos que el procesamiento de 1 - 1.5 volemias nos permite la extracción de aproximadamente el 60 - 70% de la sustancia a eliminar en el compartimento intravascular y que este proceso es más eficaz al comienzo de la aféresis, dado que la eliminación de la sustancia disminuye de forma exponencial con el tiempo de proceso. Hay que tener en cuenta, además, la metabolización de otros fármacos, por lo que hay que ajustar la administración de éstos al momento de la aféresis. Se debe elegir también en cada caso el fluido de reposición, que en la mayoría de los casos suele ser suero salino fisiológico con albúmina al 5%, que asegura el reemplazo de la presión oncótica, pero puede suponer una depleción de los factores de coagulación y de las inmunoglobulinas. En una minoría está indicado el plasma fresco congelado porque contiene todos los componentes no celulares de la sangre total; sin embargo, puede dar reacciones anafilácticas, supone la expo-



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

sición a varios donantes diferentes y puede conllevar el riesgo de transmisión de enfermedades víricas.

Debe existir un médico responsable que establezca la indicación clara de aféresis, recabe el consentimiento informado previo al procedimiento, establezca el grado de urgencia y el plan de tratamiento elegido, programándose así el número total y la frecuencia de las sesiones.

La Sociedad Americana de Aféresis publica cada tres años sus guías realizadas por un grupo de expertos (1). Se trata de un documento de consenso basado en la evidencia científica que establece la indicación de aféresis terapéutica para cada tipo de patología según una categoría y grado de evidencia. Sin embargo, las guías ASFA aportan escasas recomendaciones en cuanto al grado de urgencia para cada patología.

Como novedad, en la quinta y última edición de los Estándares de Hemoterapia de la Fundación CAT (Fundación para la Calidad en Transfusión Sanguínea, Terapia Celular y Tisular), revisados en 2022, se ha incluido por primera vez un capítulo sobre aféresis terapéuticas que abarca todos los aspectos que una unidad de aféresis debe cumplir para garantizar el cumplimiento de los estándares de calidad actualmente exigidos (2). En esta última edición, el CAT contempla en uno de sus puntos la realización de aféresis urgentes y especifica lo siguiente en el estándar 5.1.1.4 “La Unidad de Aféresis Terapéutica debe poder realizar procedimientos durante las 24 horas para patologías en las que la aféresis terapéutica se haya considerado un tratamiento urgente, como por ejemplo en pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome torácico agudo en la drepanocitosis, leucemias con leucostasis o hiperviscosidad sintomática”.

Dada la limitación de tiempo y espacio para poder abordar todas las indicaciones de aféresis urgentes anteriormente mencionadas, vamos a servirnos de los cuadros hematológicos citados por el CAT para abordar en profundidad el grado de evidencia de la indicación de aféresis, así como los resultados de la misma y los últimos avances al respecto.

## PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una microangiopatía trombótica definida por trombopenia, anemia hemolítica microangiopática y trombosis de pequeño vaso, que se produce por una deficiencia de la actividad de ADAMTS13. Constituye una urgencia hematológica, lo que supone en muchas ocasiones iniciar tratamiento antes de saber el diagnóstico definitivo. Desde la década de los 90, a partir de los estudios del grupo canadiense de aféresis, quedó bien establecido que el recambio plasmático (RP) era el tratamiento “gold standard” porque disminuía significativamente la mortalidad (3). El RP debe mantenerse diariamente hasta que las plaquetas sean superiores a  $150 \times 10^9/L$  en dos determinaciones independientes y la LDH se normalice. Al tratamiento de primera línea se añaden corticoides a dosis altas y Rituximab, que demostró disminuir la incidencia de exacerbaciones y recaídas (4).

En 2018 la EMA aprobó el uso de Caplacizumab para el tratamiento de la PTT, junto con el RP y la inmunosupresión, gracias a la eficacia y seguridad demostrada en dos estudios aleatorizados y controlados: TITAN y HÉRCULES. La impresionante y rápida resolución de la microangiopatía tras el inicio de caplacizumab, unido a las reacciones alérgicas al plasma y al rechazo de RP en ciertos pacientes, sugirió incluso que el RP podría dejar de ser necesario en el tratamiento de la PTT en pacientes que responden a caplacizumab en primera línea. Desde entonces, ha habido un número creciente de reportes de casos en este sentido. En octubre de 2024 se publica el mayor estudio retrospectivo hasta la fecha, comparando 42 pacientes tratados con caplacizumab e inmunosupresión, sin RP; frente a 59 que sí fueron sometidos además a RP. Este estudio demostró que el tiempo hasta normalización plaquetaria fue similar en ambos grupos y confirmó que el recambio plasmático no añadía más beneficios a los pacientes que responden a la primera dosis de caplacizumab (5). Podemos estar por tanto ante



el inicio de un cambio de paradigma en el manejo de la PTT, pero se necesitan más estudios que confirmen estos hallazgos. En esta línea, el estudio MAYARI, un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, prospectivo, abierto y de un único brazo, cuyos resultados verán la luz en el Congreso Europeo de Hematología este mismo año, promete demostrar la eficacia y seguridad de caplacizumab e inmunosupresión sin necesidad de RP, estableciendo criterios predictivos que aseguren un resultado satisfactorio de este nuevo enfoque terapéutico.

## DREPANOCITOSIS

La anemia drepanocítica es una hemoglobinopatía estructural producida por la HbS, que ocasiona un cambio en la superficie de los hematíes, disminuyendo su elasticidad y favoreciendo hemólisis y fenómenos vasooclusivos isquémicos. Aunque en los últimos años se ha profundizado mucho en los mecanismos fisiopatológicos como diana de nuevas moléculas, la terapia transfusional sigue siendo el pilar fundamental en el manejo de la anemia drepanocítica y constituye una de las escasas terapias eficaces en la prevención y tratamiento de complicaciones agudas y crónicas de estos pacientes.

Si nos centramos en las complicaciones agudas, hay dos indicaciones en las que está bien establecido, y con un elevado nivel de evidencia, la realización de recambio eritrocitario (RE) urgente: accidente cerebrovascular y síndrome torácico agudo. El RE permite la sustitución de un gran número de hematíes, optimizando la oxigenación y permitiendo una rápida mejoría de la isquemia tisular. Para ello, el objetivo, en líneas generales, es disminuir la HbS a menos del 30%, manteniendo una Hb que no exceda 10 - 11 gr/dl, con un hematocrito < 30%. Se puede repetir un segundo RE a las 72 horas, si la situación clínica del paciente así lo requiere. Además, en las situaciones de ictus cerebral, el paciente deberá pasar a programa crónico de RE como prevención secundaria de accidente cerebrovascular. En aquellos casos en los que no se pueda ofrecer un RE urgente, se recomienda transfusión simple y derivar al paciente a un centro especializado en aféresis. Aunque no existen estudios aleatorizados prospectivos que comparen la transfusión simple con el RE, destacan las siguientes ventajas de este último (6): reducción más efectiva y rápida de la HbS, mínimo riesgo de hiperviscosidad y menor grado de sobrecarga férrica. Sin embargo, para realizar un RE se debe disponer de equipos de eritroaféresis y personal cualificado, se debe obtener un acceso vascular adecuado y el paciente se suele exponer a un mayor número de unidades de concentrados de hematíes, con el potencial mayor riesgo de aloinmunización que esto supone. Sin embargo, esto último no se ha podido llegar a demostrar. Los pacientes con drepanocitosis tienen de por sí mayor riesgo de aloinmunización en comparación con el resto de receptores de transfusiones por la disparidad antigénica racial entre donantes y receptores en nuestro medio y por la propia naturaleza inflamatoria crónica de la enfermedad. Para evitar la aloinmunización se recomienda utilizar hematíes con fenotipo extendido idéntico, incluyendo los antígenos de los sistemas Rh, Kell, Kidd, Duffy y MNSs, así como comenzar el RE utilizando las unidades menos compatibles.

## LEUCOCITOSIS CON LEUCOSTASIS

Conceptualmente, la reducción rápida de la carga celular leucémica intravascular mediante leucocitaféresis mejoraría la perfusión tisular con evidencia de reversión rápida de las manifestaciones pulmonares y del SNC. Sin embargo, la realización de leucocitaféresis en ausencia del uso de agentes citorreductores puede proporcionar sólo una reducción muy temporal, si la hubiera, de la carga celular (una sesión de aféresis suele reducir los leucocitos en un 30 - 60%). Se han publicado recientemente varios estudios retrospectivos evaluando el uso de leucocitaféresis y no se ha podido demostrar beneficio claro de esta técnica en cuanto a la supervivencia (7). La



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

leucocitaféresis puede tener un papel en la LLA (leucocitos  $> 400 \times 10^9/L$ ) y en la LMA (leucocitos  $> 100 \times 10^9/L$ , subtipo monocito) con daño orgánico por leucostasis, pero el grado de recomendación es bajo: 2B, categoría II. Así, la programación de la aféresis no debe postponer, en ningún caso, el inicio del tratamiento quimioterápico. Por tanto, la leucocitaféresis puede tener un papel en estos pacientes, pero lo prioritario en estos casos es el inicio precoz de la quimioterapia para prevenir el acúmulo de los blastos circulantes.

## SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDAD EN DISCRASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

El síndrome de hiperviscosidad es una urgencia médica potencialmente mortal que requiere una rápida identificación e intervención. El diagnóstico precoz del síndrome de hiperviscosidad es crucial para evitar una mayor progresión y, por lo general, puede realizarse a partir de un examen de fondo de ojo. Debemos sospecharlo cuando los niveles de IgM monoclonal en Macroglobulinemia de Waldenström exceden 4 gr/dl; y, en el caso del Mieloma Múltiple, cuando el pico de IgA monoclonal excede los 6 gr/dl ó más de 4 gr/dl para la IgG3 (8). El tratamiento con recambio plasmático (RP) permite eliminar la paraproteína responsable de forma rápida y efectiva, por lo que su indicación tiene un elevado nivel de evidencia con un grado 1B de recomendación y categoría I según las últimas guías ASFA. El RP debe iniciarse tan pronto como sea posible, pues reduce la incidencia de hemorragias retinianas y desprendimiento de retina, así como el resto de la sintomatología debida a la hiperviscosidad. El RP suele realizarse de forma diaria o cada dos días, hasta que la sintomatología aguda remite (normalmente es suficiente con realizar 1 - 3 sesiones). Es importante tener en cuenta que el RP no afecta al curso de la enfermedad subyacente y los niveles séricos de IgM volverán a los valores basales en 3 a 5 semanas; por lo tanto, la quimioterapia sistémica o la inmunoterapia deben iniciarse después del RP para lograr un abordaje completo de la patología. Por otro lado, se ha descrito una elevación transitoria de los niveles de IgM en un 30 a 70 % de los pacientes en las cuatro primeras semanas de tratamiento con Rituximab por lo que debe considerarse también el uso de RP profiláctico en caso de IgM elevada, para disminuir sus niveles antes del inicio de tratamiento con Rituximab.

Como conclusiones, las aféresis terapéuticas urgentes pueden reducir significativamente la mortalidad y morbilidad de ciertas patologías, tanto hematológicas como no hematológicas, mejorando el pronóstico de los pacientes. Aunque es un procedimiento seguro, puede conllevar ciertos riesgos, por lo que la monitorización continua durante y después del procedimiento es fundamental para garantizar la seguridad del paciente. El éxito de las aféresis terapéuticas depende en gran medida de un diagnóstico y abordaje temprano, por lo que los hospitales deben contar con equipos y recursos para realizar estas intervenciones en tiempo y forma, lo cual puede suponer todo un desafío logístico.

## BIBLIOGRAFÍA

1 Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, 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 Ninth Special Issue. *J Clin Apher.* 2023;38(2): 77-278.

2 Fundación para la calidad en transfusión sanguínea, terapia celular y tisular (FCAT). Estándares en Hemoterapia. 5ª edición. 2022.

3 Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton

JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1991;325:393–7.

4 Mingot Castellano ME, Pascual Izquierdo C, González A, et al. Recomendaciones para el abordaje clínico de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica. *Med Clin (Barc).* 2022;158(12):630.e1-630.e14.

5 Kühne L, Knöbl P, Eller K, et al. Management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura without therapeutic



plasma exchange. *Blood*. 2024;144(14):1486-1495.

6 Hequet O, Fort R, Driss F. Red blood cell Exchange in an emergency in sickle cell disease. *Transfus Apher Sci*. 2020; 59(6):102996.

7 Rinaldi I, Sutandyo N, Winston K. Comparison of early mortality between leukapheresis and non-leukapheresis in adult acute

myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Hematology*. 2022;27(1):141-149.

8 Weaver A, Rubinstein S, Cornell RF. Hyperviscosity Syndrome in Paraprotein Secreting Conditions Including Waldenström Macroglobulinemia. *Front Oncol*. 2020 May 19;10:815.

## MIELOMA MÚLTIPLE

### TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA. MANTENIMIENTO: OPCIONES Y DURACIÓN

Dr. Gonzalo Benzo Callejo  
Servicio de Hematología  
Hospital U. de La Princesa. Madrid

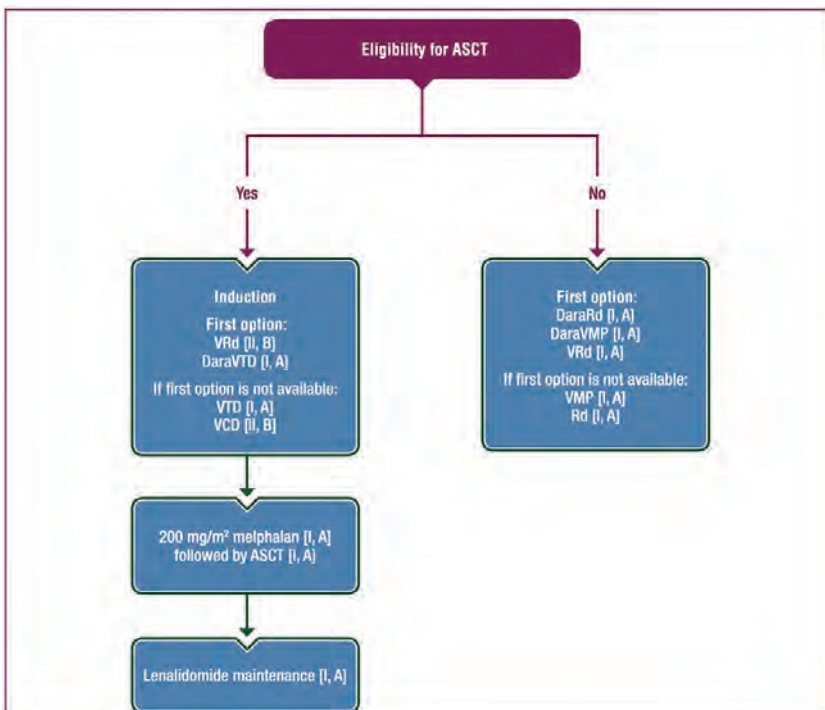
El Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad maligna causada por la proliferación clonal de las células plasmáticas. Es la segunda enfermedad oncohematológica más frecuente y corresponde con el 1-1.8% de todos los cánceres (1).

En las dos últimas décadas, la aparición y aprobación de numerosos fármacos, con diversos y diferentes mecanismos de acción, así como su combinación entre ellos, ha resultado en una mejoría significativa en el pronóstico de esta enfermedad. A pesar de ello, la mayoría de los pacientes van a experimentar una recaída después de haber recibido un tratamiento de primera línea (solamente el 10-15% de los pacientes consiguen la denominada “cura operacional”). Los pacientes con MM que recaen lo hacen siguiendo un patrón temporal característico en forma de periodos sucesivos de recaídas y remisiones. Este patrón temporal característico viene determinado por la persistencia de enfermedad mínima residual (EMR), presencia de una pequeña cantidad de células tumorales en médula ósea tras haber alcanzando la remisión completa, y de la evolución clonal que, con el tiempo, en las sucesivas recaídas, se produce en las células tumorales que hace que progresivamente sea más difícil alcanzar respuestas profundas y duraderas. Es, por tanto, en el tratamiento de primera línea el momento donde más probabilidades tenemos de alcanzar una remisión completa con EMR negativa, hecho que ha resultado demostrado como marcador subro-

gado de supervivencia. Así, en los pacientes con MM de nuevo diagnóstico la elección de un correcto tratamiento de primera línea es esencial en el pronóstico de la enfermedad.

El tratamiento de primera línea para pacientes menores de 70 años, sin comorbilidades limitantes, se basa en la inducción (administración de 4-6 ciclos, generalmente de 28 días, de una combinación de fármacos antitumorales), la consolidación con altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogos (previamente se ha debido realizar la aféresis de progenitores) y, en tercer lugar, la terapia de mantenimiento. En este texto, se abordará el estado actual de la inducción y el mantenimiento.

(1).





