

# SEVILLA

MORFOLOGÍA  
CLASIFICACIÓN OMS  
HEMATOLOGÍA



**XLV**

REUNIÓN  
ANUAL DE LA

## Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia

Sevilla · 9 y 10 de abril de 2026



*Patrocinado por::*



*Edita:*

Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia

*Coordina:*

Triana Congresos

*Maquetación:*

Punto DIP Triana

*ISBN:*

978-84-09-83951-3

## Índice

<b>CARTA DE BIENVENIDA</b> .....	9
<b>COMITÉS</b> .....	11
<b>PROGRAMA CIENTÍFICO</b> .....	17
<b>PONENCIAS</b>	
• Leucemia aguda en recaída o refractaria: ¿trasplante directo o terapia de rescate? Trasplante directo: NO. <i>Dr. Manuel Barrios García</i> .....	31
• Estudio de Trombofilia en la Actualidad: ¿a quién?, ¿qué y hasta dónde? <i>Dr. Javier Rodríguez Martorell</i> .....	33
• Estudio de trombofilia en la actualidad ¿a quién?, ¿qué y hasta dónde? <i>Dra. Noelia Florencia Pérez González</i> .....	35
• Aplicación de la Inteligencia Artificial en Hematología. <i>D<sup>a</sup>. María Rosa Durán</i> .....	37
• Coagulopatías hemorrágicas infrecuentes. Un reto constante. <i>Dra. Carmen de Cos Höhr</i> .....	38
• Trombocitopenia Inmune. Nuevas terapias. <i>Dra. Gloria García-Dona Gabaldón</i> .....	43
• Inteligencia artificial y coagulopatías. <i>Dr. Michael Calviño Suárez</i> .....	50
• Nuevas técnicas de biología molecular: de la investigación a la aplicación clínica. <i>Dr. Joaquín Martínez López</i> .....	54
• Citometría de nueva generación en LMA. <i>Dra. Teresa Caballero Velázquez</i> .....	56
• Cómo mejorar el flujo de trabajo personalizando la hematimetría. <i>Dr. Pablo González Navarro</i> .....	59
• Estudio de la complejidad genómica mediante mapeo óptico del genoma: cromosomogénesis. <i>Dra. Blanca Espinet Sola</i> .....	62
• Incorporación de nuevas terapias al tratamiento del Linfoma de Hodgkin en 1 <sup>a</sup> línea. <i>Dra. Francisca Hernández Mohedo</i> .....	66
• Ensayos clínicos y terapias dirigidas en los Linfomas T agresivos. <i>Dr. Manuel Espeso de Haro</i> .....	69
• Abordaje del tratamiento del Linfoma de Células del Manto (LCM), ¿qué impacto tendrá la incorporación de los inhibidores de BTK (iBTK) en primera línea? <i>Dra. Ana Marín Niebla</i> .....	76
• Convivir con la talasemia: la voz del paciente en la era de las terapias curativas. <i>D. Secundino Sacristán Velasco</i> .....	82
• Hematopoyesis clonal en síndromes de fallo medular congénito. <i>Dra. Eva Gálvez de la Villa</i> .....	85
• Neoplasias Hematológicas de Predisposición Germinal (NHPG), un reto para los hematólogos. <i>Dra. Esperanza Tuset Andújar</i> .....	88
• Nuevos componentes sanguíneos: actualización regulatoria, innovación tecnológica y perspectivas clínicas en hemoterapia ... <i>Dra. Eva Alonso Nogués</i> .....	91
• Reglamento SOHO, implicaciones en nuestro día a día. <i>Dra. Vanesa Martín Palanco</i> .....	94
• Terapia CAR: de la poyata a la cabecera del paciente. <i>Dra. Estefanía García Guerrero</i> .....	98
• Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT). Actualización en diagnóstico y tratamiento. <i>Dra. Eva Mingot Castellano</i> .....	99
<b>CASOS CITOLÓGICOS</b>	
• Varón de 59 años: de la morfología al cariotipo, una translocación de tres vías. <i>Dr. Abel Rosado Rodríguez</i> .....	107
• Linfocitosis, rash cutáneo grave y deterioro neurológico tras terapia CAR-T en LBDCG refractario: integración citológica en el diagnóstico diferencial. <i>Dra. Carmen Lucena Arjona</i> .....	108

- Del grano al gen: un reto diagnóstico ante una morfología atípica. *Dr. Fernando Delgado Hidalgo*. . . . . 115
- Mujer de 74 años con engrosamiento pleural. *Dr. Manuel Vázquez García* . . . . . 120
- Componente monoclonal IgM y lesiones óseas líticas en paciente joven: integración citológica en el diagnóstico diferencial. *Dra. Ana Martínez Penco* . . . . . 121
- Paciente post-trasplantado renal con citopenias y fiebre: un reto diagnóstico en médula ósea. *Dra. Teresa Escudero Soler*. . . . . 127

## COMUNICACIONES ORALES

### Hematología Clínica

- OR-001 Algoritmo de IA para el diagnóstico precoz de púrpura trombótica trombocitopénica. *Luque Elena, M.; Fernández Sanz, T.; Morán Cortés, G.; Corrales Fernández, C. (3); Flores García, J.A. (4); Oviedo Madrid, M. (4); Herrero De Egaña Pérez, H.; Martínez Nieto, J.; Moreno Carracedo, M.* . . . . . 131

### Hemostasia y Trombosis

- OR-002 Alteraciones de la hemostasia en pacientes con rasopatías: análisis sistemático de una cohorte molecularmente caracterizada. *Nieves Pérez-Yarza, A.; Gómez Gila, A.L.; Molinos Quintana; Pérez Hurtado De Mendoza, J.M.; Pérez De Soto, C.* 135

### Hemoterapia e Inmunohematología

- OR-003 Análisis de la adecuación de la indicación de transfusión en un hospital de segundo nivel: auditoría de componentes sanguíneos y eficiencia de la solicitud. *Moreno López, E.; Martín Carmona, A.; González Navarro, P.; Pérez Gutiérrez, E.M.* . . . 139

### Hematología Clínica

- OR-004 Análisis descriptivo del uso de Maribavir en pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos en una serie de hospitales de Andalucía. Proyecto Hematovir. *Cuesta Casas, M.; Márquez Gómez, I.; González Sierra, P.; Olivencia, V.; García Torres, E.; Martín Domínguez, F.* . . . . . 145
- OR-005 Dinámica temprana de subpoblaciones CART-T CD8+ y su relación con la inflamación precoz y la respuesta metabólica en LBDG. *Vallejo Trujillo, M.A.; González Rubio, L.; García Torres, E.; Aparicio Pérez, C.; Bernardo Serrano, R.; Jurado Roger, A. . . . .* 147
- OR-006 Evaluación del impacto del envejecimiento de donantes emparentados en la actividad del establecimiento de tejidos. *Blanco Gallardo, R.; Rojo Cubero, R.; Escamilla Gómez, V.; Rodríguez Torres, N.; Mezquita Romero, L.; Reguera Ortega, J.L.; Mingot Castellano, M.E.; Pérez Simón, J.A.* . . . . . 148
- OR-007 Implementación del cribado sistemático de isoimmunización ABO en sangre de cordón: impacto en la detección precoz y gestión de la fototerapia neonatal. *Alcalde Mellado, P.; Verdú Velasco, A.; Turquesa, M.J.; Varela Rubio, E.; Pérez Pérez, A.; Rodríguez Torres, N.; Pérez Simón, J.A.; Mingot Castellano, M.E.* . . . . . 151
- OR-008 Riesgo de GMSR en pacientes con GMSI: cohorte de 503 casos y propuesta de algoritmo de cribado. *Hernández Sánchez, P.; Rossi Vargas, B.; Hidalgo Cáceres, M.; Ruz Velázquez, R.; Gazón López, S.* . . . . . 153

## COMUNICACIONES POSTERS

### Gestión y Automatización en Hematología

- P-001 Resultados de competencia técnica y mejora con la acreditación según norma uno-en ISO 15189:2023 en el servicio de transfusión de nuestro centro. *García Ruiz, A.; Pinedo Cobo, M.I.; Escudero Soler, M.T.; Pérez Zenni, F.J.; Puerta Puerta, J.M.* . . . 157

## Hematología Clínica

P-002	Amilodosis al hepática asociada a mieloma múltiple en paciente largo respondedor con recaída de amiloidosis renal asociada a síndrome linfoproliferativo crónico. <i>Martin Carmona, A.; García Cabrera, I.; Moreno López, E.</i> . . . . .	161
P-003	Amiloidosis al lambda con mutación KRAS: presentación de un caso con afectación multiorgánica estadio IV. <i>Martín Carmona, A.; García Cabrera, I.M.; Lamarca Eraso, L.; Moreno López, E.</i> . . . . .	162
P-004	Análisis descriptivo de pacientes con mielofibrosis en el complejo hospitalario HUPM-HSC. <i>Fernández Holguín, F.; Valenzuela Caballero, A.</i> . . . . .	163
P-005	Avatrombopag como alternativa de rescate en SMD: experiencia de vida real en pacientes refractarios a terapias convencionales. <i>Lara, J.; González, C.; Carrasco, S.; Rodríguez, A.</i> . . . . .	164
P-006	Azacitidina-Venetoclax como terapia puente a trasplante alogénico. Experiencia en nuestro centro. <i>Atencia García, R.; Masana Flores, E.; Moratalla López, L.; López Fernández, E.; González Sierra, P.; Puerta Puerta, J.M.</i> . . . . .	165
P-007	Brentuximab vedotina en linfoma T periférico con disfunción hepática grave: a propósito de un caso. <i>Carpio León, T.; Rodríguez Rodríguez, J.N.; Ramírez García, S.; Vaz Siva, C.</i> . . . . .	166
P-008	Caracterización biológica en una cohorte andaluza de leucemia linfática crónica en pacientes con necesidad de tratamiento. <i>Gordillo Fernández, M.; Martín Gómez, R.; Calama Ruiz-Mateos, V.P.; Couto Caro, M.D.C.; Ríos Herranz, E.</i> . . . . .	168
P-009	Caracterización epidemiológica de la leucemia linfoblástica aguda del adulto en nuestro centro (2015-2025). <i>Cabrera Romero, A.; Colacio Moyano, E.; Flores González, J.C.; Macías, A.; López, L.</i> . . . . .	169
P-010	Cinética tumoral precoz y riesgo citogenético como predictores de respuesta profunda pretrasplante en mieloma múltiple. <i>Ruz Velázquez, R.; Hidalgo Cáceres, M.; Verdugo Cabeza De Vaca, V.; Fé Bitaubé, R.; Garzón López, S.</i> . . . . .	170
P-011	Creación de una unidad multidisciplinar de mastocitosis sistémica: características clínicas, circuitos de derivación y rendimiento diagnóstico en una cohorte inicial con dos años de seguimiento. <i>Serrano García, N.; Mena Santano, A.M.; Martín Téllez, S.; Labella Álvarez, M.; Salas Cassinello, M.</i> . . . . .	173
P-012	Crisis blástica extramedular aislada en SNC en paciente con LMC en respuesta molecular mayor. <i>Gomez Molina, T.; Torres Mantilla, H.A.; Márquez Lorente, C.; Ramos Burgos, M.; Rosell Mas, A.I.; Sanz Rekalde, L.; Mata Vázquez, M.I.</i> . . . . .	177
P-013	Cuando la evolución clínica obliga a replantear el diagnóstico: Fibrosis medular a propósito de un caso. <i>Pérez López, O.; Ordóñez Vahí, S.; Navas García, N.; Iglesias Salgado, J.L.; Sevilla Moreno, I.; Anglada Pintado, J.C.</i> . . . . .	179
P-014	De la evidencia a la práctica clínica: experiencia con Acalabrutinib en leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico de células pequeñas en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. <i>Cevallos Valdivieso, K.S.; Villatoro García, S.C.; Vallejo Trujillo, M.A.; Luque Elena, M.; Fernández De La Mata, M.</i> . . . . .	180
P-015	Elastografía hepática para diagnóstico precoz en la enfermedad veno-oclusiva-hepática post-TPH, experiencia vida real. <i>Luque Camacho, P.; Gómez Casado, M.; Cevallos Valdivieso, K.S.; Aparicio Pérez, C.; Pacheco Reyes, A.; Martín Calvo, C.; García Torres, E.</i> . . . . .	183
P-016	Empleo de Cefiderocol en el paciente hematológico de alto riesgo: experiencia de una amplia cohorte unicéntrica. <i>Sola Real, O.; González Sierra, P.A.; Rodríguez, J.M.; Puerta Puerta, J.M.</i> . . . . .	186
P-017	Esplenomegalia congestiva e hiperesplenismo no tumoral en paciente con tricoleucemia. <i>Gilbert Gutiérrez, P.; Delgado Hidalgo, F.; Saracut Pons, A.; Carrasco Fernández, D.; Fernández Valle, M.D.C.</i> . . . . .	188
P-018	Estudio descriptivo y análisis de supervivencia en pacientes con linfoma B difuso con afectación del sistema nervioso central. <i>Currás Sánchez, L.; Galindo Navarro, P.; Puerta Puerta, J.M.</i> . . . . .	189
P-019	Evaluación de pacientes con leucemia aguda linfoblástica T con protocolo PETHEMA 2019: experiencia en un hospital de segundo nivel. <i>Muñoz López, M.; Sánchez Romero, I.; Gil Espárraga, E.; Domínguez Caballero, C.; Couto Caro, M.D.C.</i> . . . . .	192
P-020	Experiencia clínica con Rituximab y Venetoclax en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída o refractaria. <i>Domínguez Banegas, E.; Taboada López, J.M.; Galindo Navarro, P.</i> . . . . .	194
P-021	Experiencia con Zanubrutinib como tratamiento de pacientes con leucemia linfática crónica en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. <i>Villatoro García, S.C.; Fernández De La Mata, M.; Cevallos Valdivieso, K.S.</i> . . . . .	197
P-022	Experiencia en vida real con Momelotinib en pacientes con mielofibrosis y anemia. <i>Fernández Vilchez, V.; Ortega Vida, E.; Jiménez Nájjar, F.J.; López López, J.A.</i> . . . . .	198
P-023	Experiencia en vida real de esquema en primera línea nivolumab-AVD en linfoma de Hodgkin clásico en estadio avanzado. <i>Currás Sánchez, L.; Jiménez Blanco, L.; Martínez Conejo, A.I.; Rubio De La Rubia, M.L.; Escudero Soler, M.T.; Ramos Font, C.; Hernández Mohedo, F.</i> . . . . .	199
P-024	Factores clínicos y genético-moleculares asociados al tiempo hasta el primer tratamiento en leucemia linfática crónica en práctica clínica real. <i>Martín Gómez, R.; Calama Ruiz-Mateos, V.; Ríos Herranz, E.</i> . . . . .	201
P-025	Filtrado glomerular basal como predictor de reducción del riesgo de síndrome de lisis tumoral en pacientes con leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico de células pequeñas tratados con Ibrutinib + Venetoclax en primera línea. <i>Aguirre Lora, A.; Fernández De La Mata, M.</i> . . . . .	203

P-026	Impacto de la ciclofosfamida en combinación con tacrolimus sobre la incidencia de enfermedad injerto contra receptor y supervivencia post- trasplante HLA idéntico. <i>Ceballos Chilla, R.; Rosado Rodríguez, A.; Verdugo Cabeza De Vaca, M.V.; Salamanca Cuenca, A.; Rubio Sánchez, V.</i> .....	205
P-027	Impacto de la localización del plasmocitoma en la supervivencia global y el riesgo de progresión a mieloma múltiple. <i>Macho Matamoros, M.; Cantalapiedra Asúnsolo, D.; Rosado Rodríguez, A.; Garzón López, S.</i> .....	208
P-028	Impacto del uso de Polatumumab vedotin como terapia puente a CAR-T en el linfoma B difuso de células grandes. <i>González Rubio, L.; Vallejo Trujillo, A.; García Torres, E.; Aparicio Pérez, C.</i> .....	210
P-029	Infección fúngica invasora en el paciente hematológico. <i>García-Franco Valderrama, A.; Ruiz, C.; Saracut Pons, A.; Martín Peral, P.; Raposo Puglia, J.A.</i> .....	212
P-030	Infiltración del sistema nervioso central en leucemia mieloblástica aguda: a propósito de un caso. <i>Rodríguez López, M.; Navarro Recio, M.I.; Galera Pozo, A.J.; Salmerón Portela, P.; Meixeira Sánchez, B.; Roberto Bernal, A.J.; Serrano García, N.; Luque Garrido, M.</i> .....	214
P-031	Isatuximab en combinación con Bortezomib, Lenalidomida y Dexametasona (ISA-VRD) en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante: experiencia en práctica clínica. <i>Taboada López, J.M.; Clavero Sánchez, M.E.; Padilla Gómez, C. (2); Oliveros González, J. (2)</i> .....	216
P-032	Lagoon (op-115): estudio no intervencional de Melphalan flufenamida (Melflufen) más Dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recidivante y/o refractario (RRMM) en España según indicación aprobada. <i>Ocio, E.M.; González García, E.; Pérez Montaña, A.; Gutiérrez, X.; Cabañas, V.; Carrillo Cruz, E.; Omberg, P.; Norin, S.; Mateos, M.</i> .....	217
P-033	Leucemia mieloide aguda BCR::ABL1 positiva de novo: retos diagnósticos frente a la crisis blástica de la leucemia mieloide crónica. <i>Martín Carmona, A.; Lamarca Eraso, L.; Moreno López, E.; Martínez Hellín, A.</i> .....	218
P-034	Linfoma de Hodgkin (subtipo esclerosis nodular) de localización extraordinaria: presentación de dos casos con afectación primaria y secundaria en el tracto digestivo. <i>García Domínguez, F.; Domínguez Fernández, S.; Benavides De La Fuente, C.; Fernández Ponce, C.M.; Atienza Cuevas, L.; Pérez Requena, J.; Ruiz, F.A.; Santisteban Espejo, A.L.</i> .....	219
P-035	Linfoma difuso de células B grandes en pacientes $\geq 75$ años: experiencia en el Hospital de Jerez. <i>Ceballos Chilla, R.; Rosado Rodríguez, A.; Fe Bitabe, R.</i> .....	220
P-036	Manejo individualizado de hemofilia adquirida a: experiencia en nuestro centro. <i>Vaz Silva, C.; Carranco Falcón, A.R.; De Las Nieves Egea, A.F.</i> .....	223
P-037	Masa epicárdica hipermetabólica en PET-TC: lbdcg epicárdico diagnosticado por biopsia extracardiaca. <i>Moreno López, E.; Leyva Ferrer, R.N.; Martín Carmona, A.</i> .....	224
P-038	Melflufen-dexametasona en mieloma múltiple triple refractario: descripción de un largo respondedor en práctica clínica del Hospital Regional Universitario de Málaga. <i>Roberto Bernal, A.J.; Galera Pozo, A.J.; Alcalá Peña, M.M.; Navarro Recio, M.I.</i> .....	225
P-039	Mieloma oligosecretor y fracaso renal agudo: rescate con diálisis de alto CUT-OFF (HCO) y precisión diagnóstica mediante mapeo genético. <i>Moreno López, E.; García Cabrera, I.M.; Martín Carmona, A.</i> .....	226
P-040	Movilización de progenitores hematopoyéticos autólogos en pacientes pediátricos oncológicos. <i>Chiclana Rodríguez, B.; Cabrera Rojas, P.; Gran Vargas, I.; Padilla Prieto, A.J.; Reguera Ortega, J.L.; Escamilla Gómez, V.; Mingot Castellano, M.E.; Pérez Simón, J.A.</i> .....	228
P-041	Neoplasia neuroendocrina como segundo tumor en paciente con linfoma de Hodgkin: ¿consecuencia o concomitancia? <i>Gilbert Gutiérrez, P.; Delgado Hidalgo, F.; Sosa Moreno, F.M.; Fernández Valle, M.D.C.</i> .....	232
P-042	Neurotoxicidad asociada a metotrexato en pacientes pediátricas con neoplasias hematológicas de alto riesgo. <i>Domínguez Caballero, C.; Cabrera Rojas, P.; Pérez De Soto, M.C.; Pérez Hurtado De Mendoza, J.M.; Molinos Quintana</i> .....	234
P-043	Pembrolizumab-GVD como tratamiento de tercera línea en linfoma de Hodgkin clásico R/R: experiencia en vida real. <i>Gil Barroso, C.; Vázquez Díaz, S.; De Las Nieves Egea, A.F.</i> .....	237
P-044	Perfil Inmunofenotípico y Comutaciones Genéticas en la Leucemia Aguda con Mutación en NPM1. <i>López Pulido, I.; Ordóñez Vahí, S.; López Pulido, B.; Hermosín Ramos, L.; Rodríguez Gutiérrez, J.F.; Garzón López, S.</i> .....	239
P-045	Perfil microbiológico y factores asociados a resistencia a quinolonas en hemocultivos positivos de pacientes hematológicos en nuestro centro (Hospital Universitario Jerez de la Frontera). <i>Hidalgo Cáceres, M.; Lobato Cano, R.; Ruiz Velázquez, M.R.; Verdugo Cabeza De Vaca, M.V.</i> .....	243
P-046	Progresión precoz de LBDCG clonalmente no relacionado en paciente con LLC: del diagnóstico molecular a la terapia T-CAR. <i>Calero Delgado, I.; De La Torre Corona, L.; Domínguez Velasco, N. (1); Manzanares Pérez, M.; Rodríguez Fernández, A.</i> ..	245
P-047	Resultados en vida real de ibrutinib-venetoclax en primera línea en leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico de células pequeñas: experiencia en nuestro centro. <i>Aguirre Lora, A.; Ceballos Valdivieso, K.S.; Fernández De La Mata, M.</i> .....	246
P-048	Resultados en vida real del uso de anticuerpos biespecíficos (ACB) anti BCMA y GPRC5D en pacientes con mieloma múltiple (MM) en recaída o refractario (R/R) en un hospital terciario. <i>Jordano Jiménez, A.; Pérez Rodríguez, E.; Reinoso Segura, M.; Carrillo Cruz, E.; Martín Chacón, E.; Marrero Cepeda, C.; Reguera Ortega, J.L.; Pérez Simón, J.A.</i> .....	250