El esquema de inducción recomendado ha ido modificándose en los últimos años debido a los resultados cada vez mejores de diferentes ensayos clínicos, y a la aparición de anticuerpos monoclonales anti-CD38 (Daratumumab) y su utilización en primera línea. El ensayo clínico fase III CASSIOPEIA analizó la administración de 4 ciclos del cuatriplete Dara-VTD frente a 4 ciclos de VTD como esquema de inducción en pacientes candidatos a trasplante. El objetivo primario del estudio fue estudiar la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) en el día +100 del trasplante. A los 18 meses de mediana de seguimiento el esquema cuádruple (D-VTD) demostró superioridad con diferencia estadísticamente significativa. Estos resultados consiguieron la aprobación e indicación del uso de Daratumumab en combinación con VTD (Dara-VTD) como esquema de inducción en pacientes con MM de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante. Con estos resultados, y la aprobación y uso de Dara-VTD, el esquema de inducción basado en cuatripletas es ahora el esquema recomendado y el escenario actual del tratamiento del paciente candidato a trasplante. Posteriormente, se ha demostrado que Daratumumab en combinación con VRD (D-VRD), modificando Talidomida por Lenalidomida, puede llegar a conseguir mejores resultados. Existen publicados dos ensayos clínicos que han estudiado esta combinación: el estudio Griffin, fase 2, y el estudio Perseus, fase 3, publicado en diciembre de 2023. En nuestro entorno, D-VRD, por su perfil de eficacia y seguridad, es el esquema habitualmente preferido por los clínicos. A pesar de todo, cabe recordar que, en el momento actual, esta combinación carece de la indicación por las agencias reguladoras y, por tanto, tampoco la financiación por el sistema nacional de salud de nuestro país.

La terapia de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos se ha convertido en el tercer pilar básico del tratamiento de primera línea de los pacientes con diagnóstico de MM candidatos a trasplante. Se define mantenimiento como aquellos tratamientos administrados de forma continuada tras alcanzar la máxima respuesta con la inducción y trasplante para reducir el riesgo de recaída y aumentar la SLP y la supervivencia global (SG) (2). Por ello, el mantenimiento debe cumplir una serie de requisitos para poder ser llevado a cabo con esta finalidad: ser tolerable por un tiempo prolongado, ofrecer a los pacientes mínima carga de tratamiento y no comprometer la viabilidad o eficacia de tratamientos posteriores en caso de recaída.

En el momento actual, Lenalidomida es el único fármaco aprobado en Europa y Estados Unidos para el mantenimiento postrasplante (3). En nuestro país, es el único fármaco aprobado y financiado por el sistema nacional de salud para esta indicación.

El uso de Lenalidomida postrasplante está bien establecido y ampliamente utilizado en los últimos años. Son varios los ensayos clínicos fase 3 que han demostrado que el mantenimiento con Lenalidomida mejora de manera estadísticamente significativa la tasa de SLP y algunos de ellos también han demostrado que mejora de manera significativa la SG. El estudio CALGB fue uno de los primeros en comparar Lenalidomida versus placebo 100 días después del trasplante autólogo. Los resultados iniciales de este estudio demostraron una mejoría significativa en el tiempo hasta la progresión en el grupo de Lenalidomida (46 meses vs 27 meses,  $p < 0.001$ ) y la mediana de SG fue significativamente más larga en los pacientes que recibieron Lenalidomida (113.8 meses vs 84.1 meses,  $p < 0.0004$ ). Otros dos ensayos fase 3, IFM2005-02 y GIMEMA, demostraron un incremento significativo de SLP en la rama de mantenimiento con Lenalidomida versus placebo (HR de 0.50 y 0.47, respectivamente). Ninguno de los dos demostró diferencias significativas en SG. Un posterior meta-análisis, en el que se incluían los datos de estos tres ensayos clínicos (más de 1200 pacientes), publicado en 2017, confirmó la mejoría significativa en términos de SLP con el uso de Lenalidomida después del trasplante autólogo (52.8 vs 23.6 meses, HR 0.48; 95%, 0.41-0.55). Además, este meta-análisis demostró una reducción significativa del 25% en el riesgo de muerte con el mantenimiento de Lenalidomida frente a placebo u observación, con una mediana de SG 'no alcanzada' versus 86.0 meses, respectivamente ( $p = 0.001$ ). En el análisis de subgrupos, el mayor beneficio en SG fue observado en pacientes que habían alcanzado al menos muy buena respuesta parcial después del tras-



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA

plante autólogo, o en aquellos que habían recibido esquemas de inducción basados en Lenalidomida. Por último, fuera de ensayo clínico, en el año 2018 se publicaron los datos de vida real del registro observacional y prospectivo Connect MM (que englobó más de 3000 pacientes de 250 centros en Estados Unidos). Este estudio confirmó los beneficios previamente observados en los ensayos clínicos. En él, los pacientes que recibieron mantenimiento con Lenalidomida presentaban mejoría estadísticamente significativa en la tasa de SLP y también de SG (que generalmente era consistente entre todos los subgrupos analizados) comparados con los pacientes que no recibieron mantenimiento, y ello, además, sin empeoramiento de su calidad de vida (4).

Así, Lenalidomida fue aprobada en febrero de 2017 por la FDA y EMA para el tratamiento de mantenimiento después del trasplante autólogo.

El mantenimiento debe iniciarse después del trasplante, en los pacientes sin evidencia de progresión, después de una correcta recuperación hematológica (5). La dosis habitualmente utilizada es de 10 mg una vez al día durante 21 días seguidos cada 28 días (7 días de 'descanso') y, si se tolera bien, las guías recomiendan aumentar a 15 mg una vez al día. Por otra parte, de manera alternativa, se puede administrar Lenalidomida 'sin descanso', durante todos los días del ciclo. Es esto, en realidad, lo indicado en ficha técnica.

Históricamente, en los ensayos clínicos de Lenalidomida como mantenimiento postrasplante no se ha observado el mismo beneficio, ni en SLP ni en SG, en los pacientes de alto riesgo citogenético. Por este motivo, y con el auge de la medicina de precisión y personalizada, existe una necesidad creciente de optimizar el tratamiento de mantenimiento en este grupo de pacientes.

El mantenimiento doble con Lenalidomida y Bortezomib ha sido estudiado en pacientes de alto riesgo citogenético. El grupo Emory examinó el mantenimiento con VRd. En este estudio, se demostró una mediana de SLP de 32 meses y una SG a los 3 años de 93% con el doble mantenimiento, datos superiores a anteriores estudios con Lenalidomida en monoterapia u observación en este tipo de pacientes. Existen diferentes posologías para asociar Bortezomib a Lenalidomida como mantenimiento: ciclo convencional de cuatro dosis cada 3 meses durante 2 años (similar al utilizado por el grupo PETHEMA en los ensayos de Bortezomib en monoterapia para mantenimiento) o en pauta quincenal (esquemas HOVON). De todas formas, aunque el doble mantenimiento con VR parece ser una opción aconsejable en este tipo de pacientes, cabe recordar su ausencia de indicación y financiación por el sistema nacional de salud de nuestro país. El ensayo Mieloma XI demostró que los pacientes de ultra alto riesgo (dos o más alteraciones citogenéticas de alto riesgo) mantienen resultados muy pobres a pesar del beneficio del tratamiento con Lenalidomida en monoterapia. El ensayo OPTIMUM/MUK estudió la administración de tratamiento muy intensivo en pacientes de ultra alto riesgo (2 o más alteraciones citogenéticas y/o leucemia de células plasmáticas primaria). Los pacientes incluidos recibieron una inducción de 5 fármacos, trasplante autólogo acondicionado con Melfalán-Bortezomib y mantenimiento con D-VRd seguido de DRd. Los resultados estimados a 30 meses parecen ofrecer mejores datos que los publicados hasta la fecha en pacientes de ultra alto riesgo. Parece quedar claro, por tanto, que en pacientes de alto riesgo debemos intensificar el tratamiento (especialmente en los pacientes de ultra alto riesgo).

La adición de Daratumumab a Lenalidomida en el mantenimiento es una estrategia muy en boga en los últimos años a raíz de la publicación de diversos ensayos clínicos, ya no solo en pacientes de alto riesgo citogenético sino en la población general. El estudio Griffin, anteriormente comentado, estudió el esquema de inducción basado en cuatriplete (frente a triplete), trasplante autólogo y posterior mantenimiento con Lenalidomida en combinación con Daratumumab (DR) durante un máximo de 2 años (frente a mantenimiento en monoterapia). Con una mediana de seguimiento de casi 27 meses, la rama del cuatriplete, trasplante y doble mantenimiento con DR tenía mayores tasas de respuesta completa estricta demostrando que mantenimiento con DR resulta en respuestas más profundas. El ensayo clínico fase 3 Perseus compara la inducción de D-VRd, trasplante y consoli-



dación, y mantenimiento con DR frente a inducción con VRd, trasplante y consolidación, y mantenimiento en monoterapia. Recientemente se ha reportado como, en este estudio, los pacientes de la rama de Daratumumab presentaban mejoría significativa en SLP y profundidad de la respuesta ( $^3$ RC y EMR negativa) con beneficio consistente entre todos los subgrupos clínicamente relevantes. Ninguno de los dos estudios presenta una segunda randomización previa al inicio de mantenimiento, por lo que no es posible aislar por completo el efecto del mantenimiento doble. Este posible sesgo, en cambio, podrá ser mitigado con la publicación de los resultados del ensayo clínico Auriga, donde se compara el mantenimiento con DR frente a Lenalidomida en monoterapia en pacientes que han recibido inducción (sin Daratumumab) y trasplante y que mantienen EMR positiva.