P-049	Seguridad y viabilidad del inicio ambulatorio de talquetamab con tocilizumab profiláctico: descripción de una cohorte de pacientes. <i>Carrasco Adame, S.; Lara Fiallos, J.; Duro Millán, R.; Moya Rodríguez, R.M.; Pardina Echevarría, M.; Rodríguez Fernández, A.</i> . . . . .	252
P-050	Supervivencia observada frente a esperada en pacientes con leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico sin necesidad de tratamiento: análisis Landmark a 5 y 10 años. <i>Martín Gómez, R.; Gordillo Fernández, M.; Calama Ruiz-Mateos, V.; Couto Caro, M.C.; Ríos Erranz, E.</i> . . . . .	253
P-051	Terapia CAR-T: experiencia y resultados clínicos en pacientes derivados a centros especializados. <i>Domínguez Banegas, E.; Masana Flores, E.; Muñoz Ballester, J.</i> . . . . .	257
P-052	Tratamiento combinado de azacitidina y midostaurin en leucemia mielomonocítica crónica FLT3-ITD: a propósito de un caso. <i>De La Haba González, M.; Madrigal Toscano, M.D.; González Carrasco, N.; Torres Vallejos, D.; Rodríguez Fernández, A.</i> . . . . .	261
P-053	Tratamiento finito con inhibidores de BCL2 en leucemia linfocítica crónica: experiencia en nuestro centro. <i>De Las Nieves Egea, A.F.; Vázquez Díaz, M.S.; Gil Barroso, C.; Vaz Silva, C.</i> . . . . .	262
P-054	Uso de inhibidores de MEK en enfermedad Erdheim-Chester. <i>Alcalá Morante, J.; Padilla Gómez, C.; Heredia Ospina, M.A.; Gómez Nuñez, R.; Pérez González, N.F.; Navarro García, J.M.</i> . . . . .	265
P-055	Valor diagnóstico de BCR::ABL1 en el estudio de trombocitosis persistente: a propósito de dos casos. <i>Padilla Gómez, C.; Alcalá Morante, J.; Heredia Ospina, M.A.; Román Millán, S.; Valenzuela Guerrero, M.; López Berenguel, F.; Gómez Nuñez, M.R.; Pérez González, N.F.</i> . . . . .	267
P-056	¿Es el sobrepeso/obesidad un factor pronóstico adverso en pacientes que precisan tratamiento por linfoma? <i>Gordillo Fernández, M.; Martín Gómez, R.; Calama Ruiz-Mateos, V.P.; Couto Caro, M.D.C.; Ríos Herranz, E.</i> . . . . .	268

## Hemostasia y Trombosis

P-057	Alteraciones congénitas del fibrinógeno; serie de casos en nuestro centro. <i>Fernández Vilchez, V.; Flores González, J.C.; Colacio Moyano, E.; Nieto Hernández, M.D.M.; López López, J.A.</i> . . . . .	271
P-058	Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con PTI con seguimiento en los últimos 4 años en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR). <i>Vázquez García, M.; Cabrera Rojas, P.; Pedrote Amador, B.; Calderón Cabrera, C.C.; Rodríguez Martorell, F.J.; Nuñez Vázquez, R.J.; Pérez Simón, J.A.; Mingot Castellano, M.E.</i> . . . . .	272
P-059	Cuando la infección mimetiza la neoplasia: CID y bicitopenia asociadas a seroconversión de <i>Coxiella Burnetii</i> . <i>Moreno López, E.; Martín Carmona, A.; Fernández Jiménez, D.</i> . . . . .	276
P-060	De hemofilia a leve a fenotipo hemorrágico grave: desarrollo de inhibidor y manejo terapéutico en la era de las nuevas tecnologías. <i>Durán García, M.; Saracut Pons, A.; Gilbert Gutiérrez, P.; Domínguez Fernández, S.; Yera Cobo, M.; De Cos Hörh, M.D.C.</i> . . . . .	278
P-061	Déficit de factor v adquirido en paciente con penfigoide ampuloso: a propósito de un caso. <i>Macías Aguilera, L.M.; Fernández Vilchez, V.; Colacio Moyano, E.; Nieto Hernández, M.D.M.; López López, J.A.</i> . . . . .	280
P-062	Enfermedad de von Willebrand tipo 2N: reto diagnóstico a propósito de dos casos clínicos en nuestro centro. <i>Macías Aguilera, L.M.; Flores González, J.C.; Fernández Vilchez, V.; Nieto Hernández, M.D.M.; López López, J.A.</i> . . . . .	281
P-063	Experiencia en vida real con Avatrombopag en nuestro centro. <i>Flores González, J.C.; Cabrera Romero, A. (1); Fernández Vilchez, V.; Nieto Hernández, M.D.M.; López López, J.A.</i> . . . . .	283
P-064	Experiencia en vida real con avatrombopag en pacientes con trombocitopenia: resultados de una cohorte unicéntrica. <i>Serrano García, N.; Navarro Recio, M.; Rodríguez López, M.; López Jaime, F.J.</i> . . . . .	286
P-065	Experiencia inicial con efanosoctocog alfa en pacientes adultos con hemofilia a grave en la práctica clínica real. <i>De Las Nieves Egea, A.F.; Domínguez Rodríguez, J.F.; Carranco Falcón, A.R.</i> . . . . .	287
P-066	Impacto del autocontrol y el autoanálisis en el tiempo en rango terapéutico de pacientes anticoagulados con fármacos anti-vitamina K. <i>Carrasco Adame, S.; Torres Vallejos, D.; García-Donas Gabaldón, G.; Ortegón Alcaide, S.; García Díez, M.; Lara Fiallos, J.; Rodríguez Fernández, A.</i> . . . . .	288
P-067	Indicación de tromboprofilaxis en la embarazada: revisión de criterios y práctica clínica <i>Fernández Donoso, A.; Ortegón Alcaide, S.; García-Donas Gabaldón, G.; García Díez, M.; Sojo Masero, C.; Rodríguez Fernández, A.</i> . . . . .	289
P-068	Reevaluación de muestras de anticoagulante lúpico positivas para implantar un algoritmo automatizado basado en la ISTH. <i>Fernández Vilchez, V.; Flores González, J.C.; Colacio Moyano, E.; Nieto Hernández, M.D.M.; López López, J.A.</i> . . . . .	292
P-069	Síndrome de von Willebrand adquirido asociado a neoplasias hematológicas: experiencia en un centro de tercer nivel. <i>Navarro Recio, M.I.; López Jaime, F.J.; Rodríguez López, M.; Salmerón Portela, P.</i> . . . . .	294
P-070	Trayectorias evolutivas en la PTI infantil: de la respuesta temprana a la respuesta al año. <i>Rosado Rodríguez, A.; Delgado Hidalgo, F.; Ceballo Chilla, R.; Yera Cobo, M.; Gálvez Villa, E.</i> . . . . .	296
P-071	Uso de efanosoctocog alfa (Altuvoct) en pacientes con hemofilia A: experiencia en nuestro centro. <i>Macías Aguilera, L.M.; Flores González, J.C.; Fernández Vilchez, V.; Nieto Hernández, M.D.M.; López López, J.A.</i> . . . . .	298

### Hemoterapia e Inmunoematología

P-072	Aloinmunización eritrocitaria múltiple en pacientes politransfundidos: análisis descriptivo de una serie de casos. <i>Muñoz López, M.; Gordillo Fernández, M.; Pimentel Villar, M.A.; Domínguez Muñoz, M.; Couto Caro, M.D.C.</i> . . . . .	301
P-073	Anemia hemolítica autoinmune recurrente y refractaria en adulto como forma de presentación de síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS-LIKE). <i>Martín Carmona, A.; Fernández Jiménez, D.; Moreno López, E.</i> . . . . .	303
P-074	Análisis de aloinmunizaciones eritrocitarias detectadas en nuestro centro en los últimos dos años. <i>Pimentel Villar, M.A.; Domínguez Muñoz, M.A.; Domínguez Caballero, C.; Couto Caro, C.</i> . . . . .	304
P-075	Caracterización de los escrutinios positivos de anticuerpos irregulares en un centro de transfusión (2020-2025). <i>Carpio, T.; Muñiz, R.; Fernández, M.D.</i> . . . . .	306
P-076	Evaluación del uso de hemoderivados en el Hospital Comarcal Santa Ana. <i>Sánchez Muñoz, R.; Uribe Morales, L.; Fernández Sánchez, M.D.M.</i> . . . . .	308
P-077	Impacto de la implantación de una política de transfusión de una sola unidad de concentrado de hematíes en un hospital terciario: experiencia en el marco de un programa de Patient Blood Management. <i>Rodríguez Torres, N.; Mezquita Romero, L.; González León, R.; Chiclana Rodríguez, B.; Reguera Ortega, J.L.; Escamilla Gómez, V.; Pérez Simón, J.A.; Mingot Castellano, M.E.</i> . . . . .	311
P-078	Implantación de un sistema de seguridad transfusión electrónico y de hemovigilancia en un modelo asistencial multicentro. <i>Pinedo Cobo, M.I.; García Castillo, A.D.; Rubio De La Rubia, L.; García Ruiz, A.; Puerta Puerta, J.M.</i> . . . . .	313
P-079	Implementación de rondas de seguridad en el servicio de transfusión. <i>González Navarro, P.; Morente Constantín, E.; Fernández Rubiales, J.M.</i> . . . . .	314
P-080	Interferencia de anticuerpos anti-CD38 en pruebas pretransfusionales: métodos de mitigación. Experiencia en un hospital de tercer nivel. <i>Chiclana Rodríguez, B.; Ruiz Ramos, S.; Blanco Gallardo, R.; Rodríguez Torres, N.; Mezquita Romero, L.; Escamilla Gómez, V.; Pérez Simón, J.A.; Mingot Castellano, M.E.</i> . . . . .	316
P-081	Manejo preoperatorio de la anemia en pacientes sometidos a cirugía oncológica digestiva: experiencia del Patient Blood Management en nuestro centro. <i>Macías Aguilera, L.M.; Colacio Moyano, E.; Flores González, J.C.; Trujillo Pérez, M.D.M.; López López, J.A.</i> . . . . .	318
P-082	Relevancia de la tipificación clínica y molecular de las variantes RHD débil en gestantes: experiencia en un centro. <i>Durán García, M.; Fernández Domínguez, S.; Gilabert Gutiérrez, P.; Romero Pino, M.J.; Garrido Ruiz, R.</i> . . . . .	319

### Morfología y Biología Celular

P-083	Aportaciones del mapeo óptico genómico (OGM) en el estudio citogenético de las leucemias agudas linfoblásticas pediátricas. <i>Garrido Collado, M.D.P.; Palacios Rodríguez, J.; Ballesta Alcaraz, L.; Bernal Sánchez, M.; Vilchez Gutiérrez, J.R.; Ruiz-Cabello Osuna, F.; Puerta Puerta, J.M.</i> . . . . .	323
P-084	Cuando una macrocitosis leve no es banal: diagnóstico de neoplasia mielóide con predisposición germinal por DDX41 a partir de la historia familiar. <i>Martín Carmona, A.; Lamarca Eraso, L.; Moreno López, E.</i> . . . . .	324
P-085	Determinación de células plasmáticas patológicas circulantes por citometría de flujo de sangre periférica en el mieloma múltiple en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. <i>Soler Pérez, M.; Cevallos Valdivieso, K.S.; Lucena Arjona, M.D.C.; Martínez Penco, A.; Martínez Losada, M.D.C.; Yébenes Ramírez, M.; Fernández De La Mata, M.; Álvarez Rivas, M.</i> . . . . .	325
P-086	Generación de modelos celulares de resistencia adquirida a venetoclax en LMA con distinto contexto genético y evaluación de sensibilidad a WIN-55. <i>Calderón Ruiz, R.; De La Torre Madrid, E.; Flores Nieto, J.; Pérez Simón, J.A.; Martín Bejarano-Soto, P.</i> . . . . .	327
P-087	Mapeo óptico genómico en sarcoma de Ewing intracraneal pediátrico: aplicación transversal de una técnica citogenética oncohematológica. <i>Palacios Rodríguez, J.; Bernal Sánchez, M.; Barrera Aguilera, M.D.C.; Vilchez Gutiérrez, J.R.; Garrido Collado, M.D.P.; Peláez Pleguezuelos, I.; Ortega Acosta, M.J.; Ruiz-Cabello Osuna, F.</i> . . . . .	329
P-088	Síndrome mielodisplásico secundario TP53 multihit tras terapia CAR-T en mieloma múltiple en respuesta completa. <i>Martín Carmona, A.; Lamarca Eraso, L.; Moreno López, E.</i> . . . . .	330
P-089	Utilidad del mapeo óptico genómico (OGM), en la detección de la translocación críptica NUP98::NSD1 en leucemia mielóide aguda. <i>Garrido Collado, M.D.P.; Palacios Rodríguez, J.; Ballesta Alcaraz, L.; Bernal Sánchez, M.; Vilchez Gutiérrez, J.R.; Ruiz-Cabello Osuna, F.; Puerta Puerta, J.M.</i> . . . . .	331

**Serie Roja**

- P-090 Aplasia pura de serie roja secundaria a infección por parvovirus B19 en receptor de trasplante renal. *Román Millán, S.; Heredia Ospina, M.A.; Valenzuela Guerrero, M.; Alcalá Morante, J.; Padilla Gómez, C.; Ponce Navarro, A.; Pérez González, N.* . . . . . 335
- P-091 Hemólisis intravascular masiva secundaria a bacteriemia por *Clostridium perfringens* de probable origen hepatobiliar: caracterización clínico- hematológica de un cuadro fulminante. *Domínguez Fernández, S.; Durán García, M.; Gilbert Gutiérrez, P.; Garrastazul Sánchez, M.P.; Garrido Ruiz, R.* . . . . . 336



## Bienvenida

*Apreciados colegas, compañeros y amigos:*

*¡Bienvenidos a Sevilla!*

*En 2026 tenemos el honor de albergar la XLV reunión anual de la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia, que se celebrará los días 9 y 10 de abril.*

*Agradecemos la confianza de la Junta Directiva al designarnos como sede y esperamos que el programa que hemos organizado colme todas vuestras aspiraciones. Por nuestra parte, hemos incorporado a excelentes ponentes, grandes expertos en sus respectivas áreas de conocimiento procedentes de toda Andalucía, así como colegas ampliamente reconocidos a nivel nacional e internacional, que revisarán con nosotros el estado actual del arte en una especialidad como la hematología, que no conoce barreras ni fronteras, y que se encuentra en la vanguardia del conocimiento médico, representando el paradigma de la medicina adaptada a las necesidades de cada paciente.*

*Nos gustaría que esta reunión reflejase la pujanza de nuestra especialidad, pero, además, que sirviese como escaparate para mostrar el alto nivel de la hematología andaluza, y todo ello sin perder de vista el objetivo primero y último de nuestro quehacer diario: el paciente, a quien daremos voz en esta reunión.*

*Respecto a la sede, esperamos que haya tiempo para intercambiar experiencias entre todos. El marco es insuperable. Qué decir de Sevilla si hasta el propio Machado se queda sin palabras: "Cádiz, salada claridad... Granada, agua oculta que llora. Romana y mora, Córdoba callada. Málaga, cantaora. Almería dorada... Plateado Jaén... Huelva: la orilla de las Tres Carabelas. Y Sevilla.....Sevilla".*

*Junto con nuestra bienvenida, deseamos expresar nuestro agradecimiento a todos los que han contribuido y contribuirán en los días de la reunión para hacer de ella un éxito.*

*¡Os esperamos con grandes novedades!*

*Un cordial saludo*

**El Comité Organizador Local**



## Comité de Honor

Excmo. Sr. D. José Luis Sanz Rubio  
**Alcalde del Excmo. Ayuntamiento de Sevilla**