Por último, la evaluación de la EMR durante el mantenimiento se ha demostrado como predictor de progresión de enfermedad y un marcador pronóstico de resultados a largo plazo. De hecho, se ha propuesto como objetivo primario del tratamiento en ensayos clínicos y como guía para determinar la duración del mantenimiento. Existen en la actualidad numerosos ensayos clínicos en activo que analizan la respuesta, duración y posible suspensión del mantenimiento según los hallazgos de EMR. En varios de ellos se sugiere que la estrategia de suspensión del mantenimiento, tras la consecución de la EMR negativa y el mantenimiento de la misma en determinaciones anuales durante 2-3 años, ofrece resultados superponibles a la continuación del mantenimiento (principalmente en pacientes de riesgo estándar). Lo que sí parece claro es que el análisis de la EMR durante el mantenimiento debe ser, en la medida de lo posible, incorporado a nuestra práctica clínica diaria.

Como resumen final, la recomendación actual es que los pacientes con MM que han recibido trasplante de consolidación deben iniciar Lenalidomida de mantenimiento tras la recuperación hematológica y que en aquellos que presentan alto riesgo citogenético se debe plantear estrategias de mantenimiento basado en combinación de dos o más fármacos o la inclusión en ensayos clínicos.

Durante mucho tiempo la recomendación de mantenimiento ha sido hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad intolerable, y parece que esta indicación puede verse modificada según los resultados de los ensayos clínicos basados en análisis de EMR. Podría ser razonable suspender el mantenimiento si un paciente de riesgo estándar, después de 2 ó 3 años de mantenimiento, alcanza EMR negativa (y esta ha sido mantenida en dos determinaciones anuales consecutivas). Si la EMR permanece positiva, la recomendación final es que el mantenimiento debe continuarse en el tiempo.

## BIBLIOGRAFÍA

1 Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U; EHA Guidelines Committee. Electronic address: [guidelines@ehaweb.org](mailto:guidelines@ehaweb.org); ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):309-322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014. Epub 2021 Feb 3. Erratum in: *Ann Oncol*. 2022 Jan;33(1):117. doi: 10.1016/j.annonc.2021.10.001. PMID: 33549387.

2 Dimopoulos MA, Jakubowiak AJ, McCarthy PL, Orlowski RZ, Attal M, Bladé J, Goldschmidt H, Weisel KC, Ramasamy K, Zweegman S, Spencer A, Huang JSY, Lu J, Sunami K, Iida S, Chng WJ, Holstein SA, Rocci A, Skacel T, Labotka R, Palumbo A, Anderson KC. Developments in continuous therapy

and maintenance treatment approaches for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2020 Feb 13;10(2):17. doi: 10.1038/s41408-020-0273-x. PMID: 32054831; PMCID: PMC7018731.

3 Hwang A, Hayden P, Pawlyn C, McLornan D, Garderet L. The role of maintenance therapy following autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: Considerations on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Br J Haematol*. 2024 Apr;204(4):1159-1175. doi: 10.1111/bjh.19353. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38390784.

4 Jagannath S, Abonour R, Durie BGM, Narang M, Terebelo HR, Gasparetto CJ, Toomey K, Hardin JW, Wagner L, Agarwal A, Srinivasan S, Kitali A, Flick ED, Sturniolo M, Rifkin RM. Impact of post-ASCT maintenance therapy on outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma in Connect MM. *Blood*



# XIX CONGRESO ANUAL

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

**22, 23 y 24 ABRIL 2025. MUTUA MADRILEÑA**

Adv. 2018 Jul 10;2(13):1608-1615. doi: 10.1182/bloodadvances.2018017186. Erratum in: Blood Adv. 2020 Feb 11;4(3):444. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001494. PMID: 29986853; PMCID: PMC6039656.

5 Grupo Español de Mieloma. Guía de Mieloma Múltiple. Grupo Español de Mieloma [libro en internet]. 1ª edición. Luzán5; 2021. Disponible en: <https://sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones/123889-guias-recomendaciones-2020-2019>



## SECUENCIACIÓN DEL TRATAMIENTO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA/REFRACTARIO

*Dra. María Concepción Aláez Usón.  
Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
Hospital U. HLA Moncloa. Madrid.*

### INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances recientes, el mieloma múltiple sigue siendo una enfermedad incurable para la mayoría de los pacientes.

En la era actual las opciones de tratamiento del mieloma múltiple han aumentado; y si bien los avances en la terapia de primera línea han mejorado los resultados, también han generado desafíos en el manejo de la enfermedad en recaída, ilustrados en las diferentes recomendaciones y algoritmos de las guías de grupos internacionales como EHA/ESMO y NCCN.

En la recaída el manejo puede ser complejo ya que el tratamiento ejerce una presión selectiva que aumenta la heterogeneidad, al fomentar la aparición de poblaciones subclonales que conducen a la recurrencia de la enfermedad. Durante las dos últimas décadas el enfoque en la investigación se ha centrado en superar la resistencia a los medicamentos con nuevas dianas y mecanismos de acción.

### FACTORES CLAVES EN LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

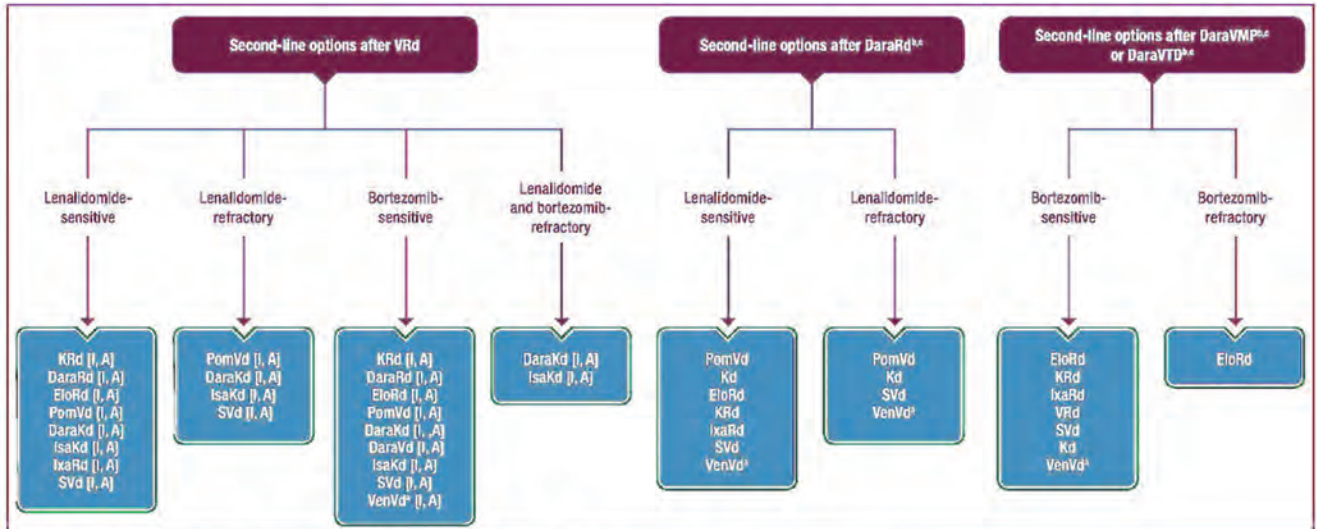
La selección de la terapia en la recaída debe basarse en la evaluación integral del paciente, siendo importante para ello varios factores:

- Tipo de recaída; diferenciando entre recaídas bioquímicas y recaídas clínicas.
- Terapias previas, ya que elección del régimen dependerá de la respuesta y la tolerabilidad previa, teniendo en cuenta el manejo de las toxicidades de líneas previas.
- Comorbilidades y estado funcional del paciente.
- Disponibilidad y acceso a las diferentes terapias, así como cuestiones psicosociales y acceso a la atención médica. La posibilidad de acceso a ensayos clínicos; la vía de administración y las aprobaciones de medicamentos también son considerados importantes a la hora de seleccionar el tratamiento.

En términos de tratamiento farmacológico se debe considerar un régimen triple que contenga al menos 2 nuevos medicamentos a los que el paciente no sea refractario.

### RECOMENDACIONES ACTUALES DE TRATAMIENTO EN LA RECAÍDA

Las guías EHA/ESMO, referencia en el tratamiento del Mieloma y actualizadas en 2021; proponen un algoritmo de tratamiento para pacientes en 1º recaída y recaídas posteriores basados en los resultados de ensayos clínicos con las diferentes combinaciones y guiados por los esquemas recibidos en líneas previas.



**Figure 2. Second-line options for MM patients who received VRd and Dara-based front-line therapies.**

The three different flow-charts shown in this figure depict three different scenarios—depending on the first-line treatment given (from left to right):

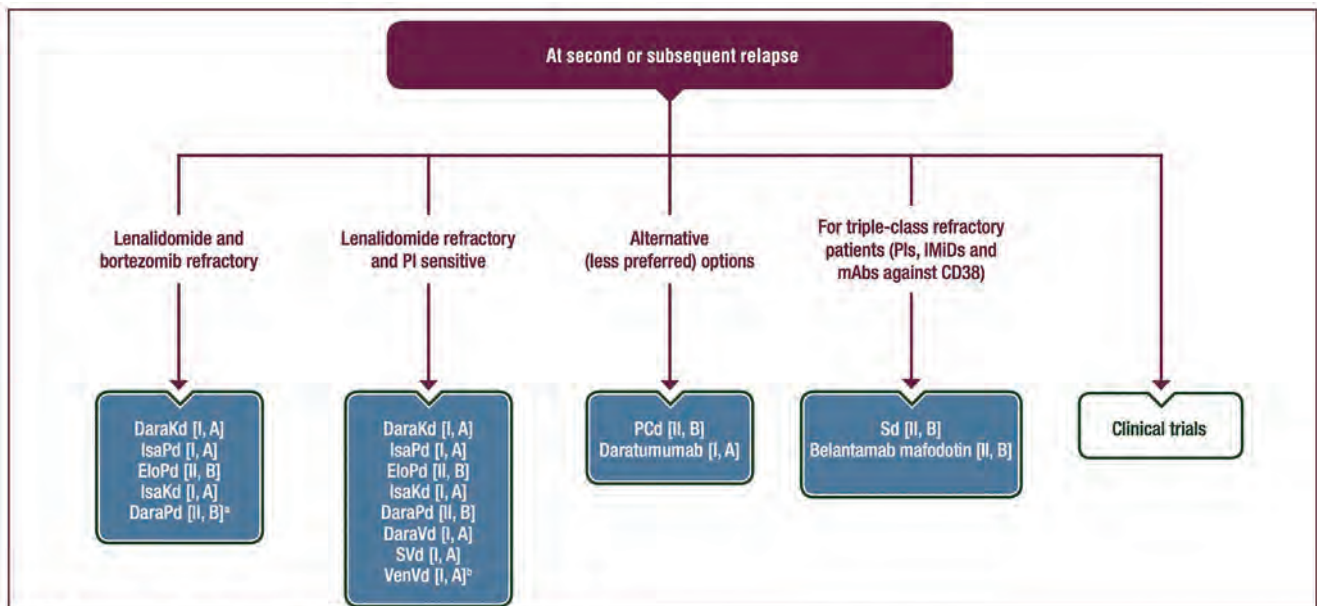
- second-line options after VRd first-line treatment;
- second-line options after DaraRd first-line treatment and
- second-line options after DaraVMP or DaraVTD first-line treatment.

Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; Isa, isatuximab; Ixa, ixazomib; K, carfilzomib; Kd, carfilzomib/dexamethasone; MM, multiple myeloma; PomVd, pomalidomide/bortezomib/dexamethasone; Rd, lenalidomide/dexamethasone; S, selinexor; Vd, bortezomib/dexamethasone; VMP, bortezomib/mephalan/prednisone; VRd, bortezomib/lenalidomide/dexamethasone; Ven, venetoclax; VTD, bortezomib/thalidomide/dexamethasone.

<sup>a</sup> Patients with t(11;14).

<sup>b</sup> Patients who progress while on monthly Dara are considered as Dara-refractory.

<sup>c</sup> All recommendations for patients who receive front-line therapy with Dara-based therapies are based on panel consensus as there are no trials evaluating regimens in second-line therapy that include patients refractory or exposed to Dara.



**Figure 3. Recommendations for MM patients who receive a third or subsequent line of therapy.**

Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; IMiD, immunomodulatory drug; Isa, isatuximab; Kd, carfilzomib/dexamethasone; mAb, monoclonal antibody; MM, multiple myeloma; PCd, pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone; Pd, pomalidomide/dexamethasone; PI, proteasome inhibitor; S, selinexor; Sd, selinexor/dexamethasone; Vd, bortezomib/dexamethasone; Ven, venetoclax.

<sup>a</sup> Only phase IB data are published for DaraPd. Publication of phase III data are expected in 2021.

<sup>b</sup> For patients with t(11;14) or high BCL2 levels.

En líneas generales las Recomendaciones se resumen en:

- Pacientes que han recibido tratamientos basados en bortezomib en 1º línea sin Lenalidomida o Daratumumab podrían recibir tratamientos basados en Inmunomoduladores (IMiDs) Lenalidomida: RD, KRd, DaraRd, IRd y EloRd.



- Pacientes refractarios a Lenalidomida en 1º línea podrían recibir tratamientos basados en Inhibidores de Proteosomas (IP): PomVd, DaraKd, IsaKd o DaraVd. Si además son refractarios a AntiCD38, KCd o KPd podrían ser alternativas.
- Pacientes refractarios y/o expuestos a IMiDs e IP; IsaPd, IsaKd e EloPd podrían ser opciones.
- Para triple expuestos (IMiDs, IP y AntiCD38) Selenixor-d o Belantamab estarían recomendados.

En el momento actual existen varios factores que condicionan el uso de las guías ESMO para la secuenciación del tratamiento en nuestro entorno:

- La integración de los anticuerpos monoclonales AntiCD38, en concreto Daratumumab; en el tratamiento del mieloma múltiple en primera línea recién diagnosticado se ha convertido en el estándar de tratamiento basado en varios ensayos clínicos; demostrando superioridad en la tasa y profundidad de respuesta lo que se traduce en mejores tasas de SLP y SG; pero condiciona que la mayoría de los pacientes sean desde la primera línea de tratamiento doble o triple expuestos/refractarios a los principales grupos de terapias disponibles.
- La mayoría de los pacientes reciben en el momento actual esquemas de mantenimiento con Lenalidomida.
- Las nuevas terapias pasan del laboratorio a la práctica clínica a un ritmo rápido y hoy en día tenemos disponibles nuevas estrategias como los anticuerpos biespecíficos, células CarT o nuevas formulaciones como el Melflufen que se han incorporado al tratamiento de los pacientes en recaída.
- El entorno regulatorio en España hace que no todas las opciones descritas estén a nuestro alcance por aprobación y financiación de las autoridades sanitarias.

Teniendo en cuenta estos aspectos, las Guías del grupo de GM de Castilla y León, recientemente actualizadas, han elaborado un cuadro que resulta más aplicable a nuestro entorno actual.

## **NUEVOS FÁRMACOS INCORPORADOS A LA SECUENCIA DE TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA/REFRACTARIEDAD.**

### **BELANTAMAB**

Es un anticuerpo monoclonal AntiBCMA humanizado que está conjugado con monometil auristatina-F, un agente disruptor de microtúbulos. En un ensayo de fase II realizado en 196 pacientes con MM en recaída o refractario que no había respondido a tres o más líneas de terapia, obtuvo un 33% de respuestas. La toxicidad de grado 3-4 más común fue la queratopatía en aproximadamente el 25% de los pacientes. Desafortunadamente, la interrupción de la terapia limitó su eficacia y el ensayo no mostró un beneficio significativo por lo que el fármaco fue retirado. Con una frecuencia y dosis más baja la queratopatía puede ser menor. Dos estudios recientes (DREAMM-7 que compara Bela-Vd frente a DVd y DREAMM-8 que compara Bela-Pd frente a VPd) han demostrado un beneficio significativo con Belantamab en tasa, profundidad y duración de la respuesta; lo que ha favorecido la instauración de un programa de Uso compasivo expandido gratuito para pacientes en 2º y 3º línea; a la espera de los informes favorables de las agencias regulatorias.

## Tratamiento del Mieloma Múltiple en Recaída / Refractario

LÍNEA DE TRATAMIENTO	Sensible a anti-CD38		Refractario a anti-CD38		Triple expuesto (incluido IMiD, IP y anti-CD38)	
	Sensible a lenalidomida	Refractario a lenalidomida	Sensible a lenalidomida	Refractario a lenalidomida	Anti-BCMA	Anti-GPRC5D
2ª y sucesivas	DRd+ KRd DVd Kd SVd^ BPd* / BVd*	IsaKd DVd PVd Kd Cilta-cel^ SVd^ DKd^ / DPd^ BPd* / BVd*	KRd PVd Kd Pd SVd^ BPd* / BVd* PoCydex* KyCydex*	PVd Kd Pd / -d Cilta-cel^ SVd^ BPd* / BVd* KyCydex* PoCydex*	Talquetamab^	
3ª y sucesivas		IsaPd		Ari0002h# Ide-cel^		
4ª y sucesivas		IsaPd		Melflufen-d\$ Teclistamab Etranatamab Ide-cel Cilta-cel^		
Recomendación del Grupo Gammapatías Monoclonales de Castilla y León		Ensayo Clínico / Programas de Acceso Temprano / Exención hospitalaria#				

+ Priorización avalada por el Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León  
^ Consultar estado de Financiación en MSCBS (<https://www.msCBS.gob.es/profesionales/medicamentos.do>)  
§ Si TAPH previo, la remisión hasta la progresión deberá ser de al menos 3 años desde el trasplante.