Ilmo. Sr. D. Antonio Sanz Cabello  
**Consejero de Sanidad, Presidencia  
y Emergencias de la Junta de Andalucía**

Sra. D<sup>a</sup>. Nieves Romero Rodríguez  
**Directora Gerente del Hospital Universitario  
Virgen del Rocío, Sevilla**

## Junta Directiva

### Presidente:

Dr. Joaquín Sánchez García

### Secretario:

Dr. Manuel Espeso de Haro

### Tesorera:

Dra. Margarita Jiménez Jambrina

### Vocales:

Dr. Sergio Jurado Herrera (Almería)

Dra. María del Mar Romero González (Cádiz)

Dr. Miguel Ángel Álvarez Rivas (Córdoba)

Dra. Esther Clavero Sánchez (Granada)

Dr. Antonio Palma Vallellano (Huelva)

Dra. Virginia Melero Cruz (Jaén)

Dra. Concepción Ruiz Nuño (Málaga)

Dr. Eduardo Ríos Herranz (Sevilla)

Dr. Agustín Hernández Sánchez (Ejercicio privado)

Dra. Alicia Aguirre Lora (Residente)

Dr. Fernando Delgado Hidalgo (Residente)

## Comité Organizador

### Presidente

Dr. José Antonio Pérez Simón

### Vicepresidente

Dr. Ramiro Núñez Vázquez

### Vocales

Dra. Eva Mingot Castellano  
Dra. Margarita Jiménez Jambrina  
Dra. Elena de la Torre Madrid  
Dra. Cristina Blázquez Goñi

## Comité Científico

### Presidente

Dr. José Antonio Pérez Simón

### Vicepresidente

Dr. Ramiro Núñez Vázquez

### Vocales

Dra. Eva Mingot Castellano  
Dra. Margarita Jiménez Jambrina  
Dra. Cristina Blázquez Goñi  
Dra. Virginia Escamilla Gómez  
Dra. Teresa Caballero Velázquez  
Dra. Rosario Morales Camacho  
Dr. Eduardo Rodríguez Arbolí  
Dr. José Falantes González  
Dra. Fátima de la Cruz Vicente  
Dr. Salvador Payán Pernía  
Dra. Concepción Prats Martín  
Dra. Begoña Pedrote Amador  
Dra. Estefanía García Guerrero  
Dr. José María Pérez Hurtado  
Dra. Isabel Montero Cuadrado  
Dra. Estrella Carrillo Cruz

## Comité Evaluador

### Presidente

Dr. José Antonio Pérez Simón

### Vicepresidente

Dr. Ramiro Núñez Vázquez

### Vocales

Dra. Eva Mingot Castellano	Dra. Begoña Pedrote Amador
Dra. Margarita Jiménez Jambrina	Dr. Javier Rodríguez Martorell
Dr. Salvador Payán Pernía	Dra. Cristina Calderón Cabrera
Dra. Cristina Blázquez Goñi	Dra. Marta García Culebras
Dra. Virginia Escamilla Gómez	Dra. Lucía Mezquita Romero
Dra. Beatriz Chiclana Rodríguez	Dra. Estefanía García Guerrero
Dra. Patricia Alcalde Mellado	Dra. Maribel Lara Chica
Dra. Nancy Rodríguez Torres	Dra. Ángela Bella Carreño
Dr. Juan Luis Reguera Ortega	Dra. Belén Sierro Martínez
Dra. Teresa Caballero Velázquez	Dra. Paloma Martín Bejarano-Soto
Dra. Marta Reinoso Segura	Dra. Raquel Muñoz García
Dra. Laura Pérez Ortega	Dr. José María Pérez Hurtado
Dra. Rosario Morales Camacho	Dra. Águeda Molinos Quintana
Dra. Maite Vargas de los Monteros	Dra. Inmaculada Pérez de Soto
Dr. Eusebio Martín Chacón	Dra. Isabel Montero Cuadrado
Dr. Eduardo Rodríguez-Arbolí	Dra. Estrella Carrillo Cruz
Dr. José Falantes González	Dra. Gloria García-Donas Gabaldón
Dr. José González Campos	Dra. Nazaret Domínguez Velasco
Dr. Francisco Martín Domínguez	Dra. M <sup>a</sup> Dolores Madrigal Toscano
Dr. Javier Delgado Serrano	Dra. Marina Gómez Rosa
Dra. Fátima de la Cruz Vicente	Dr. Virgilio Pablo Calama Ruiz-Mateos
Dr. Guillermo Rodríguez García	Dra. Inmaculada Tallón Ruiz
Dra. Cristina Marrero Cepeda	Dra. Alicia Rodríguez Fernández
Dra. Concepción Prats Martín	



# SEVILLA

MORFOLOGÍA  
CLASIFICACIÓN OMS  
HEMATOLOGÍA



**PROGRAMA CIENTÍFICO**



*J. Serrano*



## Jueves, 9 de abril de 2026

15:00 h.: RECOGIDA DOCUMENTACIÓN

16:00 h.: APERTURA Y PRESENTACIÓN  
DEL CONGRESO

16:15 - 17:15 h.: SESIONES DE DEBATE

16:15 - 16:45 h.: SESIÓN 1:

Modera: Dra. Josefina Serrano López  
*Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba*

**Leucemia aguda en recaída o refractaria: ¿trasplante directo o terapia de rescate?**

**Directo sí:** Dr. Eduardo Rodríguez-Arbolí  
*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

vs

**Directo no:** Dr. Manuel Barrios García  
*Hospital Regional Universitario de Málaga*

**Patrocinada por: ASTELLAS**

16:45 - 17:15 h.: SESIÓN 2:

Modera: Dra. Laura Entrena Ureña  
*Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*

**Estudio de trombofilia en la actualidad  
¿a quién?, ¿qué y hasta dónde?**

**Pro:** Dr. Francisco Javier Rodríguez Martorell  
*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

vs

**Contra:** Dra. Noelia Florencia Pérez González  
*Hospital Universitario de Torrecárdenas, Almería*

17:15 - 18:15 h.: **La hematología del futuro: terapia celular  
y génica**

Modera: Dr. Antonio Palma Vallellano  
*Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva*

Dr. José Antonio Pérez Simón  
*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

17:15 - 17:45 h.: SESIÓN 3:

**Terapia Génica**

Dr. Salvador Payán Pernía  
*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

17:45 - 18:15 h.: SESIÓN 4:

**Terapia CAR**

Dr. Miguel Ángel Perales  
*Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK),  
Nueva York. EE.UU.*

**18:15 - 18:45 h.: La voz de los pacientes ante los retos de la hematología**

Modera:

**Dra. Cristina Blázquez Goñi**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

**El trasplante alogénico desde "dentro": la visión del paciente**

**D<sup>a</sup>. Sandra Ibarra**

*Presidenta Fundación Sandra Ibarra*

**18:45 - 19:15 h.: Pausa café con Posters**

**19:15 - 20:15 h.: En la frontera del conocimiento: IA**

Modera: **Dra. Cristina Blázquez Goñi**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

**IA responsable: ética y aplicación actual en medicina**

**D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> del Carmen Romero Ternero**

*Escuela Superior de Ingeniería Informática, Universidad de Sevilla*

**Aplicación de la IA en hematología**

**D<sup>a</sup>. María Rosa Durán**

*Facultad de Ciencias. Universidad de Cádiz*

**Discusión y cierre**

**20:15 - 20:45 h.: Acto Inaugural**

**20:45 - 21:30 h.: Asamblea General AAHH**

**21:45 h.: Cóctel de bienvenida**

## Viernes, 10 de abril de 2026

**08:15 h.: Reunión Grupos de Trabajo**

*Las salas se indicarán en el punto de información de la Secretaría Técnica*

**09:00 - 10:30 h.: Mesas simultáneas (2 sesiones paralelas)**

**Mesa 1: TRASPLANTE**

Moderan:

**Dr. Ildefonso Espigado Tocino**

*Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla*

**Dr. Manuel Jurado Chacón**

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*

**Selección de donante en 2026**

**Dra. María Jesús Pascual Cascón**

*Hospital Regional Universitario de Málaga*

**Novedades en acondicionamiento**

**Dr. Francisco Martín Domínguez**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

**Profilaxis de enfermedad injerto contra receptor**

**Dr. Miguel Ángel Perales**  
*Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK),  
Nueva York. EE.UU.*

**Infecciones virales**  
**Dr. Pedro González Sierra**  
*Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*

**09:00 - 10:30 h.: Mesa 2: DIÁTESIS HEMORRÁGICAS**

**Moderan:**  
**Dra. Begoña Pedrote Amador**  
*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*  
**Dra. Raquel Garrido Ruiz**  
*Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz*

**Coagulopatías hemorrágicas infrecuentes.  
Un reto constante**

**Dra. Carmen de Cos Höhr**  
*Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz*

**Trombocitopenia Inmune. Nuevas terapias**

**Dra. Gloria García-Dona Gabaldón**  
*Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla*

**¿Tolerancia inmunológica en pacientes  
hemofílicos no tratados previamente?**

**Dr. Francisco López Jaime**  
*Hospital Regional Universitario de Málaga*

**Inteligencia artificial y coagulopatías**

**Dr. Michael Calviño Suárez**  
*Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña*

**10:30 - 12:00 h.: Mesas simultáneas (2 sesiones paralelas)**

**Mesa 3: LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA: MEDICINA PERSONALIZADA**

**Moderan:**  
**Dr. Joaquín Sánchez García**  
*Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba*  
**Dr. Juan Antonio López López**  
*Hospital Universitario de Jaén*

**Nuevas técnicas de biología molecular:  
de la investigación a la aplicación clínica**

**Dr. Joaquín Martínez López**  
*Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid*

**Citometría de nueva generación en LMA**

**Dra. Teresa Caballero Velázquez**  
*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

**Cómo mejorar el flujo de trabajo  
personalizando la hematimetría**

**Dr. Pablo González Navarro**  
*Hospital Universitario San Cecilio, Granada*

**Estudio de la Complejidad genómica  
mediante Mapeo Óptico Genómico:  
cromoanagénesis**

**Dra. Blanca Espinet Sola**  
*Hospital del Mar, Barcelona*

**10:30 - 12:00 h.: Mesa 4: LINFOMAS / SÍNDROMES  
LINFOPROLIFERATIVOS**

Moderan:

**Dr. Eduardo Ríos Herranz**

*Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla*

**Dra. Fátima de la Cruz Vicente**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

**Incorporación de nuevas terapias al  
tratamiento del Linfoma de Hodgkin en 1ª línea**

**Dra. Francisca Hernández Mohedo**

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*

**Ensayos clínicos y terapias dirigidas en los Linfomas T agresivos**

**Dr. Manuel Espeso de Haro**

*Hospital Regional Universitario de Málaga*

**Impacto pronóstico de las alteraciones  
citogenéticas y moleculares menos  
frecuentes en leucemia linfocítica crónica B. ¿Debemos incorporarlas a la práctica  
asistencial?**

**Dra. Alicia Serrano Alcalá**

*Hospital Clínico Universitario de Valencia*

**Abordaje del tratamiento del linfoma de  
células del manto en recidiva / refractariedad, ¿tiene algún impacto la  
incorporación de los iBTK en 1ª línea?**

**Dra. Ana Marín Niebla**

*Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona*

**Patrocinada por: ABBVIE y ASTRAZENECA**

**12:00 - 12:30 h.: Pausa café con posters****12:30 - 14:00 h.: 8 mejores comunicaciones orales**

Moderan:

**Dr. José A. Pérez Simón**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

**Dr. Ramiro Núñez Vázquez**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

**OR-001**

**ALGORITMO DE IA PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE PÚRPURA TROMBÓTICA  
TROMBOCITOPÉNICA**

**Dr. Miguel Luque Elena**

*Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

**OR-002**

**ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN PACIENTES CON RASOPATÍAS: ANÁLISIS  
SISTEMÁTICO DE UNA COHORTE MOLECULARMENTE CARACTERIZADA**

**Dr. Adrián Nieves Pérez-Yarza**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

**OR-003**

**ANÁLISIS DE LA ADECUACIÓN DE LA INDICACIÓN DE TRANSFUSIÓN EN UN HOSPITAL  
DE SEGUNDO NIVEL: AUDITORÍA DE COMPONENTES SANGUÍNEOS Y EFICIENCIA DE LA  
SOLICITUD**

**Dra. Eva Moreno López**

*Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada*

OR-004

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL USO DE MARIBAVIR EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN UNA SERIE DE HOSPITALES DE ANDALUCÍA. PROYECTO HEMATOVIR

Dra. M<sup>a</sup> Angeles Cuesta Casas

*Hospital Regional Universitario de Málaga*

OR-005

DINÁMICA TEMPRANA DE SUBPOBLACIONES CART-T CD8+ Y SU RELACIÓN CON LA INFLAMACIÓN PRECOZ Y LA RESPUESTA METABÓLICA EN LBDCG

Dra. María Asunción Vallejo Trujillo

*Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

OR-006

EVALUACIÓN DEL IMPACTO DEL ENVEJECIMIENTO DE DONANTES EMPARENTADOS EN LA ACTIVIDAD DEL ESTABLECIMIENTO DE TEJIDOS

Dra. Rocío Blanco Gallardo

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

OR-007

IMPLEMENTACIÓN DEL CRIBADO SISTEMÁTICO DE ISOINMUNIZACIÓN ABO EN SANGRE DE CORDÓN: IMPACTO EN LA DETECCIÓN PRECOZ Y GESTIÓN DE LA FOTOTERAPIA NEONATAL

Dra. Patricia Alcalde Mellado

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

OR-008

RIESGO DE GMSR EN PACIENTES CON GMSI: COHORTE DE 503 CASOS Y PROPUESTA DE ALGORITMO DE CRIBADO

Dra. Pilar Hernández Sánchez

*Hospital Universitario de Jerez de la Frontera*

**14:00 - 15:00 h.: Sesiones con el experto (almuerzo)**

**SESIÓN CON EL EXPERTO:**

**Enfermedades Raras**

**Todos somos raros**

Modera:

**Dr. Ramiro Núñez Vázquez**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

**¿Más frecuentes de lo que creemos?**

**Replanteando Castleman**

**Dr. Manuel Espeso de Haro**

*Hospital Regional Universitario de Málaga*

**Replanteando enfermedad por Crioaglutininas**

**Dra. Eva Mingot Castellano**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

**Mastocitosis sistémica: una enfermedad no tan rara**

**Dra. Amanda Núñez García**

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*

**¿Qué es mastocitosis?**

- Buscando la mastocitosis
- Cuando la mastocitosis se esconde tras una neoplasia hematológica asociada
- Cambiando el abordaje de la mastocitosis sistémica

**Una nueva era en la HPN. Cambio de paradigma**

**Dr. Alejandro Contento Gonzalo**

*Hospital Regional Universitario de Málaga*

**Patrocinada por: RECORDATI, BLUEPRINT y NOVARTIS**

**14:00 - 15:00 h.: SESIÓN CON EL EXPERTO:****Mieloma Múltiple****BCMA: Redefiniendo el tratamiento del mieloma múltiple**

Modera: Dr. Sebastián Garzón López

*Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz***Optimizando el algoritmo terapéutico en la primera recaída del mieloma múltiple**

Dra. Magdalena Alcalá Peña

*Hospital Regional Universitario de Málaga***El iMMpacto clínico de Elrexfio® en pacientes MMRR TCE**

Dr. Sebastián Garzón López

*Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz***Alianza interhospitalaria en el tratamiento con Elrexfio® - Cómo mejoramos la experiencia del paciente - Conversación abierta con expertos: un objetivo común**

Dra. Esther Clavero Sánchez

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada***Patrocinada por: GSK y PFIZER****14:00 - 15:00 h.: SESIÓN CON EL EXPERTO:****Síndromes Linfoproliferativos****Integrando una nueva realidad en el tratamiento del linfoma con terapia celular**

Modera: Dra. Concha Herrera Arroyo

*Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba***Aprendizajes de vida real en LDCBG: datos que guían la toma de decisiones**

Dra. Mariana Bastos Oreiro

*Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid***Linfoma folicular: claves para decidir en un nuevo escenario terapéutico**

Dr. Guillermo Rodríguez García

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla***Debate****Patrocinada por: BRISTOL MYERS SQUIBB****15:00 - 15:30 h.: Pausa café con posters****15:30 - 16:00 h.: La voz de los pacientes ante los retos de la hematología**

Modera: Dr. Salvador Payán Pernía

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla***Convivir con la talasemia**

D. Secundino Sacristán Velasco

*Vicepresidente de ALHETA (Asociación Española de Lucha contra las Hemoglobinopatías y Talasemias)***16:00 - 17:30 h.: Mesas simultáneas (2 sesiones paralelas)****Mesa 5: HEMATOPOYESIS CLONAL**

Moderan:

Dra. Concha Herrera Arroyo

*Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba*

Dra. Francisca Hernández Mohedo

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*

**Clonalidad y disfunción de células NK en mielodisplasia**

Dr. Juan José Rodríguez Sevilla  
Hospital Clínic, Barcelona

**Hematopoyesis Clonal y enfermedades neurodegenerativas e ictus**

Dr. Francisco Moniche Álvarez  
Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

**Fallos medulares hereditarios**

Dra. Eva Gálvez de la Villa  
Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz

**Neoplasias Hematológicas de Predisposición Germinal (NHPG), un reto para los hematólogos**

Dra. Esperanza Tuset Andújar  
Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Girona

**16:00 - 17:30 h.: Mesa 6: BANCO DE SANGRE, CRIOBIOLOGÍA Y TERAPIA CELULAR**

Modera: Dra. María José Aguado Romero  
Centro Regional de Hemodonación, Sevilla

**Nuevos componentes sanguíneos**

Dra. Eva Alonso Nogués  
Banco de Sangre y Tejidos (BST), Barcelona

**Reglamento SOHO, implicaciones en nuestro día a día**

Dra. Vanesa Martín Palanco  
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

**Terapia CAR: de la poyata a la cabecera del paciente**

Dra. Estefanía García Guerrero  
Instituto de Biomedicina. Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

**PTT. Actualización en diagnóstico y tratamiento**

Dra. Eva Mingot Castellano  
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

**17:30 - 18:30 h.: Sesiones con el Experto (merienda):****SESIÓN CON EL EXPERTO: Mieloma Múltiple****Decisiones que marcan la diferencia: el mieloma múltiple caso a caso.**

Modera: Dra. María Casanova Espinosa  
Hospital Universitario Costa del Sol, Marbella, Málaga

**Presentación: Decisiones que marcan la diferencia**

Dra. María Casanova Espinosa  
Hospital Universitario Costa del Sol, Marbella, Málaga

**Escenario clínico 1: Primera línea, el momento clave para la mejor decisión**

Dr. Miguel Sánchez Rey  
Hospital QuirónSalud Sevilla

**Escenario clínico 2: Las primeras recaídas, una nueva oportunidad de alcanzar la erradicación de la enfermedad**

Dr. Juan Luis Reguera Ortega  
*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

**Escenario clínico 3: Recaídas posteriores: un mundo de avances**

Dra. Estrella Carrillo Cruz  
*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