\* No aprobado en ficha técnica  
# Ari0002h aprobación de exención hospitalaria

### MELFLUFEN

Es un fármaco alquilante conjugado con un péptido que tiene una acción rápida alquilante sobre las células tumorales. Una vez dentro de la célula del mieloma, sufre una escisión lo cual origina metabolitos alquilantes hidrofílicos que inducen de forma rápida daños irreversibles en el DNA que conllevan a la apoptosis de las células del mieloma. Está indicado en combinación con Dexametasona en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos 3 líneas de tratamientos y cuya enfermedad es resistente al menos a un IP, un IMiD y un AntiCD38. En el caso de los pacientes que han recibido un autoTPH el tiempo transcurrido hasta la progresión deberá ser de al menos 3 años desde el trasplante. La aprobación deriva del estudio HORIZON, de fase II en el que se obtuvo una tasa de respuestas globales (RG) del 28.8% y mediana de duración de la respuesta de 7.6 meses. Su uso ha obtenido la financiación en mayo de 2024.

### ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS Y CART

En los últimos dos años se han aprobado varios medicamentos prometedores con nuevos mecanismos de acción, incluidas las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR): Ide-cel y cilta-cel; y los anticuerpos biespecíficos.

Los anticuerpos biespecíficos son una clase de inmunoterapia diseñada para unirse simultáneamente a las células T a través de CD3 y a los antígenos de superficie de la célula tumoral (BCMA, GPRC5d y FcRH5) que induce



la activación de las células T lo que da como resultado la liberación de granzimas y perforinas, así como de citoquinas proinflamatorias que conduce a la muerte de las células tumorales.

Teclistamab es un anticuerpo biespecífico BCMA-CD3 que fue aprobado por la EMA en agosto de 2022 para pacientes que habían recibido previamente 3 o más terapias; en base a los resultados del estudio Majes-TEC 1 en el que participaron 157 pacientes y mostró tasas de respuestas globales de 63% y mediana de supervivencia libre de progresión de 11.3 meses.

Talquetamab es un anticuerpo biespecífico GPRC5d-CD3 que fue aprobado por la EMA en agosto de 2023 para pacientes que habían recibido 3 o más terapias en base a los resultados del estudio MonumentAL-1 en el que participaron 143 pacientes y mostró tasas de respuestas globales del 74.1% y mediana de supervivencia libre de progresión de 11.9 meses.

Elranatamab es un anticuerpo biespecífico BCMA-CD3 que fue aprobado por la EMA en agosto de 2023 para pacientes que habían recibido 3 o más terapias previas en base a los resultados del estudio MagnestisMM-3 en el que participaron 123 pacientes y mostró tasas de respuestas globales del 61% y una mediana de SLP de 17.2 meses.

La terapia con células CAR-T es una opción de inmunoterapia nueva para pacientes con MM refractario o recidivante. Idecabtagene vicleucel (Ide-cel) y ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) son dos productos CAR-T dirigidos al BCMA que han demostrado actividad clínica significativa en ensayos fase II y fueron aprobados para pacientes que han fracasado a 4 o más tratamientos previos. En 128 pacientes en un ensayo fase II, ide-cel se asoció con una tasa de respuesta del 73% (33% RC o mejor) con mediana de SLP 8.8 meses. El cilta-cel también ha demostrado actividad en 97 pacientes en un ensayo fase II, con una tasa de respuestas globales del 97% con RCs el 67% y SLP a los 12 meses del 77%.

En España Ide-cel tiene aprobación y financiación en pacientes adultos en recaída que han recibido al menos 3 tratamientos previos incluidos un IMiD, un IP y un AntiCD38 con restricción a la indicación: ECOG 0-1 y excluidos pacientes con infección activa por HIV, VHB, VHC y pacientes que han recibido previamente terapias dirigidas contra BCMA, AloTPH o linfocitos T modificados; pacientes con trastornos del SNC, hepático, renal, medular, cardíaca o pulmonar o en tratamiento con inmunosupresores.

## **FUTURO EN LA SECUENCIACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL MIELOMA EN RECAÍDA/REFRACTARIEDAD**

La secuenciación de los tratamientos en los casos de los pacientes en recaída representa un área de gran necesidad. La eficacia de los nuevos agentes en el contexto de recaída/refractariedad plantea la cuestión de su utilidad en el contexto de líneas más tempranas, incluso en primera línea y los datos de los ensayos actualmente en desarrollo en estos pacientes serán importantes para determinar si estos nuevos agentes son curativos o un puente hacia la curación.

Con tantas terapias dirigidas a BCMA disponibles, una pregunta obvia es si estas pueden usarse secuencialmente. En 2019 se informó por primera vez de dos pacientes que respondieron de forma secuencial a terapias dirigidas a BCMA; y desde entonces se ha confirmado la seguridad y la eficacia de estas terapias secuenciales en varios estudios retrospectivos y prospectivos.

Todavía no hay datos suficientes para confirmar la mejor secuencia, y aunque no es óptimo comparar entre

estudios; los datos actuales sugieren que el uso de un CarT BCMA primero, seguido de un Ac biespecífico BCMA después podría ser mejor secuencia en comparación con la secuencia inversa, aunque se requieren ensayos prospectivos o grandes datos de vida real para confirmar esta hipótesis.

Agent	Population/design	n			% ORR ( $\geq$ CR); median DOR in months (95% CI); median PFS in months (95% CI) at reported median follow-up (if available)			
		Prior BCMA CART	Prior BCMA BsAb	Prior BCMA ADC	Prior BCMA CART	Prior BCMA BsAb	Prior BCMA ADC	Any prior anti-BCMA
Belamaf <sup>EMR19</sup>	Commercial belamaf after prior anti-BCMA CART; 3 retrospective single-institution analysis—pooled results	22	None	None	18% (NR); NR; NR	—	—	—
Ide-cel <sup>5</sup>	KarMMa-1; prospective phase 2 trial. Analysis of patients retreated with ide-cel upon progression.	28	—	—	21% (0% $\geq$ CR); NR; 1.0 (1.0–2.1)	—	—	—
Ide-cel <sup>2*</sup>	Commercial ide-cel recipients; retrospective multi-institution analysis	5	7	36	100% (60% $\geq$ CR) NR; NE	85.7% (42.9% $\geq$ CR); NR; 2.83	67.6% (21.6% $\geq$ CR); NR; 3.19	74% (29% $\geq$ CR); NR; 3.2
Cilta-cel <sup>16</sup>	Cilta-cel recipients (cohort C CARTITUDE-2); prospective phase 2 trial	None	7	13	—	57.1% (14.3% $\geq$ CR); 8.2 (4.4-NE); 5.3 (0.6-NE) at 10.9 months	61.5% (38.5% $\geq$ CR); 11.5 (7.9-NE); 9.5 (0.99-NE) at 11.8 months	60% (30% $\geq$ CR) 11.5 (7.9-NE); 9.1 (1.5-NE) at 11.3 months
CT103A <sup>8</sup>	Recipients of CT103A BCMA CART (n=103 total); subgroup analysis, prospective phase 1 trial	12	None	None	75% (41.7% $\geq$ CR); 6.3 (2.9-NE); NR at 12.2 months	—	—	—
Teclistamab <sup>19*</sup>	Teclistamab recipients (MajesTec-1 cohort C), prospective phase 1/2 trial	15	None	29	53.3% (26.7% $\geq$ CR); NR; NR at 12.5 months	—	55.2% (24.1% $\geq$ CR); NR; NR at 12.5 months	52.5% (27.5% $\geq$ CR); NE (10.5-NE); NR at 12.5 months
Elranatamab <sup>19*</sup>	Elranatamab recipients (4 MagnetisMM prospective studies); pooled sub-group analysis	36	None	59	52.8% (19.6% $\geq$ CR); NE (9.8-NE); 10.0 (1.9-NE) at 11.3 months	—	42.4% (18.7% $\geq$ CR); 13.9 (6.8-NE); 3.9 (1.9–6.6) at 11.3 months	46% (18.4% $\geq$ CR); 17.1 (9.8-NE); 5.5 (2.2–10.0) at 11.3 months

\*Nonexhaustive list of selected studies.

\*Updated data as presented during ASH 2022, ASCO 2022, or ASCO 2023 meetings.

Afortunadamente la investigación clínica nos ofrece nuevas opciones con actividad demostrada después de la terapia AntiBCMA, incluido CART y anticuerpos biespecíficos no dirigidos al BCMA y nuevos tratamientos con combinaciones basadas en Selenixor (inhibidor selectivo de la Exportina E), Iberdomida o Mezigdomida (nuevos moduladores orales de la ligasa E3 del cereblon: CELMoD) o el Modakafusp alfa (inmunocitocina que consiste en un anticuerpo anti-CD38 fusionado a 2 moléculas de interferón alfa atenuadas).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Hemasphere*. 2021; 5:e528.
- 2 S. Vincent Rajkumar. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024;99:1802-1824.
- 3 Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA. How I treat relapsed multiple myeloma. *Blood* 2022 May 12;139(19):2904-2917.
- 4 Paula Rodriguez-Otero, Saad Usmani, Adam D cohen et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use or T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2024 May;25(5):e205-e216.
- 5 Yi Lin, Lugui Qiu, Saad Usmani et al. Consensus guidelines and recommendations for the management and response assessment of chimeric antigen receptor T-cell therapy in clinical practice for relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group Immunotherapy Committee. *Lancet Oncol*. 2024 Aug;25(8):e374-e387.
- 6 Beatrice Razzo, Alfred L. Garfall, and Adm D. Cohen. Options at the time of relapse after anti-BCMA therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023. Dec 8;2023(1):450-458



## GAMMAPATÍAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADO CLÍNICO: CÓMO SOSPECHARLAS Y DIAGNOSTICARLAS

*Dr. Eugenio Giménez Mesa  
Servicio de Hematología  
Hospital U. Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid*

### INTRODUCCIÓN

El concepto de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), fue introducido por R. Kyle(1) en 1978, define una afección premaligna caracterizada por la presencia de una inmunoglobulina monoclonal (CM) en suero < 3g/dl y una infiltración <10% de células plasmáticas o linfoplasmáticas clonales en medula ósea, sin ningún daño orgánico atribuible al CM.

La progresión maligna a Mieloma Múltiple (MM) o macroglobulinemia de Waldenström (MW), entre otros, está indicado por el desarrollo de características específicas de la enfermedad, por ejemplo, síntomas CRAB en MM, o bien pancitopenia, organomegalias e hiperviscosidad en la EW.

La GMSI se presenta en torno 3% de la población blanca mayor de 50 años .tres veces mayor en africanos y afroamericanos, y suele ser un hallazgo incidental

Hay 3 subtipos de GMSI (2):

- 1 - GMSI no IGM (IgG, IgA o IgD), subtipo más común con potencial de progresar MM, y con menos frecuencia a Amiloidosis AL (AAL).
- 2 - GMSI IgM: representa el 15% de los casos, con potencial de progresar a MW y menos frecuentemente Linfoma o AAL.
- 3 - GMSI de cadena ligera (CL): el CM carece de cadena pesada, puede evolucionar a MM, AAL o enfermedad por depósitos de CL.

### CONCEPTO DE GMSC

Pero incluso en ausencia de enfermedad maligna específica (MM, EW, LLC) se conocen varios tipos de daño orgánico en el contexto de GMSI, que involucran fundamentalmente enfermedades a nivel renal, sistema neurológico periférico, cutáneo y ocular, configurando una entidad de amplio espectro que conocemos como GMSC, y cuya fisiopatología puede variar de afectación de un solo órgano hasta enfermedades sistémicas.

### CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico de esta entidad es complicado por varias causas:

- 1 - Presencia de síntomas inespecíficos en muchas ocasiones
- 2 - Presentaciones complejas afectando a varios órganos o sistemas
- 3 - Conocimiento deficiente de la fisiopatogénesis, y aunque se proponen varios mecanismos involucrados: depósito de CM, actividad como autoanticuerpos, activación de citoquinas y vía alternativa del complemento, los mecanismos son ampliamente desconocidos (3)

4 - Escaso número de pacientes diagnosticados de GMSC

## CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

En general, no existe consenso sobre el tratamiento en cada una de las entidades que veremos a continuación. Hay dos aproximaciones a la hora de plantear un tipo de tratamiento:

- 1 - Tratamientos que impliquen reducción o eliminación del clon productor de CM, asumiendo que la gammapatía monoclonal es el principal agente etiológico, incluiría tratamiento para neoplasia hematológicas.
- 2 - Modulación inmunológica con terapias inmunomoduladoras tales como los corticoides, inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), u otros fármacos inmunomoduladores.

Por tanto, en el abordaje diagnóstico y terapéutico de estas entidades es fundamental una aproximación multidisciplinar.

## GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO RENAL (GMSR)

En 2012 International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group Define la Gammapatía Monoclonal de Significado Renal (GMSR) (4) como conjunto de enfermedades que se caracterizan patogénicamente por la proliferación de un clon de linfocitos B o células plasmáticas que sintetizan y secretan una inmunoglobulina monoclonal o uno de sus componentes (cadenas ligeras o pesadas), con capacidad para depositarse y producir daño a nivel glomerular, tubular, intersticial o vascular

El reconocimiento de la GMSR nos ha permitido: Realizar procedimiento diagnóstico, valorar actitud terapéutica, control de la síntesis y secreción de CM

Y ello, independientemente de los criterios clásicos vinculados con la expansión tumoral maligna.

En la patogenia de la GMSR, las lesiones renales son causadas principalmente por el depósito y/o actividad anormal de proteínas monoclonales en el riñón, tales como elevación de niveles de VGFG, autoanticuerpos contra membrana basa glomerular y fosfolipasa A, contra factor H del complemento, el factor I y el receptor del complemento 1 (CR1) entre otros.

El espectro clínico es variado, raramente el debut ocurre como Fallo Renal Agudo o un síndrome. Nefrótico, más habitual en el contexto del MM o AAL, y suele presentar una progresión subaguda del deterioro renal.

Debemos sospechar una GMSR en pacientes con una GMSI que presenten insuficiencia renal inexplicable y/o proteinuria, y en aquellos que presenten deterioro inexplicable de la función renal y/o proteinuria y se descubra una gammapatía monoclonal.

El trabajo diagnóstico deberá incluir:

- 1 - Diagnóstico de la gammapatía subyacente mediante estudio de proteínas en suero, orina y aspirado de MO.
- 2 - Realización de Biopsia Renal considerada la prueba príncipes del diagnóstico excepto si ya existe un diagnóstico firme de AAL o síndrome de Fanconi.

Aunque no existe un marcador biológico que nos ayude en su diagnóstico sabemos que la presencia de proteinuria  $\geq 1,5$  g/día, hematuria y una proporción anómala de cadenas ligeras libres en suero, pueden predecir la presencia de GMSR (5)

Histológicamente la afectación renal es amplia, desde glomerulonefritis, glomerulopatías, nefropatías tubulares proximales, histiocitosis con acumulo de cristales, nefropatía por cilindros y enfermedad por depósito entre otras (6)

Respecto al tratamiento el objetivo principal de preservar la función renal. Varios estudios de pacientes con



MGRS han demostrado que los resultados renales están estrechamente asociados con la respuesta hematológica a la quimioterapia (7).

De forma general, se han utilizado tratamiento antimieloma si el clona estaba constituida por células plasmáticas, y esquemas basados en rituximab, bendamustina e Inhibidores de la tirosín kinasa de Bruton en caso de proliferación linfoplasmocítica

## **AFECTACIÓN DE SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO (SNP) POR GMSC**

La inmunoglobulina implicada en la GMSC que afecta al SNP es generalmente, aunque no exclusivamente IgM, y está presente en el 10% de paciente con MGUS. La incidencia de CM en las neuropatías periféricas se mueven en el rango del 3 al 10% (8).

En la fisiopatología de esta entidad se han propuestos varios mecanismos mediados por la IgM, incluyendo la desmielinización, la unión a glucoproteína asociada a la mielina y anticuerpos antigangliosidos<sup>(9)</sup>. Al igual que en la GMSR, no disponemos de biomarcadores fiables que nos ayuden al diagnóstico, y al contrario que en esta, la biopsia neural no proporciona una arma eficaz, por su para diagnosticarla.

Por tanto el diagnóstico depende fundamentalmente de un abordaje multidisciplinar, experiencia de los médicos que atienden a estos pacientes, ayudado por la determinación de anticuerpos contra la glucoproteína asociada a mielina (MAG) y anticuerpos antigangliosidos.

Entre las entidades reconocidas en este contexto nos encontramos (8):

1 - Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP): asociada a GMSC con presencia de CM IgM kappa dirigidos contra MAG., presentes en aproximadamente la mitad de los pacientes, que lleva a desmielinización de fibras sensoriomotoras distales.

Clínicamente suele ser una afectación sensitiva de evolución progresiva, simétrica, distal, moderada, con debilidad leve muscular distal.

La imagen de biopsia de nervio periférico incluyen en ensanchamiento de las laminas de mielina (bulbo de cebolla) y depósito de IgM y C3d en las vainas, que junto con títulos elevados de Ac anti-MAG, ayudan al diagnóstico.

El tratamiento suele ser innecesario en las formas de progresión lenta, en caso contrario se opta por plasmaféresis. IGIV y corticoides, alcanzando un promedio de respuesta del 60%.

También se emplea fármacos inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, Rituximab, en distintas asociaciones, y últimamente existe un ensayo fase II con el inhibidor de la TKB, Zanabrutinib. La forma no anti-MAG tiene un comportamiento y características similares.