**Patrocinada por: JOHNSON & JOHNSON**

**17:30 - 18:00 h.: SESIÓN CON EL EXPERTO:**

**Leucemias Agudas**

**LMA unfit de nuevo diagnóstico: de las alteraciones genéticas a la personalización terapéutica**

Moderadora: Dra. Josefina Serrano López  
*Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba*

**¿Cómo clasificamos actualmente la LMA?**

Dr. Joaquín Sánchez García  
*Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba*

**Alteraciones moleculares en los pacientes con LMA unfit de nuevo diagnóstico: entre lo**

**pronóstico y lo accionable**

Dr. Joaquín Sánchez García  
*Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba*

**Terapias dirigidas en el contexto del paciente unfit y actualización de las guías**

Dr. Eduardo Rodríguez Arbolí  
*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

**¿Cómo cambia nuestro manejo?: particularidades y perfil de seguridad de los nuevos agentes**

Dr. Eduardo Rodríguez Arbolí  
*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

**Patrocinada por: SERVIER**

**17:30 - 18:00 h.: SESIÓN CON EL EXPERTO:**

**Síndromes Linfoproliferativos**

**2x1 Dos patologías, una Vía**

Moderadora: Dra. Fátima de la Cruz Vicente  
*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

**Pirtobrutinib, nuevo inhibidor no covalente (reversible) de la BTK en LLC**

Dr. José Manuel Puerta Puerta  
*Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*

**Caso clínico en LCM**

Dra. Fátima de la Cruz Vicente  
*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

**Patrocinada por: LILLY**

**18:30 - 20:00 h.: Selección de mejores casos clínico-citológicos**

Moderan:

**Dra. Rosario Morales Camacho**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

**Dra. María Paz Garrastazul-Sánchez**

*Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz*

**Varón de 59 años: de la morfología al cariotipo, una translocación de tres vías**

**Dr. Abel Rosado Rodríguez**

*Hospital Universitario Jerez de la Frontera, Cádiz*

**Linfocitosis, rash cutáneo grave y deterioro neurológico tras terapia CAR-T en LBDCG**

**refractario: integración citológica en el diagnóstico diferencial**

**Dra. Carmen Lucena Arjona**

*Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba*

**Del grano al gen: un reto diagnóstico ante una morfología atípica**

**Dr. Fernando Delgado Hidalgo**

*Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz*

**Mujer de 74 años con engrosamiento pleural**

**Dr. Manuel Vázquez García**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

**Componente monoclonal IGM y lesiones óseas líticas en paciente joven: integración citológica en el diagnóstico diferencial**

**Dra. Ana Martínez Penco**

*Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba*

**Paciente post-trasplantado renal con citopenias y fiebre: un reto diagnóstico en médula ósea**

**Dra. Teresa Escudero Soler**

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*

**20:00 h.: Acto de clausura**

**21:00 h.: Cena de clausura**



# SEVILLA

MORFOLOGÍA  
CLASIFICACIÓN OMS  
HEMATOLOGÍA



PONENCIAS





## Leucemia aguda en recaída o refractaria: ¿trasplante directo o terapia de rescate?

### Trasplante directo: NO

Dr. Manuel Barrios García

Hospital Regional Universitario de Málaga

La Leucemia Mieloide Aguda refractaria o en recaída (LMA R/R) constituye uno de los mayores desafíos para el hematólogo, ya que más de la mitad de los pacientes diagnosticados de LMA se encontrarán en esta circunstancia y sus posibilidades de supervivencia a largo plazo son bajas (1, 2). Estudios en vida real señalan que la mediana de supervivencia para estos pacientes se situaría en torno a los 6 meses y que no más de un 10-15% de ellos viviría más de 5 años (1). En el grupo de pacientes más jóvenes, candidatos a trasplante alogénico (TPH), las cifras mejoran, pero aún quedan lejos de lo que podría considerarse aceptable (1, 2). Así, en un estudio clásico del grupo inglés realizado en pacientes menores de 50 años incluidos en ensayos, los mejores resultados de supervivencia tras recaída los obtenían aquellos que alcanzaban una remisión completa (RC), un 34% a los 5 años, cifra que aumentaba significativamente si recibían un trasplante (42% frente al 16% de los que no se trasplantaban) (2). Conviene resaltar que sólo el 55% de los pacientes obtuvo la RC en esta serie, y que sólo dos tercios de ellos pudieron recibir un trasplante, por lo que los beneficios de éste se limitaron a un grupo de pacientes muy seleccionado (2). Resultados similares se publicaron en un estudio japonés con 1015 pacientes en primera recaída de LMA, de los cuales un 50% alcanzaba RC y un 66% de éstos llegaba al trasplante, con un 30% de supervivencia a los 3 años en la serie global, que aumentaba hasta el 44% en los pacientes trasplantados (3).

En este escenario, se acepta que el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH), siempre que sea posible utilizarlo, representa la mejor, y a veces la única, alternativa de tratamiento fuera de los ensayos clínicos para los pacientes con LM R/R. De ahí que se hayan propuesto diferentes modificaciones para intentar optimizar los resultados del trasplante (4). Cambios en el acondicionamiento, como el trasplante secuencial, en la selección del donante (familiar frente a no emparentado o haploidéntico) o en las medidas preventivas postrasplante (como el tratamiento de mantenimiento o infusiones de linfocitos profilácticas) se han probado y analizado, sin demostrar resultados concluyentes ni permitir recomendaciones consensuadas para todos los pacientes (4).

Sin embargo, sí existen datos consistentes respecto a la influencia de las condiciones del paciente previas al trasplante y son varios los estudios que indican que la eficacia del TPH dependería de variables como la edad, la duración de la primera RC, lograr una segunda RC o el riesgo citogenético (2, 5, 6). Entre ellas, conseguir una reducción de la enfermedad previa al trasplante constituye uno de los objetivos más apropiados para intervenir, ya que otros (como la edad, la duración de la respuesta previa o las características citogenéticas) son difícilmente modificables.

Actualmente, con métodos cada vez más precisos para detectar la leucemia, se sigue confirmando la importancia de que el paciente llegue al trasplante con la mínima cantidad de enfermedad posible. Así, en una serie de 530 pacientes con mutación NPM1 en recaída, la enfermedad medible residual (EMR) pre-trasplante determinaba claramente la probabilidad de recaída posterior y la supervivencia (7). Un 83% de pacientes con EMR negativa permanecían vivos a los dos años del trasplante frente al 45% en los que tenían EMR positiva. Además, los que presentaban mayor cantidad de copias de NPM1 mutado mostraban un peor pronóstico (7). Utilizando técnicas de NGS ultrasensible, también se ha demostrado una menor probabilidad de recaída y supervivencias libre de enfermedad (SLE) y global (SG) superiores en pacientes con EMR negativa, convirtiéndose en una de las variables más significativas cuando se aplicaba el análisis multivariante (8).

De ahí que se hayan utilizado y recomendado tratamientos de rescate o tratamientos puente al trasplante para los pacientes con LMA R/R, con la intención de minimizar la carga tumoral. Esta estrategia tiene un inconveniente, como hemos mencionado anteriormente, ya que un elevado número de pacientes (entre el 30 y el 40% de los candidatos a TPH) pueden no llegar a recibir el trasplante o hacerlo en peores condiciones por toxicidad o por falta de respuesta (2, 3, 9). Para intentar corregir esto, se ha propuesto el acceso directo al TPH como una alternativa a la terapia de rescate previa, impidiendo que pacientes candidatos puedan perderse durante ese proceso. Es la pregunta que se plantea en este debate: ¿deberíamos suprimir la terapia puente al trasplante después de la recaída o de la falta de respuesta a la inducción, y llevar a los pacientes directamente al trasplante? E incluso, yendo más lejos, ¿es generalizable esta estrategia a todos los pacientes con LMA R/R candidatos a trasplante?

Ciertamente, pese a los beneficios demostrados al reducir la enfermedad pretrasplante, no hay demasiadas comparaciones entre ambas estrategias. Algunos trabajos que incluyen pacientes trasplantados en RC frente a otros con acceso directo al TPH muestran resultados mejores en el primer grupo (9, 10).

Sin embargo, recientemente un ensayo fase 3, diseñado por el grupo alemán, ha intentado contestar directamente a esta pregunta (11). Para ello, se aleatorizaron 281 pacientes con enfermedad recaída/refractaria en dos grupos: uno que recibía quimioterapia (QMT) de rescate clásica (FLAG-IDA o similares) y otro sólo con control de la enfermedad previo al trasplante (esperar y ver en la mayoría de los casos o QMT citorreductora en algunos). Los pacientes de este último grupo irían siempre a un trasplante secuencial, en tanto que los del primer grupo se trasplantarían también siempre, tanto en RC2 como con enfermedad activa. Diseñado como un ensayo de no inferioridad, no se pudo demostrar significación estadística en cuanto al objetivo

primario: la tasa de RC a los 56 días del TPH. Tampoco se encontraron diferencias en la supervivencia a corto o a largo plazo ni en el porcentaje de recaídas a los 4 años, aunque sí se observaron algunas ventajas en el grupo de acceso directo al TPH respecto al tiempo de hospitalización pretrasplante (no en el postrasplante) o en las complicaciones infecciosas pretrasplante. Por el contrario, en este estudio se confirmaba que el grupo con mayor supervivencia seguía siendo el de los pacientes en RC preTPH, incluso si se comparaba con el grupo de pacientes de acceso directo al trasplante con mejores resultados (64% vs 59% a los 4 años) (11).

Retomando la pregunta del debate, frente a la opción de suprimir el tratamiento de rescate previo al trasplante renunciando a mejorar el estado de la enfermedad pretrasplante, consideramos que actualmente existen alternativas a la QMT convencional, no testadas en el ensayo anterior, que permitirían superar dicho tratamiento. Alternativas que logran mayor cantidad de respuestas completas con menor toxicidad y que, por tanto, deberían aumentar el porcentaje de pacientes que llegan al trasplante, logrando unas mejores condiciones previas a éste. En este sentido, las nuevas terapias y los tratamientos dirigidos representan una vía esperanzadora para este grupo de pacientes. Estudios retrospectivos con tratamientos de rescate basados en venetoclax en los que se comparan con pacientes apareados mediante técnicas de "propensity score" que recibían tratamientos de rescate convencionales, muestran un acceso superior, aunque no significativo, al TPH (73 vs 55%), con menos carga tumoral previa (85% al menos en respuesta parcial frente a 66%), mejores tasas de respuesta posterior (CR+CRi: 62% vs 42%) y una supervivencia más prolongada (SLE: 8 vs 3.7 meses; SG 15.8 vs 10.5 meses) (12).

También las terapias dirigidas parecen ofrecer una alternativa para los pacientes con dianas terapéuticas. Un análisis post-hoc del ensayo ADMIRAL mostraba que pacientes R/R FLT3 positivos presentaban mejores supervivencias cuando se trataban con gilteritinib que cuando recibían QMT, algo que ocurría igualmente en el grupo de pacientes trasplantados (13). El acceso al TPH era también superior en el grupo de gilteritinib (26% vs 17% en la serie global y 36% vs 23% en los candidatos a tratamiento intensivo), aunque resulta difícil extraer conclusiones de este estudio, tanto por el bajo número de casos como

por la terapia de mantenimiento que recibieron algunos pacientes (13). Ivosidenib administrado a pacientes IDH1 positivos R/R también ha mostrado su eficacia, con RC de larga duración y supervivencias prolongadas (14), que podrían facilitar el acceso al trasplante en pacientes con LMA portadores de esta mutación.

Por tanto, actualmente no hay evidencia que soporte modificar las recomendaciones nacionales (PETHEMA, protocolo LMA-RR-On) o internacionales (15), donde la primera opción para los pacientes con LMA R/R es su inclusión en ensayos clínicos y, en caso de no poder hacerlo, la administración de una terapia de rescate previa al trasplante alogénico, especialmente en aquéllos con dianas moleculares accesibles. Entre estas recomendaciones se acepta que la quimioterapia de rescate (o la terapia puente al trasplante) se pueda suprimir en aquellos casos en que las posibilidades de respuesta son reducidas o en los que pueda incrementarse de forma innecesaria el riesgo de toxicidad (15). No obstante, se requieren nuevos estudios que determinen con más claridad cómo seleccionar esos pacientes que podrían acceder directamente al TPH y, sobre todo, cuál puede ser el papel de las terapias dirigidas y de los nuevos tratamientos con toxicidad reducida para optimizar el estado del paciente previo al trasplante, así como su combinación con otras estrategias postrasplante, que nos permitan prolongar la supervivencia en este grupo de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brandwein JM et al. *Am J Blood Res* 2020; 10:124-133.
2. Burnett AK et al. *J Clin Oncol* 2013; 31:123-1301.
3. Kurosawa S et al. *Haematologica* 2010; 95:1857-1864.
4. Alzetta D et al. *Cancers* 2025; 17:3285-3312.
5. Breems DA et al. *J Clin Oncol* 2005; 23:1969-1978.
6. Kantarjian HM et al. *Cancer* 2018; 124:2534-2540.
7. Dillon R et al. *Blood* 2020; 135:680-688.
8. Thol F et al. *Blood* 2018; 132:1703-1713.
9. Weisdorf DJ et al. *Cancer* 2017; 123:2025-2034.
10. Wattad M et al. *Leukemia* 2017; 31:1306+1313.
11. Stelljes M et al. *Lancet Hematology* 2024; 11:e324-e335.
12. Unglaub JM et al. *Blood Adv* 2025; 9:375-385.
13. Perl AE et al. *Blood* 2022; 139:3366-3375.
14. DiNardo CC et al. *NEJM* 2018; 378:2386-2398.
15. Thol F et al. *Blood* 2024; 143:11-20.

## Estudio de Trombofilia en la Actualidad: ¿a quién?, ¿qué y hasta dónde?

**Dr. Javier Rodríguez Martorell**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

El estudio de trombofilia continúa siendo un área clínicamente relevante y en evolución dentro de la hematología, especialmente en la era de la medicina personalizada. Aunque existen discrepancias entre guías y prácticas clínicas respecto a sus indicaciones, la evidencia reciente respalda su utilidad en grupos seleccionados de pacientes, donde su resultado puede influir en decisiones de manejo terapéutico, prevención de recurrencias y asesoramiento familiar.

La trombofilia describe un estado de predisposición aumentada a desarrollar fenómenos trombóticos, principalmente tromboembolismo venoso (ETEV), incluyendo trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (E, así como con complicaciones obstétricas y, en menor medida, con fenómenos arteriales en contextos específicos. Su evaluación ha sido objeto de debate, ya que los resultados no siempre modifican el manejo clínico básico, pero pueden tener impacto en decisiones de tratamiento secundario, profilaxis y prevención en situaciones de riesgo elevado.

Aunque la evidencia de beneficio en el screening familiar es menos contundente, un estudio bien dirigido en los familiares en primer grado puede permitir intervenciones preventivas (profilaxis perioperatoria, manejo de factores de riesgo, evitar el uso de anticoncepción hormonal combinada) y el asesoramiento genético.

En general, las guías de práctica clínica recomiendan no realizar estudios rutinarios de trombofilia en todos los pacientes con ETEV, especialmente si el evento es claramente provocado por factores transitorios (como cirugía mayor o inmovilización prolongada), ya que sus resultados rara vez cambian el manejo terapéutico inmediato. Sin embargo, la evidencia sugiere que en ciertos escenarios clínicos como recurrencias trombóticas, localizaciones atípicas, toma de decisiones respecto a la duración de la anticoagulación y planificación reproductiva (Tabla 1), el estudio de trombofilia aporta información relevante para la práctica clínica habitual. Además, la incorporación de nuevas tecnologías como la NGS señala un futuro en que la evaluación genética tendrá un papel más preciso dentro de la medicina personalizada.

Por ello, el estudio de trombofilia en la actualidad se justifica plenamente cuando su resultado tiene el potencial de modificar decisiones

clínicas relevantes, dentro de una estrategia de medicina personalizada. Su valor destaca en ciertos escenarios clínicos seleccionados, donde la identificación de una trombofilia subyacente puede guiar el manejo terapéutico secundario a largo plazo, el uso de estrategias preventivas primarias en familiares asintomáticos y el asesoramiento individual y familiar.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Vrotniakaitė-Bajercienė K, Angelillo-Scherrer A, Castellucci LA. Thrombophilia Testing in Venous Thromboembolism. *Med Clin North Am.* 2025 Jul;109(4):907-921. doi: 10.1016/j.mcna.2025.01.008. Epub 2025 Apr 12. PMID: 40500088.
2. Asmis L, Hellstern P. Thrombophilia Testing - a Systematic Review. *Clin Lab.* 2023 Apr 1;69(4). doi: 10.7754/Clin.Lab.2022.220817. PMID: 37057948.
3. Yousry I, Ayad N. Revisiting thrombophilia testing: leveraging next-generation sequencing for precision in VTE management. *Exp Hematol Oncol.* 2025 Sep 30;14(1):118. doi: 10.1186/s40164-025-00698-5. PMID: 41029772; PMCID: PMC12482613.2025;14:118.
4. Verstraete A, De Vera MJ, Van Laer C, Van Thillo Q, Baert S, Kint C, Labarque V, Van Geet C, Jacquemin M, Verhamme P, Freson K, Vanassche T. Multigene panel for thrombophilia testing in venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2025 Jun;23(6):1838-1849. doi: 10.1016/j.jth.2024.12.041. Epub 2025 Jan 10. PMID: 39800257.
5. Miceli G, Ciaccio AM, Tuttolomondo A. From Circulating Biomarkers to Polymorphic Variants: A Narrative Review of Challenges in Thrombophilia Evaluation. *J Clin Med.* 2025 May 15;14(10):3448. doi: 10.3390/jcm14103448. PMID: 40429442; PMCID: PMC12111975.
6. Suchon P, Soukariéh O, Bernard C, Mariotti A, Ernest V, Barthelet MC, Saut N, Theron A, Biron-Andréani C, Daniel MY, Catella J, Rohrlisch PS, Blanc-Jouvan F, Le Cam Duchez V, Dari L, Trégouët DA, Morange PE. Assessment of a next generation sequencing gene panel strategy in 133 patients with negative thrombophilia screening. *J Thromb Haemost.* 2025 Mar;23(3):997-1008. doi: 10.1016/j.jth.2024.12.006. Epub 2024 Dec 14. PMID: 39675565.
7. Hussein A, Solouki A, Pilehvari N, Sotudeh Chafi F, Noormohamadi H, Abbasi Sourki P, Behforouz A, Soleimani Samarkhazan H. "Unraveling the Clot-Miscarriage Nexus: Mechanisms, Management, and Future Directions in Thrombosis-Related Recurrent Pregnancy Loss". *Clin Appl Thromb Hemost.* 2025 Jan-Dec;31:10760296251339421. doi: 10.1177/10760296251339421. Epub 2025 Apr 29. PMID: 40302365; PMCID: PMC12046177.

TABLA 1: Grupos poblacionales en los que puede ser beneficioso el estudio de trombofilia

Grupo de población	Escenario clínico específico	Justificación para el estudio	Impacto potencial en el manejo clínico
Pacientes jóvenes con ETEV	< 50 años con ETEV no provocado	Mayor probabilidad de trombofilia hereditaria	Decidir duración extendida de anticoagulación; asesoramiento familiar
ETE V recurrente	≥ 2 episodios sin factor desencadenante mayor	Sugiere predisposición persistente	Estratificación de riesgo de recurrencia; anticoagulación indefinida
Trombosis en localización inusual	Senos venosos cerebrales, venas esplánicas, portal, mesentérica	Alta asociación con estados protrombóticos	Ajuste de duración terapéutica; estudio familiar dirigido
ETE V con historia familiar positiva	Familiar de primer grado con ETE V precoz	Probabilidad aumentada de trombofilia hereditaria	Consejo genético; profilaxis en situaciones de riesgo
Mujeres con complicaciones gestacionales recurrentes	≥ 2–3 abortos, muerte fetal, preeclampsia severa precoz, RCIU	Asociación con síndrome antifosfolípido y trombofilias seleccionadas	Profilaxis con HBPM ± AAS en gestaciones futuras
Mujeres con ETE V asociado a estrógenos	Anticonceptivos combinados o terapia hormonal	Posible interacción gen-hormonal	Evitar estrógenos futuros; planificación anticonceptiva segura
Planificación gestacional en mujeres con antecedente personal de ETE V	ETE V previo (especialmente no provocado)	Estratificación de riesgo trombótico en embarazo	Profilaxis antenatal y/o puerperal individualizada
Familiares asintomáticos de alto riesgo	Familiar de primer grado con trombofilia de alto riesgo (déficit AT, PC, PS)	Identificación de portadores en situaciones de alto riesgo	Profilaxis en cirugía mayor, embarazo o inmovilización prolongada
Trombosis arterial en pacientes jóvenes sin factores clásicos	Ictus o IAM < 50 años sin factores ateroscleróticos claros	Considerar SAF u otros estados protrombóticos	Modificación de estrategia antitrombótica
Pacientes candidatos a suspensión de anticoagulación	Finalización de tratamiento tras ETE V no provocado	Estratificación adicional del riesgo de recurrencia	Decisión compartida sobre anticoagulación prolongada

## Estudio de trombofilia en la actualidad ¿a quién?, ¿qué y hasta dónde?

**Dra. Noelia Florencia Pérez González**

*Hospital Universitario de Torrecárdenas, Almería*

### 1. INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS GENERALES

El tromboembolismo venoso (TEV) es una enfermedad compleja y multifactorial donde interactúan factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Históricamente, tras el descubrimiento del Factor V Leiden (FVL) y la mutación de la protrombina, hubo un entusiasmo inicial por realizar cribados universales. Sin embargo, la evidencia actual demuestra que la presencia de una trombofilia hereditaria no garantiza la aparición de un evento trombótico (penetrancia incompleta) ni predice con exactitud la recurrencia. El uso de "paneles completos" que incluyen múltiples variantes genéticas ha demostrado tener una utilidad clínica muy limitada y puede derivar en consecuencias negativas para el paciente y el sistema sanitario.

### 2. INUTILIDAD CLÍNICA EN LA TOMA DE DECISIONES

El argumento principal contra los estudios completos es que sus resultados rara vez modifican el manejo clínico.

- **TEV no provocado:** Las guías ASH 2023 y otras sociedades coinciden en que, en pacientes con un primer evento no provocado, la anticoagulación suele indicarse de forma indefinida por el alto riesgo intrínseco de recurrencia, independientemente de si se detecta una trombofilia hereditaria de bajo riesgo.
- **TEV provocado por cirugía:** En estos casos, el riesgo de recurrencia es muy bajo una vez eliminado el factor desencadenante. Identificar una trombofilia en estos pacientes no justifica extender el tratamiento anticoagulante más allá de los 3 meses recomendados.
- **Trombosis arterial:** No existe evidencia sólida de que las trombofilias hereditarias clásicas tengan un papel en la patogenia de la trombosis arterial, por lo que su estudio en este contexto es inapropiado.

### 3. EL PROBLEMA DEL SOBREDIAGNÓSTICO Y EL IMPACTO PSICOLÓGICO

La realización de paneles genéticos extensos conduce al sobrediagnóstico, definido como el etiquetado de una persona con una condición que nunca le habría causado daño clínico.

- **Ansiedad innecesaria:** Diagnosticar a familiares asintomáticos con defectos de bajo riesgo (como FVL heterocigoto) genera ansiedad y medicalización injustificada. Solo el 10% de los portadores de FVL desarrollarán un evento en su vida.
- **Uso inapropiado de fármacos:** Un resultado positivo en un panel extenso puede inducir a los médicos a prescribir profilaxis con heparina o anticoagulación de por vida sin que el riesgo real del paciente lo justifique, exponiéndolo innecesariamente a riesgos de hemorragia.

### 4. MARCADORES GENÉTICOS SIN VALIDEZ CIENTÍFICA

Muchos paneles completos incluyen marcadores que la comunidad científica internacional ha solicitado excluir por falta de evidencia.

- **MTHFR:** Los polimorfismos C677T y A1298C de la metilentetrahidrofolato reductasa no están asociados de forma independiente con el riesgo de trombosis. Las sociedades médicas instan a dejar de solicitarlos en el estudio de trombofilia.
- **PAI-1 y Factor XIII:** Niveles altos de PAI-1 o el polimorfismo Leu34Val del Factor XIII tampoco han demostrado una asociación concluyente con el TEV.
- **Homocisteína:** Aunque la hiperhomocisteinemia grave es un riesgo, los incrementos leves no se asocian con recurrencia, y su inclusión sistemática lleva a tratamientos crónicos con ácido fólico de forma inapropiada.

### 5. LIMITACIONES DE LOS MODELOS PREDICTIVOS COMPLEJOS (THROMBO INCODE)

El análisis de modelos clínico-genéticos ampliados (como Thrombo inCode, que utiliza 12 o más variantes) presenta desafíos metodológicos importantes descritos en informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

- **Riesgo de Sesgo:** Los estudios que avalan estos modelos presentan un alto riesgo de sesgo debido a la falta de calibración adecuada y la selección de predictores basada en análisis univariantes.
- **Falsos Positivos:** Aunque estos modelos mejoran la identificación de "verdaderos positivos", lo hacen a expensas de un incremento de falsos positivos. Esto significa que muchas personas de bajo riesgo son clasificadas erróneamente como de alto riesgo, lo que puede llevar a una sobre-intervención terapéutica.
- **Variabilidad Poblacional:** La utilidad de estos perfiles genéticos varía según la geografía. Un modelo validado en una población puede no ser aplicable a otra debido a las diferencias en la frecuencia alélica.

### 6. CONSIDERACIONES ECONÓMICAS Y DE LABORATORIO

El coste de realizar paneles genéticos completos es elevado y, a menudo, no es reembolsado por los sistemas públicos de salud.

- **Consumo ineficiente de recursos:** La solicitud indiscriminada de pruebas complejas y costosas que no alteran el tratamiento representa un gasto ineficiente para el sistema sanitario.
- **Interferencias técnicas:** Las pruebas de trombofilia (especialmente las fenotípicas de Proteína C, S y Antitrombina) están sujetas a numerosas variables preanalíticas. Realizarlas durante la fase aguda

del trombo o bajo tratamiento anticoagulante (especialmente con los nuevos anticoagulantes orales - ACOD) genera resultados espurios que pueden malinterpretarse como deficiencias hereditarias cuando son adquiridas.

## CONCLUSIÓN

La evidencia disponible sugiere que el estudio de trombofilia debe ser selectivo y guiado por la clínica, no basado en paneles genéticos universales. La identificación de factores genéticos no siempre se traduce en un beneficio para el paciente y puede conllevar riesgos de ansiedad, medicalización excesiva y costes innecesarios. Se recomienda enfocar los recursos en aquellos escenarios donde el resultado realmente modifique la duración de la anticoagulación o la profilaxis en familiares de primer grado con defectos de alto riesgo conocidos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Advances*. 2023.
- Marongiu F, et al. Do we need more guidance on thrombophilia testing? Challenges and special considerations. *Expert Review of Hematology*. 2024.
- Vázquez Fernández del Pozo S, et al. Incorporación del análisis genético ampliado a la evaluación del riesgo de tromboembolismo venoso y abortos espontáneos de repetición. *Ministerio de Sanidad / IACS*. 2023.
- Comisión de Trombosis HUVR. Protocolo de Solicitud de Estudio de Trombofilia (EBT). *Junta de Andalucía*. 2022.
- Moore GW. Thrombophilia Screening: Not So Straightforward. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2024.
- Vrotniakaite-Bajerciene K, et al. Thrombophilia Testing in Venous Thromboembolism. *Medical Clinics of North America*. 2025.
- Moll S. Who should be tested for thrombophilia? *Genetics in Medicine*. 2011/2020.
- Marongiu F, Barcellona D. Thrombophilia testing: when is it appropriate and when is it not? *Blood Transfusion*. 2025.

## Aplicación de la Inteligencia Artificial en Hematología

D<sup>a</sup>. María Rosa Durán

Facultad de Ciencias Universidad de Cádiz

La recaída en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) continúa siendo uno de los principales desafíos en el tratamiento de las neoplasias hematológicas. Su aparición se asocia a peor pronóstico y a opciones terapéuticas más limitadas, por lo que anticipar el riesgo desde el momento del diagnóstico constituye una prioridad. Presentamos una línea de investigación que integra modelado matemático, análisis topológico de datos e inteligencia artificial para mejorar tanto la predicción de recaída como los procesos diagnósticos en hematología.

Por un lado, aplicamos técnicas de **Análisis Topológico de Datos (TDA)**, concretamente homología persistente, para caracterizar la estructura geométrica de datos diagnósticos de alta dimensión. Los descriptores topológicos obtenidos se incorporan posteriormente a modelos de inteligencia artificial entrenados para predecir el riesgo de recaída. Este enfoque permite capturar propiedades estructurales de los datos que no son detectables mediante métodos estadísticos convencionales, facilitando una estratificación temprana del riesgo y una aproximación más personalizada al tratamiento.

Por otro lado, abordamos la automatización del diagnóstico e inmunofenotipado de la LLA, que actualmente se realiza mediante análisis

manual de citometría de flujo, un procedimiento complejo. Con el objetivo de optimizar y simplificar esta estrategia diagnóstica, empleamos técnicas de reducción de dimensionalidad no lineal como UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection) para representar y explorar de forma más clara datos complejos de alta dimensión de citometría. El estudio incluye muestras de médula ósea regenerada de 9 pacientes, así como muestras diagnósticas y de seguimiento de 75 pacientes a lo largo de su tratamiento. El análisis se centra en identificar diferencias en la frecuencia de poblaciones celulares y en la intensidad de biomarcadores dentro de subgrupos celulares específicos. A partir de esta información, se desarrollan algoritmos de automatización capaces de detectar patrones de comportamiento con potencial valor pronóstico.

La combinación de inteligencia artificial, reducción de dimensionalidad, análisis topológico y modelado matemático constituye una estrategia innovadora para el análisis de datos hematológicos complejos. Este enfoque no sólo mejora la eficiencia y objetividad del diagnóstico, sino que también abre la puerta al desarrollo de herramientas de apoyo a la decisión clínica orientadas a la detección precoz de recaída y al avance hacia una medicina más precisa y personalizada.

## Coagulopatías hemorrágicas infrecuentes. Un reto constante

**Dra. Carmen de Cos Höhr**

*Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz*

### 1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos hemorrágicos raros (RBD) representan del 3% al 5% de todos los déficits de factores de coagulación hereditarios, y suelen ser transmitidos de forma autosómica recesiva, lo que vincula estrechamente su prevalencia a grupos étnicos con altas tasas de consanguinidad. Incluyen deficiencias hereditarias de fibrinógeno, factor (F) II, FV, FVII, FX, FXI, FXIII, FV y FVIII combinados, y déficits de factores vitamino-K dependientes.

A nivel mundial, tienen una prevalencia que oscila entre aproximadamente 1/2.000.000 en déficits de FII y FXIII a 1/500.000 en deficiencia de FVII, refiriéndose estas estimaciones sólo a individuos gravemente afectados.

Debido a esta baja prevalencia, los datos sobre las características de estos trastornos han sido limitados, basados en estudios observacionales, no estando por tanto las recomendaciones realizadas basadas en la evidencia.

Los déficits más frecuentes son los de los factores VII y XI (37,5% y 26,5% respectivamente), seguido de deficiencias de fibrinógeno, FV y FX (8-9%), FXIII (6%), y FV combinado y FVIII (3%); el trastorno más raro es la deficiencia de FII (1%).

En general, el riesgo de sangrado es menos predecible por el nivel de factor que en las hemofilias A y B; tampoco el tipo de gravedad aplicado a hemofilias es útil en estas coagulopatías.

Para la mayoría de los RBD, el nivel hemostático del factor deficitario oscila entre 10%-20%, aunque hay deficiencias como del FV y FVII en las que el nivel del factor no predice bien la tendencia al sangrado, pudiendo otros factores genéticos y ambientales desempeñar algún papel. El nivel mínimo para garantizar el control de la hemostasia es diferente para cada trastorno.

### 2. CLÍNICA HEMORRÁGICA. GRADO DE SEVERIDAD

La sintomatología hemorrágica varía significativamente entre los distintos déficits y entre los pacientes, incluso cuando están afectados por el mismo trastorno, siendo los síntomas hemorrágicos más frecuentes el sangrado mucocutáneo, así como el posterior a procedimientos invasivos. A diferencia de la hemofilia, el sangrado articular es raro; en

general, el sangrado en pacientes con RBD es menos grave que en pacientes con hemofilia A o B con un grado similar de deficiencia de factores.

Las relaciones genotipo-fenotipo para los RBD no están bien establecidas. Los pacientes con RBD y manifestaciones clínicamente significativas suelen ser homocigotos o heterocigotos compuestos. Los heterocigotos tienen niveles de factor cercanos a la normalidad, y suelen ser asintomáticos.

Hay pacientes, por ejemplo con deficiencia de FXI, que presentan sólo sintomatología hemorrágica en la edad adulta tras un traumatismo o una cirugía de tejidos en los que hay una alta actividad fibrinolítica (exodoncias, próstata, vías urinarias).

La Red Europea de Coagulopatías Raras (EN-RBD) no define niveles de severidad para el FXI dado que la actividad plasmática no predice el riesgo hemorrágico. Incluso pacientes con niveles <15% pueden ser asintomáticos, siendo el historial hemorrágico previo el mejor predictor clínico.

En los recién nacidos, las manifestaciones hemorrágicas incluyen cefalohematomas, hemorragias cutáneas y sangrado relacionado con lesiones después de procedimientos invasivos (circuncisión, por ejemplo) o sitios de venopunción periférica, sangrado del cordón umbilical. Una proporción de neonatos pueden presentar hemorragia intracraneal (HIC), con una prevalencia de hasta 25% en déficit de FVII, de FX y FXIII, y rara vez en la afibrinogenemia, y en los déficits de FII, FV y factores de coagulación dependientes de vitamina K.

Las mujeres con RBD pueden presentar sangrado menstrual abundante (SMA), quistes hemorrágicos ováricos, endometriosis, hemorragia en el parto y puerperio y otras complicaciones obstétricas, incluyendo abortos espontáneos recurrentes, hasta en el 20% de los casos.

Además de la sintomatología hemorrágica, está descrito un incremento de la patología trombótica en pacientes con patología del fibrinógeno, con déficit de FII, FVII (más tras tratamiento sustitutivo con rFVIIa), de FXI (idiopáticos o tras tratamiento sustitutivo).

EN-RBD ha realizado una clasificación basada en el fenotipo hemorrágico (grados I al III) más que en sólo niveles de factor, existiendo una correlación estrecha entre los niveles de factor y la gravedad clínica para fibrinógeno, FX y FXIII, pero débil o nula para el FV, FVII y FXI.

Déficit de factor	Grado severo	Grado moderado	Grado leve	Correlación clínica-laboratorio
<b>Fibrinógeno</b>	Indetectable	10-100 mg/dl	>100 mg/dl	Fuerte
<b>Protrombina</b>	Indetectable	≤10%	>10%	Fuerte
<b>Factor V</b>	Indetectable	<10%	≥ 10%	Débil
<b>Factor V y VIII</b>	<20%	10-40%	≥ 40%	Débil
<b>Factor VII</b>	<10%	10-20%	>20%	Débil
<b>Factor X</b>	<10%	10-40%	>40%	Fuerte
<b>Factor XI</b>	-	-	-	Muy débil
<b>Factor XIII</b>	Indetectable	<30%	≥ 30%	Fuerte
<b>Factores vit-K dependientes</b>	-	-	-	Débil

### 3. LABORATORIO

La evaluación inicial de laboratorio generalmente incluye ensayos de coagulación convencionales, como el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), el tiempo de protrombina (PT), Fibrinógeno y el Tiempo de Trombina (TT). Sin embargo, la sensibilidad de éstos tests es limitada, particularmente en pacientes con deficiencias leves pero clínicamente relevantes del factor de coagulación.

Otros estudios a realizar:

- Test de mezclas para excluir un inhibidor.
- Dosificación de factores específicos: es el estándar para diagnosticar deficiencias del factor de coagulación, la mayoría de los RBD se expresan fenotípicamente por una deficiencia tipo I. Los defectos cualitativos, caracterizados por un déficit funcional (tipo II) son poco frecuentes. Una vez que se establece un diagnóstico, los niveles de actividad del factor por sí solos a menudo no predicen el riesgo de sangrado.
- Pruebas globales de hemostasia: Con las limitaciones de los ensayos de detección convencionales y las mediciones del nivel de actividad del factor, los ensayos de generación de trombina (TGA) y Tromboelastografía ofrecen una alternativa para evaluar la actividad hemostática, pudiendo proporcionar una evaluación más completa del proceso de coagulación, mejorando la sensibilidad en la detección de RBD, y mostrando una mayor correlación con la severidad de la clínica hemorrágica.
- Estudios genéticos.

La demostración de un defecto molecular es útil para el diagnóstico de RBD, pero no es necesaria.

Los RBD generalmente se deben a mutaciones en los genes que codifican los factores de coagulación correspondientes, con excepciones como la deficiencia combinada de FV y FVIII, caracterizada por defectos en los genes que codifican proteínas involucradas en el transporte intracelular de estos factores y la deficiencia combinada de FII, FVII, FIX y FX dependientes de vitamina K, caracterizada por defectos en los genes que codifican las enzimas involucradas en las modificaciones postraduccionales de estos factores y en el metabolismo de la vitamina K.

Los RBD generalmente son causados por mutaciones únicas para cada factor. A pesar de los avances, el 5 % al 10 % de los pacientes afectados con deficiencias graves no tienen defecto genético identificable.

Las mutaciones missense son la causa más frecuente de RBD, representan el 50-80 % de las variaciones genéticas conocidas, excepto la deficiencia combinada de FV+FVIII debido a mutaciones en LMAN1, para las que las variaciones genéticas más comunes (50 %) son las inserciones/delecciones. Las inserciones/delecciones representan entre el 20 - 30% de las variaciones genéticas de los genes de fibrinógeno, FV, MCFD2 y FXIII y < 15 % de las mutaciones restantes.