2 - Síndrome CANOMA: neuropatía atáxica crónica, oftalmoplejía, paraproteína IgM, crioaglutininas y anticuerpos disialosilo. La fisiopatología implica autoanticuerpos mediados por IgM contra gangliósidos con grupos disialosilo que afectan los nervios sensoriales, oculares y bulbares, lo que provoca problemas de marcha, debilidad muscular y parestesia. La enfermedad es de naturaleza progresiva. Existen varias opciones de tratamiento eficaces IgIV y rituximab. Un estudio retrospectivo multicéntrico francés de 45 pacientes respuesta clínica del 53% y el 52% con IgIV y rituximab, respectivamente,

3 - Miopatía nemalínica de aparición tardía esporádica (SLOMN) se caracteriza por debilidad muscular subaguda y progresiva, dolor y atrofia que afecta las miofibras de las extremidades proximales, el cuello y la cara (10). más de la mitad de los pacientes tienen CM. El mecanismo exacto y la etiología de SLOMN no están claros.

Para el tratamiento de primera línea de SLOMN, se debe considerar la terapia de células hematopoyéticas autólogas (AHCT) después de melfalán en dosis alta, que demostró altas tasas de respuesta favorable. Se ha demostrado que la quimioterapia dirigida contra el MM (lenalidomida con dexametasona, rituximab con

ciclofosfamida o bortezomib con ciclofosfamida y dexametasona) en pacientes no aptos para el AHCT produce algunos resultados positivos.

## **AFECTACIÓN OCULAR DE LA GMSC**

La afectación oftalmológica fundamental es corneal y retiniana. y evoluciona con pérdida de agudeza visual. Dos entidades bien definidas están incluidas

- 1 - Queratopatía paraproteinémica o queratopatía inmunotactoide: causada por depósitos corneales bilaterales de Inmunoglobulina que generalmente es IgG kappa. Cursa con opacidades con pérdida de agudeza visual. Los depósitos pueden tener forma de cristales o no cristalinos (en banda, parches). El tratamiento depende de la severidad, siendo innecesario en ocasiones aunque sí su seguimiento. En casos severos, tratamientos con Qt o incluso TAPH, pueden detener la progresión, el trasplante de córnea no beneficia dado la tasa de recurrencia y los tratamientos tópicos son ineficaces
- 2 - Maculopatía por GMSC. Afectación aún más rara caracterizada por inflamación de iris y cuerpo vítreo que puede conducir al desprendimiento de retina. Se ha sugerido la actividad de autoanticuerpos contra la macula además de los depósitos de CM en su fisiopatología. No existe tratamiento óptimo, la reducción de la clona con Qt y/o rituximab, puede resolver la afectación, la cirugía, acetazolamida, espirorenona y agentes tópicos no son efectivos a largo plazo.

## **AFECTACIÓN CUTÁNEA DE GMSC**

La piel es uno de los órganos más comúnmente afectados por la GMSC (8) (Figura 1), gran cantidad de otras manifestaciones cutáneas pueden ser causadas por depósitos vasculares del CM, respuesta anormal de citocinas o actividad patológica de inmunoglobulinas, entre ellas destacan:

- 1 - Síndrome de Schnitzler  
Enfermedad autoinflamatoria sistémica de inicio tardío, se caracteriza por fiebre periódica, urticaria, dolor óseo con ateroscleróticos, mialgia, linfadenopatía y artralgia, así como trastornos inmunoproliferativos, como el linfoma de células B o MGUS principalmente IgM k. La enfermedad afecta a adultos de mediana edad. Las complicaciones incluyen trastorno linfoproliferativo y amiloidosis AA, si no se tratan.  
Datos recientes también sugieren un uso prometedor de los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton, como un modo de terapia anticlonal.
- 2 - Escleromixedema  
Se trata de una mucinosis cutánea rara con algunas manifestaciones sistémicas en asociación con GMSC. Ocurre en adultos de mediana edad y se caracteriza por una erupción papular generalizada con esclerosis, que es el resultado de la fibrosis y la deposición de mucina. La afectación multiorgánica a nivel sistemas cardíaco, digestivo, pulmonar, renal, músculo esquelético y nervioso es la causa de una alta mortalidad. La etiología y patogénesis incluyen la proliferación de fibroblastos que podría ser estimulada por la disregulación de citocinas y paraproteínas que involucran principalmente a IgG lambda.
- 3 - Xantogranuloma necrobiótico  
Es otra patología cutánea idiopática asociada con paraproteinemia observada en adultos mayores con una edad media de 62 años. Se describe como una histiocitosis de células no Langerhans que se manifiesta con pápulas, placas o nódulos de varios colores más comúnmente en la piel periorbitaria, aunque también pueden verse afectadas otras regiones del cuerpo. También pueden ocurrir lesiones sistémicas con com-

promiso ocular, gastrointestinal, cardíaco y respiratorio ). El 82% de los pacientes presentan GMSC, siendo IgG-kappa el subtipo más común

4 - Otros más infrecuentes comprenden enfermedades como :

Xantomatosis hiperlipidémica y no hiperlipidémica, síndrome TEMPI (telangiectasias, eritrocitosis y eritropoietinemia, gammapatía monoclonal, acumulación de líquido periférico, derivación intrapulmonar), cutis laxa adquirida, pioderma gangrenoso, eritema elevatum diutinum, dermatosis pustulosa subcorneal (Sd. Snnedon-Wilkinson), síndrome de Sweet y dermatosis urticarial neutrofílica y enfermedad de Clarkson (síndrome de fuga capilar sistémica)

En cuanto a la terapéutica, exceptuando el anakinra e Inhibidores de la tirosín kinasa de Bruton en el síndrome De Schnitzler o IGIV alta dosis en el escleromixedema, no existen recomendaciones universalmente aceptadas. Se han ensayado múltiples tratamientos, con más o menos éxito.



Figura 1: Cutaneous manifestations of MGCS. (A) Schnitzler syndrome (B) Nonhyperlipidemic xanthomatosis (C) Telangiectasias in TEMPI syndrome (D) Acquired cutis laxa (E) Subcorneal pustular dermatosis (G) Necrobiotic xanthogranuloma (F) Scleromyxedema

## OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS CON GMSC

1 - Deficiencia adquirida del inhibidor de C1.

Se manifiesta con episodios recurrentes de angioedema de la piel y la mucosa de los tractos gastrointestinal y respiratorio superior. La patogénesis implica autoanticuerpos contra el inhibidor de C1, así como la actividad anormal de la vía clásica del complemento por el tejido neoplásico). Se ha informado de la presencia de CM (sin un tipo predominante específico) en el 30-40% de los pacientes. El manejo de la enfermedad se centra en el tratamiento agudo de los episodios de angioedema

2 - Enfermedad de von Willebrand adquirida

Corresponde a solo el 1-5% de todos los casos con una presentación clínica y de laboratorio similar también

observada en el tipo hereditario. Esta enfermedad se ha asociado con una serie de afecciones, incluidas la enfermedad del tumor de Wilms en niños. El CM La mayoría predominante tiene IgG y solo una pequeña proporción porta la paraproteína IgM. El manejo clínico es similar a la forma hereditaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New Engl J Med* (2018) 378(3):
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* (2014) 15(12):e538–48. doi: 10.1016/S1470-204 (14)70442-5
3. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathy of clinical significance. *Hematology Am Sc Hematoil Educ Program*. 2020(2020) 2020(1); 380.388
4. Femand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* (2018) 132(14):1478–85. doi: 10.1182/blood-2018-04-839480
5. Klomjit N, Leung N, Fervenza F, Sethi S, Zand L. Rate and Predictors of Finding Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS) Lesions on Kidney Biopsy in Patients with Monoclonal Gammopathy. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(10):2400
6. Fernando Caravaca-Fontán , Eduardo Gutiérrez , Ramón Delgado Lillo , Manuel Praga. Gammopatías monoclonales de significado renal. *Nefrología* 2017;37(5):4616.
7. Cohen C, Royer B, Javaugue V, Szalat R, El Karoui K, Caulier A, Knebelmann B, Jaccard A, Chevret S, Touchard G, Femand JP, Arnulf B, Bridoux F . Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in mon
8. Oganesyanyan A, Gregory A, Malard F, et al. Monoclonal gammopathies of clinical significance (MGCS): In pursuit of optimal treatment. *Front Immunol*. 2022;13:1045002.
9. Kelly JJ, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology* (1981) 31(11):1480–. doi: 10.1212/WNL.31.11.1480
10. Ravindran A, Lackore KA, Glasgow AE, Drake MT, Hobbs MA, Kourelis T, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: Indications for prediagnostic testing, subsequent diagnoses, and follow-up practice at Mayo clinic. *Mayo Clinic Proc* (2020) 95(5):944–54.



**XIX CONGRESO ANUAL**

**AMHHE**

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



ISBN: 978-84-09-71516-9