La ausencia total de un factor de coagulación probablemente ocurre solo con grandes delecciones genéticas. Las mutaciones "nulas" que predicen la producción de proteínas truncadas o de ARNm inestable generalmente se asocian con un factor plasmático muy bajo o indetectable y manifestaciones clínicas graves. El efecto de las mutaciones missense es menos homogéneo: mientras que en algunos casos conducen a una deficiencia grave del factor, en otros se asocian con deficiencias parciales y manifestaciones clínicas más leves.

Déficit de factor	Prevalencia	Alteración genética	Datos de laboratorio característicos
<b>Fibrinógeno</b>	1/1.000.000	FGA, FGB, FGG(4q28)	TP ↑↑, TTPa ↑↑, TT ↑/↑↑
<b>Protrombina</b>	1/2.000.000	F2 (11p11-p12)	TP ↑ y TTPa ↑
<b>Factor V</b>	1/1.000.000	F5 (1q24.2)	TP ↑ y TTPa ↑
<b>Factor V y VIII</b>	1/1.000.000	LMAN1 (18q21.3-q22) MCFD2 (2p21-p16.3)	TP ↑ y TTPa ↑
<b>Factor VII</b>	1/500.000	F7 (13q34)	TP ↑
<b>Factor X</b>	1/1.000.000	F10 (13q34)	TP ↑ y TTPa ↑
<b>Factor XI</b>	1/1.000.000	F11 (4q35.2)	TTPa ↑
<b>Factor XIII</b>	1/2.000.000	F13A1 (6pp24-p25) F13B (1q31-q32.1)	TP y TTPa normales; prueba específica de FXIII ↓
<b>Factores vit-K dependientes</b>	<50 familias	GGCX (2p.12) VKORC1 (16p11.2)	TP ↑↑ y TTPa ↑

## TRATAMIENTO

El manejo terapéutico en estos pacientes es difícil y se basa en el consenso de expertos en lugar de directrices basadas en la evidencia, hay recomendaciones a nivel internacional

El pilar del tratamiento es el tratamiento sustitutivo del factor deficitario si está disponible y el uso de terapias complementarias (antifibrinolíticos, anticonceptivos, hemostáticos locales. . .) cuando corresponda.

En la mayoría de los casos, el tratamiento sustitutivo es a demanda salvo casos clínicamente graves o en situaciones específicas en los que se considera el tratamiento profiláctico, determinados por la frecuencia de sangrado y riesgo persistente de sangrado espontáneo grave. A excepción de la deficiencia grave de FXIII, no hay consenso sobre la profilaxis primaria para los RBD.

En cuanto a la selección de productos se dará preferencia al concentrado de factor si se encuentra disponible (concentrado de FXIII, de FXI, de fibrinógeno, CCP, pFVII y rFVIIa), PFC para déficit de FV y combinado FV y FVIII.

Se han descrito autoanticuerpos en déficits de fibrinógeno, FII, FVII, FXI y FXIII después de la terapia sustitutiva.

De forma general, como en el resto de las coagulopatías, se recomendará en todos los casos evitar actividades de alto riesgo de sangrado, seleccionar aquellos procedimientos invasivos con el mínimo riesgo de sangrado y ser tratados en centros con experiencia en coagulopatías.

El desarrollo de nuevos medicamentos hemostáticos para la hemofilia, podría tener un papel importante en el tratamiento de pacientes con RBD.

Factor deficitario	Vida media plasmática	Niveles mínimos recomendados	Dosis a demanda	Niveles recomendados (EN-RBD) para mantener asintomático
<b>Fibrinógeno</b>	2-4 días	50-100 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFC 15-30 ml/kg</li> <li>• Fibrinogeno 50-100 mg/kg</li> </ul>	100 mg/dl
<b>Protrombina</b>	3-4 días	20-30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFC 15-25 ml/kg</li> <li>• CCP 20-40 UI/kg</li> </ul>	>10%
<b>Factor V</b>	36 horas	10-20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFC 15-25 ml/kg</li> </ul>	10 %
<b>Factor V-VIII</b>	FV: 36 horas FVIII 10-14 horas	10-15%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFC 15-25 ml/kg</li> <li>• Valorar también FVIII</li> </ul>	40 %
<b>Factor VII</b>	4-6 horas	10-15%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rFVIIa 15-30 ucg/kg/4-6h</li> <li>• pFVII 30-40 ml/kg</li> <li>• CCP 20-30 UI/kg</li> </ul>	>20%
<b>Factor X</b>	40-60 horas	10-20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CCP 20-30 UI/kg</li> <li>• PFC 10-20 ml/kg</li> <li>• FX/FIX 10-20 UI/kg</li> </ul>	>40%
<b>Factor XI</b>	50 horas	15-20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFC 15-20 ml/kg</li> <li>• FXI 15-20 UI/kg</li> </ul>	15-20%
<b>Factor XIII</b>	9-12 días	2-5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFC 3 ml/kg</li> <li>• FXIII hasta 50 UI/kg</li> <li>• rFXIIIA 35 UI/kg</li> </ul>	30 %
<b>Vit-K depend</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vit K (10 mg) para sangrado leve</li> <li>• CCP 20-30 UI/kg + vK</li> <li>• PFC 15-25 ml/kg</li> </ul>	No datos

## BIBLIOGRAFIA

1. F. Peyvandi, R. Palla, M. Menegatti, S.M. Siboni, S. Halimeh, B. Faeser, H. Pergantou, H. Platokouki, P. Giangrande, K. Peerlinck, T. Celkan, N. Ozdemir, C. Bidlingmaier, J. Ingerslev, M. Giansily-Blaizot, J.F. Schved, R. Gilmore, A. Gadisseur, M. Benedik-Dolnicar, L. Kitanovski, D. Mikovic, K.M. Musallam, F.R. Rosendaal, European Network of Rare Bleeding Disorders Group, Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders, *J Thromb Haemost.* 10 (4) (2012 Apr) 615–621
2. F. Peyvandi, D. Di Michele, P.H. Bolton-Maggs, C.A. Lee, A. Tripodi, A. Srivastava, Project on consensus definitions in rare bleeding disorders of the factor VIII/ factor IX scientific and standardisation Committee of the International Society on thrombosis and Haemostasis. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity, *J. Thromb. Haemost.* 10 (9) (2012 Sep) 1938–1943
3. Andrew D. Mumford, Writing Group Chair and BCSH Task Force Member Sam Ackroyd, Raza Alikhan, Louise Bowles, Pratima Chowdhary, John Grainger, Jason Mainwaring, Mary Mathias and Niamh O'Connell on behalf of the BCSH Committee School of Cell. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology*, 2014, 167, 304–326.
4. Palla, R. · Peyvandi, F. · Shapiro, A.D. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment *Blood*. 2015; 125:2052-2061
5. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood* 2019 Jan 31;133(5):415–424.
6. Menegatti M, Palla R. Clinical and laboratory diagnosis of rare coagulation disorders (RCDs). *Thromb. Res.* 2020 Dec;196: 603–608.
7. Maas DPMSM, Saes JL, Blijlevens NMA, Cnossen MH, den Exter PL, Kruis IC, Meijer K, Nieuwenhuizen L, Peters M, Schutgens REG, van Heerde WL, Schols SEM; RBiN study group. Treatment of patients with rare bleeding disorders in the Netherlands: Real-life data from the RBiN study. *J Thromb Haemost.* 2022 Apr;20(4):833–844.
8. Trossaert M, Chamouard V, Biron-Andreani C, Casini A, De Mazancourt P, De Raucourt E, Drillaud N, Frotscher B, Guillet B, Lebreton A, Roussel-Robert

V, Rugeri L, Dargaud Y. Management of rare inherited bleeding disorders: proposals of the French reference Centre on Haemophilia and rare coagulation disorders. *Eur. J. Haematol.* 2023 Jun;110(6):584–601

9. Tavasoli, B. · Zangoie, A. · Safdari, S.M. Correlation between phenotype and coagulation factor activity level in rare bleeding disorders: a systematic review *Semin Thromb Hemost.* 2025;51:180-195
10. Bauke Haisma, et al. Thrombin generation profiling in rare coagulation factor deficiencies: associations with bleeding severity and potential for screening *J Thromb Haemost.* 2026;24:913–925

## Trombocitopenia Inmune. Nuevas terapias

**Dra. Gloria García-Dona Gabaldón**

*Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla*

### INTRODUCCIÓN:

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es un trastorno autoinmune adquirido que se caracteriza por trombocitopenia aislada, causando generalmente síntomas de sangrado y otros problemas constitucionales. Afecta aproximadamente a 2-4 adultos por cada 100.000 habitantes/año<sup>1-3</sup>.

Los pacientes con PTI suelen tener una mayor probabilidad de hospitalización, una propensión a la fatiga y una menor calidad de vida<sup>4</sup>.

En el mecanismo fisiopatológico está implicado el desarrollo de autoanticuerpos antiplaquetarios con una activación aberrante de la inmunidad humoral y celular, lo que resulta en la destrucción plaquetaria periférica acelerada y una producción reducida de plaquetas por parte de los megacariocitos<sup>5,6</sup>.

Los corticosteroides e Inmunoglobulina son el tratamiento de primera línea, pero pocos pacientes (20-40%) logran remisiones a largo plazo<sup>7</sup>.

En consecuencia, la mayoría de los pacientes con PTI requieren terapias de segunda línea, como agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO), agentes inmunomoduladores o Fostamatinib<sup>8</sup>.

Aunque los AR-TPO han revolucionado el tratamiento de la PTI, con una respuesta global superior al 70%, la respuesta mantenida sólo se consigue en aproximadamente un tercio de los pacientes por lo que aún existen muchas necesidades no cubiertas<sup>9</sup>. Los pacientes responden de forma variable a las terapias de segunda línea disponibles, y muchos recaen tras una respuesta inicial. Un ejemplo de ello es el anti-CD20 rituximab. A pesar de una respuesta inicial del 60%, la mitad de los pacientes que responden pierden la respuesta en un plazo de 2 a 5 años<sup>10</sup>.

### FISIOPATOLOGÍA Y DESARROLLO DE NUEVOS TRATAMIENTOS:

Se están desarrollando y probando nuevos agentes frente a dianas implicadas en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. Estos incluyen antagonistas del receptor Fc neonatal (FcRn), inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), agentes dirigidos a la diferenciación y proliferación de células B, nuevos inhibidores de tirosina quinasa esplénica (SYK), antagonistas del complemento y agentes dirigidos a las células plasmáticas.

En esta revisión se proporciona una visión general de los avances y las perspectivas futuras en el tratamiento de la PTI, destacando la importancia de los ensayos clínicos (EC) en curso y los nuevos agentes terapéuticos en desarrollo<sup>11,12</sup>. (Tabla 1)

Las tasas de respuesta en los EC de PTI deben interpretarse en el contexto de la definición de respuesta, que difiere de un estudio a otro y las características heterogéneas de la enfermedad de la población en estudio.

### Inhibidores de BTK:

#### Rilzabrutinib, Rozanolixizumab, Orelabrutinib, Zanubrutinib

**Mecanismo de acción:** la enzima BTK es clave en la vía de señalización del receptor de células B (BCR). Al bloquear BTK, se suprime la proliferación y supervivencia anormal de las células B, afectando la producción de anticuerpos y probablemente tenga un papel en la función del receptor Fcγ. Lo cual es fundamental para los cánceres de células B y algunas respuestas autoinmunes.

Rilzabrutinib es de todos estos fármacos el de mayor interés ya que ha sido aprobado recientemente para PTI por la FDA y la EMA en base al estudio LUNA 3. Los ensayos de fase 3 con Rozanolixizumab en PTI fueron suspendidos prematuramente por su patrocinador, debido a una estrategia comercial y no por motivos de seguridad<sup>13</sup>. Orelabrutinib y Zanubrutinib se están estudiando en China.

**Rilzabrutinib:** es un inhibidor oral y reversible de BTK, ofrece un nuevo mecanismo de acción al preservar la agregación plaquetaria mientras reduce la destrucción plaquetaria mediada por macrófagos, lo que lo distingue de los inhibidores irreversibles de BTK<sup>14,15</sup>.

#### LUNA 3 EC fase 3, randomizado, doble-ciego

Representa uno de los EC más grandes realizados hasta la fecha en pacientes con PTI primaria.

Los resultados fueron publicados el pasado mes de Junio<sup>16</sup>, incluyeron datos de 202 pacientes adultos (rilzabrutinib: n = 133; placebo: n = 69) con una mediana de duración de la PTI de 8,1 y 6,2 años, respectivamente. La mitad de los pacientes habían recibido  $\geq 5$  líneas previas.

Los participantes fueron aleatorizados para recibir rilzabrutinib 400 mg/12h o placebo durante un máximo de 60 semanas, incluyendo un período de selección de 4 semanas, de 12 a 24 semanas de tratamiento ciego, un período abierto de 28 semanas y un seguimiento de cuatro semanas. (Figura 1)

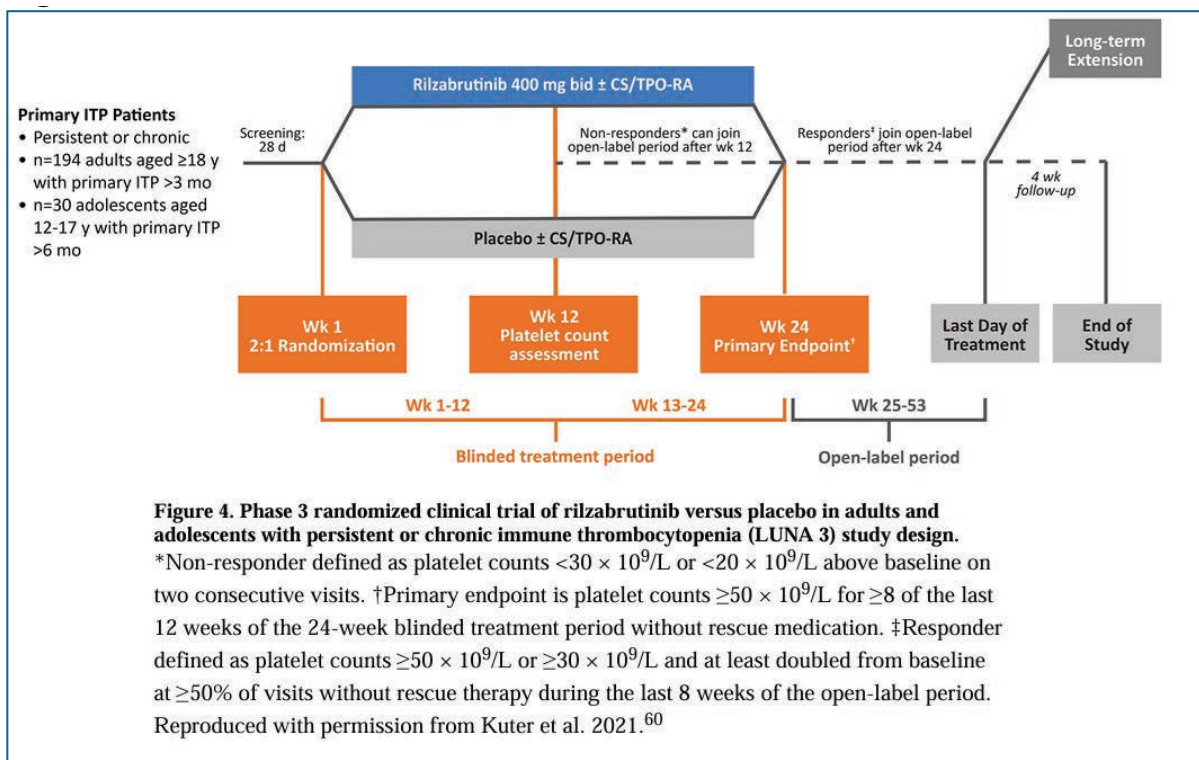
Criterio de valoración principal: respuesta plaquetaria duradera, definida como plaquetas (PC)  $\geq 50 \times 10^9/L$  en al menos 2/3 de las evaluaciones semanales durante las últimas 12 semanas de tratamiento. Se alcanzó en el 64 % (85/133) de los pacientes tratados con rilzabrutinib, frente al 32 % (22/69) del grupo placebo. Cabe destacar que se observó una respuesta duradera (el resultado primario) en el 23 % de los pacientes que recibieron rilzabrutinib y en el 0 % de los pacientes que recibieron placebo. Ambas respuestas con una  $P < .0001$ . La cifra de PC mejoró progresivamente en los respondedores a rilzabrutinib con una mediana de PC  $> 100 \times 10^9/L$  en semana 14 mantenida en el tiempo. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 36 días en todos los pacientes con rilzabrutinib y de 15 días en los respondedores.

TABLA 1: Nuevos agentes en desarrollo para PTI

Fármaco	Ensayo	Estructura y mecanismo de acción	Modo de administración	Estado de desarrollo en PTI
Rilzabrutinib	LUNA3	Molécula inhibidor BTK	VO	Aprobado recientemente FDA/EMA
Orelabrutinib		Molécula inhibidor BTK	VO	Fase 2 (China)
Zanubrutinib		Molécula inhibidor BTK	VO	Fase 2 (China)
Ianalumumab	VAYHIT1,2,3	Ac monoclonal anti BAAF-R	IV	Fase 2 y 3
Povetacicept	RUBY-4	Proteína de fusión Fc inhibidor dual de BAAF y APRIL	SC	Fase 1b
Efgartigimod	ADVANCE IV, SC, NEXT	Fragmento Fc modificado bloquea FcRn	IV o SC	Fase 3 y a largo plazo
Daratumumab	DART	Ac monoclonal anti-CD38	SC	Fase 2
CM313	NCT06199089	Ac monoclonal anti-CD38	IV	Fase 2
Mezagitamab	TAK-079-1004	Ac monoclonal anti-CD38	SC	Fase 2
vlepenib	ESLIM-01	Molécula Inhibidor SYK	VO	Fase 3 (en China)
	NCT06291415			Fase 1b/2 (EEU, Europa, Australia)
Cevidopenib	SKI-0-703	Molécula Inhibidor SYK	VO	Fase 2
Sutimlimab	BIVV009 y 020	Ac monoclonal anti C1s	IV	Fase 1 y 2a
Iptacopan	LNP023	Molécula inhibidor factor B del Complemento	VO	Fase 2

VO: vía oral; SC: subcutáneo; IV: intravenoso

FIGURA 1



Rilzabrutinib redujo significativamente la necesidad de terapia de rescate en un 52% y mejoró múltiples puntuaciones de calidad de vida relacionada con la salud (incluida la fatiga física) y de sangrado.

Los efectos adversos (EAs) relacionados con el tratamiento más comunes para rilzabrutinib frente a placebo fueron de tipo gastrointestinal diarrea, náuseas y dolor abdominal aunque de grado 1 o 2.

En relación con otros inhibidores de BTK el perfil de seguridad de rilzabrutinib mostró menos infecciones graves y EA relacionados con problemas cardíacos, hepáticos, citopenias o hemorragias.

En conclusión, este ensayo proporciona evidencia sólida de eficacia y seguridad con rilzabrutinib en pacientes con PTI muy pretratados. Se objetiva respuesta plaquetaria rápida y duradera además de mejorar otros aspectos de la enfermedad como la fatiga física, disminución del sangrado con un perfil de seguridad aceptable.

Las fases abiertas y de extensión a largo plazo del estudio, actualmente en curso, ayudarán a caracterizar la eficacia y seguridad a largo plazo de rilzabrutinib en adultos con PTI. Además, la fase pediátrica del estudio LUNA3, actualmente en curso, podría ayudar a evaluar la seguridad y eficacia en niños ≥ 10 años.

**Anti BAAF-R**

**lanalumab**

Es un anticuerpo monoclonal dirigido al receptor BAFF, lo que previene la activación y diferenciación de las células B y, por lo tanto, la inducción de células plasmáticas de larga vida. También funciona como un potente mediador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos contra las células B, lo que permite una depleción potente y sostenida de células B en sangre y tejidos. Actualmente lanalumab se está investigando en diversas enfermedades autoinmunes incluidas la PTI.

Hay tres ensayos clínicos en curso VAYHIT 1, 2 Y 3.

**VAYHIT3**<sup>17</sup> EC en fase 2, abierto de un solo brazo.

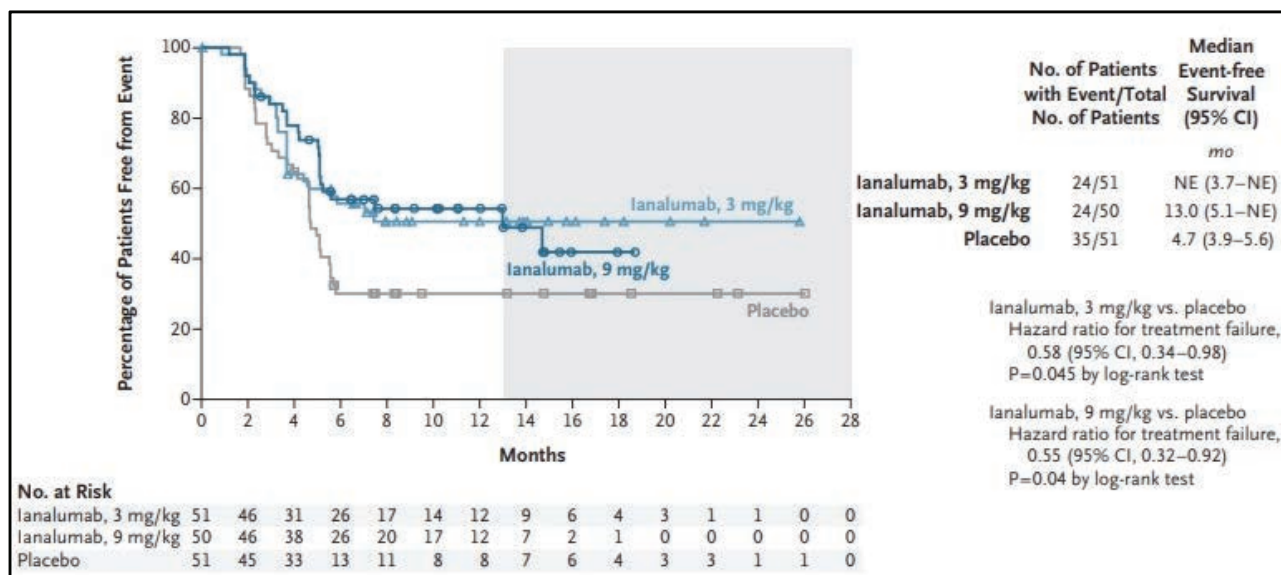
Evalúa lanalumab en 40 pacientes con PTI tratados previamente con al menos un corticosteroide y un AR-TPO, abarcando una población de sujetos con PTI primaria más crónica y recidivante. El objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de lanalumab a largo plazo y los efectos adversos potenciales en relación a depleción de linfocitos B. Seguimiento 24 meses tras última dosis de lanalumab.

Los otros dos ensayos tienen un enfoque diferente. Son estudios pivotaes de fase 3 que evalúan el potencial de lanalumab para modificar la evolución natural de la PTI en adultos en las primeras etapas de la enfermedad. En ambos EC se emplearán 4 infusiones mensuales de lanalumab o placebo en cada grupo de tratamiento, con reducción gradual de los corticosteroides (VAYHIT1) o eltrombopag (VAYHIT2). El criterio de valoración principal en ambos estudios es el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el fracaso del tratamiento (TTF), definido como un recuento de plaquetas <30×10<sup>9</sup>/L o la necesidad de tratamiento de rescate después de 8 semanas de la aleatorización (con criterios adicionales según el ensayo).

**VAYHIT1**<sup>18</sup> EC fase 3 multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo que aleatorizó 1:1:1 a 225 adultos con PTI primaria recién diagnosticada a dosis bajas de lanalumab más corticosteroides, dosis altas de lanalumab más corticosteroides o placebo más corticosteroides. Se presentó en EHA 2023, tiene un seguimiento de 2 años por lo que se espera que los resultados se publiquen este año 2026.

**VAYHIT2** EC fase 3 multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, aleatorizado. 150 adultos con PTI primaria con respuesta insuficiente o recaída tras la terapia de primera línea en una proporción 1:1:1 con dosis bajas de lanalumab más eltrombopag, dosis altas de lanalumab más eltrombopag o placebo más eltrombopag. Los resultados se han publicado recientemente y muestran que es un fármaco eficaz y seguro<sup>19</sup>. (Tabla 2)

TABLA 2: Zona gris datos aún en recogida



Objetivo primario: TTF 2.8 veces mayor en grupo de pacientes con alta dosis de lanalunab en comparación con placebo + eltrombopag (13 meses vs 4.7 meses). No estimable en grupo de baja dosis lanalunab

Objetivo secundario: El 62% de los pacientes en la dosis alta de lanalunab lograron una respuesta estable a los seis meses (definida como 75% recuento plaq  $>50 \times 10^9/l$  de semana 19-25 sin terapia de rescate), en comparación con el 39.2% en el grupo placebo y 52,9% en grupo lanalunab bajas dosis

Seguridad: Fue bien tolerado, con reducción de la fatiga y sin aumento en el riesgo de infecciones.

Los pacientes se seguirán durante 39 meses para objetivar respuestas duraderas del tratamiento.

### Inhibidores de BAAF y APRIL

#### Povetacicept EC fase 1b (RUBY-4)

Es un inhibidor dual de las citocinas BAFF (B-cell activation factor) y APRIL (a proliferation-inducing ligand), que participan en la activación, maduración y diferenciación de los linfocitos B. La inhibición simultánea de BAFF y APRIL puede permitir un mayor efecto terapéutico que la inhibición de una de estas dos citocinas por sí sola. Actualmente en evaluación es un estudio multicéntrico, secuencial grupal y de cohortes paralelas, en adultos con PTI, anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos caliente o enfermedad por crioaglutininas. En la cohorte de PTI, los pacientes deben presentar PTI persistente o crónica sostenida y tener antecedentes de fracaso o recaída de dos o más tratamientos previos, incluyendo un AR-TPO. Los participantes reciben povetacicept 240 mg por vía subcutánea una vez cada 4 semanas durante 24 semanas, con un período de extensión opcional de 24 semanas adicionales. Cada cohorte tiene como objetivo reclutar de 7 a 14 pacientes. El objetivo principal de este estudio es la seguridad, mientras que la eficacia, la farmacodinamia y la farmacocinética se evalúan como objetivos secundarios.

### Terapias dirigidas contra el receptor Fc neonatal (FcRn)

FcRn es un receptor de inmunoglobulina fundamental para prolongar la vida media de la IgG circulante a sus 21 días fisiológicos debido a su función de rescatar a la IgG de la degradación lisosomal y, cuando se inhibe, la vida media de la IgG disminuye a aproximadamente 7 días.

#### Efgartigimod alfa

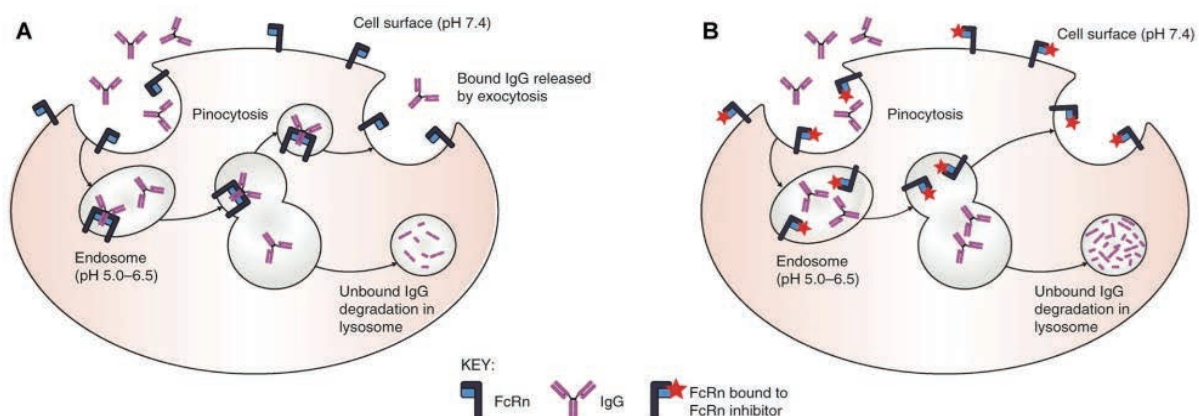
Aprobado para miastenia gravis generalizada en adultos. El mecanismo de acción de Efgartigimod alfa es unirse a FcRn, lo que provoca una reducción de los niveles de IgG circulantes, incluidos los autoanticuerpos IgG patológicos, sin embargo no afecta a los niveles de otras inmunoglobulinas y no reduce los niveles de albúmina. (Figura 2)

Modo de acción de FcRn en la protección de la IgG contra la degradación y cómo los inhibidores de FcRn interrumpen el reciclaje de la IgG. Patel DD, Bussel JB. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(3):467-478.

Hay dos estudios fase 3 (ADVANCE IV y ADVANCE SC), cada uno evaluando un modo diferente de administración del fármaco IV y SC, con el mismo objetivo primario de respuesta sostenida definido como plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$  durante al menos 4 de las últimas 6 semanas. En ambos estudios a los pacientes se les permitió continuar con dosis estables concurrentes de corticoides o AR-TPO. Los resultados se han publicado<sup>20</sup> y muestran discrepancia en cuanto a eficacia por lo que precisa de análisis adicionales, esperemos ADVANCE NEXT muestre resultados a largo plazo.

**ADVANCE IV** 131 pacientes (71 centros) randomizados 2:1 tratamiento IV semanal x 4 o más ciclos vs placebo. Pacientes muy pretratados con una larga duración de la enfermedad. Los resultados mostraron 22% (17/78) de los pacientes que recibieron efgartigimod alcanzaron respuesta sostenida comparado al 5% (2/40) del grupo placebo ( $p=0.032$ ). Efgartigimod fue bien tolerado

FIGURA 2



Modo de acción de FcRn en la protección de la IgG contra la degradación y cómo los inhibidores de FcRn interrumpen el reciclaje de la IgG. Patel DD, Bussel JB. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(3):467-478.

**ADVANCE SC** no alcanzó el objetivo primario de una respuesta sostenida del recuento plaquetario, 14% en grupo efgartigimod vs 16% grupo placebo.

### Depleción de células plasmáticas (Anti-CD38)

Los anti-CD38, como daratumumab, se han utilizado para tratar las neoplasias de células plasmáticas durante muchos años y ahora se están investigando para el tratamiento de la PTI dado que la resistencia a las terapias dirigidas a las células B en la PTI se ha relacionado con la persistencia de células plasmáticas CD38+ de larga duración productoras de autoanticuerpos. Además daratumumab se dirige a otras células que expresan CD38, incluidos subconjuntos de células B y T, células dendríticas y células NK.

Actualmente se están investigando tres anticuerpos anti-CD38 en el tratamiento de la PTI.

#### Daratumumab EC fase 2, estudio DART<sup>21</sup>

Incuye 21 pacientes con PTI con mediana de 4 líneas previas de tratamiento. Tras un periodo de preinclusión de seguridad, dos cohortes de distinta dosificación de daratumumab con 8 y 10 inyecciones subcutáneas semanales de 1800 mg respectivamente. Dosis concomitante estable de corticosteroides y AR-TPO es permitida. Los criterios de valoración principales fueron la seguridad y la respuesta.

La mayoría de los EAs fueron transitorios de grado 1-2, siendo las infecciones las más frecuentes (38%). Diez pacientes (48%) cumplieron el criterio principal de valoración de eficacia. Se logró una respuesta sostenida (2 recuentos de plaquetas consecutivos  $\geq 50 \times 10^9/L$  en la semana 24) en 8 pacientes (38%), de los cuales 2 recayeron posteriormente.

Las tasas de respuesta y recaída no difirieron entre las cohortes. La calidad de vida reportada por los pacientes mejoró en los pacientes que respondieron.

Todos los pacientes que respondieron al estudio pudieron suspender la medicación concomitante.

Las tasas de respuesta y recaída no parecieron correlacionarse con el número de inyecciones subcutáneas de daratumumab, con una distribución uniforme entre los grupos. El pequeño número de pacientes en cada cohorte impide una conclusión definitiva sobre la dosis óptima; sin embargo, los resultados sugieren que 4 dosis pueden ser tan efectivas como 8 o 10 dosis en cuanto a la tasa y la duración de la respuesta.

#### Anti-CD38 CM313. EC fase 1 y 2<sup>22</sup>

Se valora seguridad y eficacia de 8 inyecciones intravenosas semanales del anticuerpo anti-CD38 CM313 en 22 pacientes con PTI (mediana de 4 terapias previas), seguido de un periodo de seguimiento de 16 semanas. 9 pacientes (41%) recibieron tratamiento concomitante con glucocorticoides o AR-TPO que en la mayoría pudo ser discontinuado debido a la respuesta con CM313.

La respuesta global en la semana 12 (recuento plaquetario  $\geq 30 \times 10^9/L$ ) fue del 86%, y la respuesta sostenida duradera fue del 64% en la semana 24.

De los 22 pacientes incluidos en el estudio, 21 (95%) presentaron un recuento de plaquetas de al menos  $50 \times 10^9/L$  durante el tratamiento. Esta respuesta fue rápida, se observó en prácticamente todos los pacientes durante la primera semana tras el inicio del tratamiento y se mantuvo durante una mediana de duración acumulada de la respuesta de 23 semanas.

Sugieren que, además de mantener una respuesta en pacientes con PTI mediante la eliminación de células secretoras de anticuerpos, el CM313 puede aumentar rápidamente el recuento de plaquetas al inhibir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediada por las células NK y el sistema fagocítico mononuclear. Observan en modelo animal y pacientes la disminución de monocitos y macrófagos CD38+ y el descenso de CD56dimCD16+ células NK y menor expresión de CD32b en monocitos (traductor de señal para la fagocitosis plaquetaria).

Los EAs más frecuentes durante el estudio fueron reacciones relacionadas principalmente con la primera infusión (32% de los pacientes) e infecciones de las vías respiratorias superiores (32% de los pacientes).

Actualmente se está llevando a cabo un ensayo aleatorizado y controlado con placebo que evalúa el CM313 en una cohorte más amplia de PTI.

#### Mezagitamab EC fase 2, aleatorizado, doble ciego

Se presentó en ASH 2024 resultados preliminares positivos de un análisis provisional<sup>23,24</sup>. Este estudio evalúa tres dosis diferentes de mezagitamab subcutáneo frente a placebo, administradas una vez a la semana durante ocho semanas. Se mantuvo el tratamiento de base estable para la PTI durante el estudio. Las tres dosis analizadas demostraron una mayor respuesta plaquetaria vs placebo y respuestas dependientes de la dosis, con la mayor respuesta en el grupo de dosis más alta. Respuesta plaquetaria del 91% definida como 2 recuentos de plaquetas  $> 50 \times 10^9/L$  y  $\geq 20 \times 10^9/L$  por encima del valor inicial en  $\geq 2$  visitas. La respuesta plaquetaria se produjo rápidamente y se mantuvo después del tratamiento en los pacientes tratados con mezagitamab. Se informó que el fármaco es seguro y bien tolerado en las tres cohortes de dosis. Dados estos resultados positivos, se planea un ensayo global de fase 3 de mezagitamab en PTI.

#### Nuevos inhibidores de la tirosina quinasa esplénica (Syk)

La inhibición de Syk es un mecanismo terapéutico cuya eficacia ya se conoce en la PTI. Desde la aprobación de fostamatinib en 2018 (basada en los ensayos FIT-1 y FIT-2, que incluyeron una población con enfermedad crónica y con un alto grado de pretratamiento), se han publicado datos de la práctica clínica que demuestran tasas de respuesta mucho más altas que las observadas en los EC como demuestran los estudios de nuestro grupo.<sup>25,26</sup>

La señalización de Syk es importante en diversos procesos inmunitarios, en particular la fagocitosis por parte de los macrófagos esplénicos, pero también la producción de citocinas y la maduración de células B.

Actualmente se están desarrollando dos nuevos inhibidores de Syk para el tratamiento de la PTI.

### **Sovleplenib** EC fase 3 **ESLIM-01**<sup>27</sup>

Comunicación oral en ASH 2025 sobre eficacia y seguridad a largo plazo.

Sovleplenib es un nuevo inhibidor de Syk en investigación que lleva varios años en desarrollo para la PTI en China

En el ESLIM-01, pacientes adultos con PTI primaria crónica fueron aleatorizados 2:1 para recibir sovreplenib oral 300 mg una vez al día (grupo Sov) o placebo durante 24 semanas. Los pacientes que no mostraron respuesta en las primeras 12 semanas se cruzaron a la rama de tratamiento (p-Sov). Las evaluaciones de eficacia y seguridad a largo plazo abarcaron a todos los participantes que recibieron al menos una dosis de sovreplenib (all-Sov) incluyendo grupo p-Sov. Los principales criterios de valoración de eficacia incluyeron una respuesta duradera en el seguimiento a largo plazo ( $PC \geq 50 \times 10^9/L$  en  $\geq 2$  de 3 visitas consecutivas de 12 semanas después de recibir sovreplenib durante 12 semanas, no afectado por el tratamiento de rescate).

Se incluyeron 126 pacientes en rama Sov y 53 en rama p-Sov. 110 pacientes (61,5 %) del grupo all-Sov y 34 pacientes (64,2 %) del grupo p-Sov lograron una respuesta duradera en el seguimiento a largo plazo, respectivamente y alrededor de un 10% de los pacientes all-Sov pudieron reducir o discontinuar el tratamiento concomitante.

Los EAs de grado  $\geq 3$  más común (aunque  $< 3\%$ ) en todo el grupo Sov fueron aumento de la alanina aminotransferasa y neutropenia.

El tratamiento a largo plazo con sovreplenib demostró respuestas plaquetarias clínicamente significativas y sostenidas en pacientes adultos con PTI en China, manteniendo un perfil de seguridad tolerable. Estos hallazgos respaldan a sovreplenib como una opción terapéutica prometedora para pacientes adultos con PTI crónica

Fuera de China, se está llevando a cabo un ensayo de fase 1b de sovreplenib en adultos con PTI en EE. UU., Europa y Australia. El ensayo de fase 1b/2 aleatorizó a adultos con PTI primaria de al menos 6 meses de duración que no respondieron o recayeron tras un tratamiento previo de primera línea o una esplenectomía en una proporción 3:1 con sovreplenib o placebo. La respuesta se definió como  $PC > 30 \times 10^9/L$  y al menos el doble del valor basal en dos visitas consecutivas durante las primeras 8 semanas del ensayo sin terapia de rescate. 18/34 (53%) pacientes aleatorizados a sovreplenib lograron una respuesta, frente a 1/11 (9%) pacientes aleatorizados a placebo. Los EAs más frecuentes (a diferencia de los ensayos con fostamatiniib en PTI) fueron aumento de la lactato deshidrogenasa, hematuria e infección del tracto urinario, que se presentaron en 7/34 pacientes del grupo de sovreplenib frente a 1/11 de los pacientes del grupo placebo.

### **Cevidoplenib** EC internacional fase 2

Presentación oral en EHA 2023

La FDA ha otorgado a cevidoplenib la designación de medicamento huérfano para el tratamiento de PTI tras los resultados de este estudio<sup>28</sup>.

Se comparan 2 grupos de 24 pacientes cada uno con diferentes dosis del tratamiento 200 mg BID, 400 mg BID y 12 sujetos en grupo placebo. La duración total del estudio es de 20 semanas por sujeto, que consta de hasta 4 semanas de período de selección, 12 semanas de período de tratamiento y 4 semanas de período de seguimiento.

La mayor respuesta considerando  $PC \geq 30 \times 10^9/L$  se consiguió en 63,6% de los pacientes que recibieron cevidoplenib a dosis alta.

Se alcanzó un recuento sostenido de plaquetas (definido retrospectivamente como recuentos  $PC \geq 50 \times 10^9/L$  en  $\geq 4$  de las últimas 6 visitas) en el 27,3 % con 400 mg de cevidoplenib vs 19,2 % con 200 mg vs 0 % con placebo.

### **Inhibidores del Complemento**

#### **Sutimlimab** EC fase 1 y fase 2a

Un anticuerpo monoclonal humanizado anti-C1s ya aprobado para la enfermedad por crioglobulinas, se evaluó en pacientes con PTI con resultados prometedores. En EC fase 1 cabe destacar que se observaron mejoras clínicamente relevantes en el recuento plaquetario a las pocas horas de la infusión intravenosa de sutimlimab en algunos pacientes, lo cual es prometedor para el posible uso como terapia de rescate (aunque esto no fue lo que se evaluó en el estudio). Lamentablemente, no hay más estudios en curso sobre sutimlimab en la PTI.

En el EC fase 2a a diferencia del estudio de fase 1 con sutimlimab, este estudio fue mayoritariamente negativo, sólo 1 de 12 pacientes logró una respuesta plaquetaria duradera

#### **Iptacopan** EC fase 2

Un inhibidor oral del factor B del complemento ya aprobado para la hemoglobinuria paroxística nocturna, se encuentra actualmente en estudio para PTI. En espera de datos oficiales.

### **CONCLUSIÓN:**

El desarrollo terapéutico en la PTI nunca ha sido tan prolífico ni prometedor, con múltiples nuevos fármacos en desarrollo que podrían abordar las diversas necesidades no cubiertas en esta enfermedad.

La búsqueda de terapias duraderas que permitan la suspensión de medicamentos crónicos es un objetivo a tener en cuenta.

A destacar de los estudios el enfoque en relación a calidad de vida, haciendo especial énfasis en la fatiga y la carga del tratamiento.

Las tasas de respuesta en los EC de PTI deben interpretarse en el contexto de la definición de respuesta, que difiere de un estudio a otro y las características heterogéneas de la enfermedad de la población en estudio.

## BIBLIOGRAFÍA:

- Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009; 145:235-44.
- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010;85: 174-80.
- Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;94:909-13
- Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2019; 381:945-55
- Olsson B, Andersson P-O, Jernäs M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003;9:1123-4.
- Li J, Sullivan JA, Ni H. Pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2018;25:373-81.
- Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3:3780-817
- Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3:3829-66.
- Kuter DJ, Newland A, Chong BH, et al. Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. *Br J Haematol* 2019;185:503-13
- Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, et al. Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux. *Am J Hematol* 2019;94:1314-24
- Al-Samkari H. 2025 update on clinical trials in immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2024 Nov;99(11):2178-2190.
- Lambert MP. On the horizon: upcoming new agents for the management of ITP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024 Dec 6;2024(1):692-699.
- Cooper N, et al. Inhibition of FcRn with rozanolixizumab in adults with immune thrombocytopenia: Two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies and their open-label extension. *Br J Haematol*. 2025 Feb;206(2):675-688.
- Labanca C, Martino EA, Vigna E, et al. Rilzabrutinib for the Treatment of Immune Thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2025 Jul;115(1):4-15. doi: 10.1111/ejh.14425. Epub 2025 Apr 13. PMID: 40222822; PMCID: PMC12134720.
- Kuter DJ, Bussel JB, Ghanima W, et al. Rilzabrutinib versus placebo in adults and adolescents with persistent or chronic immune thrombocytopenia: LUNA 3 phase III study. *Ther Adv Hematol*. 2023 Oct 18;14:20406207231205431. doi: 10.1177/20406207231205431. PMID: 37869360; PMCID: PMC10585997.
- Kuter DJ, Ghanima W, Cooper N, et al. Safety and efficacy of rilzabrutinib vs placebo in adults with immune thrombocytopenia: the phase 3 LUNA3 study. *Blood*. 2025 Jun 12;145(24):2914-2926. doi: 10.1182/blood.2024027336.
- Kuter DJ, Bradbury CA, Allepuz A, et al. VAYHIT3: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of lanalumab in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) Previously Treated with at Least 1 Corticosteroid and 1 Thrombopoietin Receptor Agonist (TPO-RA). *Blood*. 2023;142(Suppl 1):5455
- Cooper N, Cuker A, Michel M, et al. PB2636: VAYHIT1: a multicenter, randomized, double-blind, phase III trial of lanalumab versus placebo in addition to first-line corticosteroids in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP). *HemaSphere*. 2023;7(S3):4989-4990
- Cuker A, Stauch T, Cooer N, et al. lanalumab plus Eltrombopag in Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2025 Dec 9. doi: 10.1056/NEJMoa2515168
- Broome CM, McDonald V, Miyakawa Y, et al. ADVANCE Investigator Study Group. Efficacy and safety of the neonatal Fc receptor inhibitor efgartigimod in adults with primary immune thrombocytopenia (ADVANCE IV): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Nov 4;402(10413):1648-1659. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01460-5.
- Tsykunova G, Holme PA, Tran HTT, et al. Safety and efficacy of daratumumab in immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2026 Jan 13;10(1):143-154. doi: 10.1182/bloodadvances.2025017279.
- Chen Y, Xu Y, Li H, et al. A novel anti-CD38 monoclonal antibody for treating immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2024;390(23):2178-2190
- Kuter DJ, Pulanic D, Patriarca A, et al. LB 01.1 - safety, tolerability, and efficacy of mezagitamab (TAK-079) in chronic or persistent primary immune thrombocytopenia: interim results from a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *ISTH*. 2024. Accessed 16 January 2025.
- <https://isth2024.eventscribe.net/fsPopup.asp?PresentationID=1458552&returl=YWpheGNhbGxzL3Nic3Npb25pbmZvLmFzCD-9QcmVzZW50YXRpb25JRDOxMzk5NDM2&mode=presInfo>
- Gonzalez-Lopez TJ, Bermejo N, Cardesa-Cabrera R, et al. Fostamatinib effectiveness and safety for immune thrombocytopenia in clinical practice. *Blood*. 2024. Aug 8;144(6):646-656. doi: 10.1182/blood.2024024250. PMID: 38843478.
- Jiménez-Bárceñas R, García-Donas-Gabaldón G, Campos-Álvarez RM, et al. Treatment with fostamatinib in patients with immune thrombocytopenia: Experience from the Andalusian region in Spain-The Fostasur Study. *Br J Haematol*. 2024 May;204(5):1977-1985. doi: 10.1111/bjh.19443. Epub 2024 Apr 3. PMID: 38566598.
- Hu Y, Yang R, Liu X. et al. Phase 3 ESLIM-01 study: Final analysis of efficacy and safety of long-term treatment with siveleplenib in adults with chronic primary immune thrombocytopenia. *Blood* (2025) 146 (Supplement 1): 843
- PR Newswire. FDA Grants Orphan Drug Designation to Cevidopenib for ITP. News release. March 21, 2024. Accessed March 21, 2024. <https://prnmedia.prnewswire.com/news-releases/fda-grants-orphan-drug-designation-to-cevidopenib-for-itp-302095752.html>

## Inteligencia artificial y coagulopatías

Dr. Michael Calviño Suárez

Hospital Universitario de A Coruña

La inteligencia artificial (IA) está emergiendo como una herramienta con potencial transformador en el campo de las coagulopatías hereditarias. Esta revisión narrativa sintetiza la evidencia disponible sobre la aplicación de técnicas de aprendizaje automático y aprendizaje profundo en hemofilia, enfermedad de von Willebrand (EvW) y coagulopatías raras, abarcando los dominios de diagnóstico por imagen, genómica y predicción de severidad, laboratorio de hemostasia, asistencia conversacional mediante modelos de lenguaje de gran tamaño (LLMs) y descubrimiento de fármacos. Se identificaron avances relevantes en la predicción de severidad y riesgo de inhibidores en hemofilia A (F1 0,88–0,99), detección de hemartrosis y sinovitis por ecografía asistida por redes neuronales convolucionales ( $AUC \geq 0,87$ ), e identificación de EvW infradiagnosticada mediante algoritmos sobre datos del mundo real (precisión 84–85%). Se analizan las herramientas conversacionales disponibles, incluyendo Código Rojo y HEMOBOT, y se discute el impacto de los recientes avances en LLMs y en el diseño molecular asistido por IA. La validación externa sigue siendo la principal debilidad del campo, y se discuten las implicaciones, incertidumbres y oportunidades que estos avances suponen para la hemostasia clínica.

### 1. INTRODUCCIÓN

La inteligencia artificial ha experimentado un crecimiento sin precedentes en la medicina durante los últimos años, con avances que abarcan desde el diagnóstico por imagen hasta la predicción clínica y el diseño de nuevas moléculas terapéuticas. En el ámbito de las coagulopatías hereditarias, la IA ofrece oportunidades únicas para abordar problemas clínicos que han permanecido sin resolver durante décadas: la heterogeneidad fenotípica de la hemofilia, el infradiagnóstico sistémico de la enfermedad de von Willebrand, la dificultad para predecir complicaciones graves como el desarrollo de inhibidores frente al factor VIII, y la complejidad del diagnóstico de laboratorio en coagulopatías raras.

El interés de la comunidad científica es creciente. Rashidi et al. [1] establecieron en 2023 el marco conceptual para la aplicación del aprendizaje automático en el laboratorio de coagulación, señalando las necesidades compartidas de accesibilidad de datos, personal especializado y plataformas operativas como requisitos previos esenciales. Nazha et al. [10] publicaron en *Blood* una revisión amplia sobre IA en hematología que abarca desde la hematopatología diagnóstica hasta la estratificación de riesgo y la predicción de respuesta terapéutica, pudiendo situar a las coagulopatías en un contexto más amplio de transformación digital de la especialidad. Más recientemente, Kuan et al. [3] complementaron el panorama con una revisión narrativa que cubre seis dominios clínicos de la IA en trombosis y hemostasia.

El presente trabajo tiene como objetivo sintetizar la evidencia disponible, con especial énfasis en tres ejes: la hemofilia (diagnóstico por

imagen, genómica, predicción de inhibidores), la enfermedad de von Willebrand (detección precoz) y el laboratorio de hemostasia (interpretación automatizada). Se complementa con una reflexión sobre las herramientas conversacionales emergentes, el descubrimiento de fármacos asistido por IA y, en la discusión, una mirada al futuro inmediato del campo en un momento de aceleración tecnológica sin precedentes.

### 2. ECOGRAFÍA ASISTIDA POR INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN HEMOFILIA

La evaluación articular en hemofilia ha sido tradicionalmente dependiente de la experiencia del operador y de la disponibilidad de especialistas en ecografía musculoesquelética. Nagao et al. [4] desarrollaron una plataforma de ecografía asistida por IA utilizando redes neuronales convolucionales entrenadas con miles de imágenes de codo, rodilla y tobillo de pacientes con hemofilia, alcanzando un área bajo la curva (AUC) igual o superior a 0,87 para la detección de hemartrosis y de 0,90 o más para sinovitis. Los autores proponen que esta tecnología podría permitir evaluaciones en el punto de atención por parte de profesionales no especializados en ecografía, ampliando el acceso al diagnóstico precoz del daño articular [4].

Tyrrell et al. [5] ampliaron esta línea de investigación con un estudio que incluyó 12.145 exploraciones y 61.501 imágenes procedentes de 7 centros internacionales. Los algoritmos lograron una precisión del 97% en rodilla, 87% en codo y 94% en tobillo, con un AUC de 0,97 y coeficientes Dice del 80 al 85% para la segmentación de la distensión del receso sinovial. Estos resultados son robustos y sugieren que la tecnología está lista para programas piloto de implementación clínica, si bien debe tenerse presente que la distensión sinovial no siempre corresponde a sangrado activo, pudiendo reflejar sinovitis crónica u otros procesos inflamatorios [5]. La generación de datos sintéticos para aumentar datasets pequeños en enfermedades raras constituye otra línea activa, aunque conlleva riesgos de sesgo sintético que aún no están completamente caracterizados.

### 3. GENÓMICA, PREDICCIÓN DE SEVERIDAD Y RIESGO DE INHIBIDORES EN HEMOFILIA A

La predicción de la severidad de la hemofilia A a partir del genotipo del gen F8 constituye uno de los campos más prometedores de la IA aplicada a las coagulopatías. Lopes et al. [6] crearon Hema-Class, un framework de código abierto que predice la severidad a partir de propiedades estructurales de la proteína del factor VIII, con la capacidad de extender las predicciones a mutaciones aún no reportadas en la literatura. Este trabajo demostró que las mutaciones situadas en posiciones centrales de la red de residuos de la proteína se asocian a fenotipos graves, mientras que las mutaciones superficiales tienden a producir fenotipos leves o moderados [6].

Rawal et al. [7] llevaron este enfoque un paso más allá al aplicar seis algoritmos diferentes a un dataset consolidado de 6.370 pacientes procedentes de registros internacionales, incluyendo MLOF, CHAMP, EAHAD y Hemobase. Los resultados mostraron valores de F1 entre 0,88 y 0,99, con el mejor rendimiento para los métodos basados en random forest y gradient boosting. Este trabajo tiene una relevancia clínica particular porque permite identificar la severidad en portadoras femeninas de hemofilia A, un grupo históricamente infradiagnosticado cuyas necesidades asistenciales han sido sistemáticamente desatendidas [7]. Ferreira et al. [11] complementaron esta línea creando una herramienta abierta denominada GNN-HemA, basada en redes neuronales, con una precisión de clasificación global del 69% en cohortes pequeñas, útil tanto para el diagnóstico como para el diseño racional de nuevos factores VIII recombinantes.

Rawal et al. [12]. en un trabajo complementario con datos del registro MLOF (940 pacientes), confirmaron mediante análisis SHAP que la actividad basal de FVIII, la afinidad por HLA-DRB3/4/5 y el tipo de mutación del gen F8 son los predictores más robustos del riesgo de desarrollo de anticuerpos neutralizantes [12].

#### 4. DETECCIÓN PRECOZ DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

La enfermedad de von Willebrand es la coagulopatía hereditaria más frecuente, afectando aproximadamente al 1% de la población general, aunque solo ~0,01% presenta síntomas clínicamente significativos. Esta brecha diagnóstica es particularmente grave en mujeres, donde el retraso puede ser de años o décadas, con consecuencias significativas en términos de calidad de vida, morbilidad obstétrica y hemorragias evitables [8].

Sidonio et al. [8] abordaron este problema desarrollando algoritmos predictivos aplicados a datos del mundo real procedentes de bases de aseguradoras en Estados Unidos. Los autores construyeron cohortes de personas diagnosticadas con EvW (5.981 pacientes) y no diagnosticadas (aproximadamente 4,9 millones), y entrenaron modelos que, utilizando variables demográficas, patrones de sangrado y uso de servicios de salud, lograron una precisión del 84% en mujeres y del 85% en hombres con un umbral de probabilidad del 80%. El modelo identificó 48.902 personas con alta sospecha de EvW no diagnosticada, de las cuales el 52% de las mujeres presentaban hipermenorreas como síntoma predominante y el 60% de los hombres referían epistaxis recurrente [8]. La utilidad clínica real de esta herramienta depende, no obstante, de su validación externa en otros sistemas de salud y del diseño de rutas asistenciales que transformen la sospecha computacional en un diagnóstico clínico confirmado.

#### 5. LABORATORIO DE HEMOSTASIA E INTERPRETACIÓN AUTOMATIZADA

El laboratorio de hemostasia constituye un terreno fértil pero aún incipiente para la IA. Rashidi et al. [1] establecieron las bases al identificar aplicaciones potenciales en control de calidad automatizado, detección de errores preanalíticos y analíticos, e interpretación de paneles complejos de coagulación. Desde entonces, se han publicado trabajos que

demuestran que las redes neuronales profundas pueden discriminar las causas de un tiempo de tromboplastina parcial activado (TPPa) prolongado a partir del análisis de la onda del coágulo, y que modelos similares son capaces de interpretar paneles de anticoagulante lúpico con un rendimiento equiparable al de un experto de laboratorio especializado [3].

En el campo de la tromboelastometría, la integración de IA con ROTEM se está explorando como herramienta de soporte. La experiencia piloto del grupo GrHeCoXen, presentada en el congreso nacional de la SEHH SETH 2025, describe un sistema basado en un modelo de lenguaje combinado con recuperación aumentada de información (RAG) para la interpretación de resultados ROTEM. Este sistema ingresa los datos del paciente junto con las gráficas de tromboelastometría, genera un informe estructurado con recomendaciones terapéuticas y lo somete a validación clínica final. Los resultados preliminares, evaluados en series de 30 a 81 casos, muestran concordancias del 71 al 83% para parámetros como el FIBTEM A5 y MCF, con concordancias más variables para otros parámetros como el EXTEM CT. Aunque estos datos son preliminares y no han sido publicados en formato de artículo original, ilustran cómo la IA puede actuar como una «segunda lectura» que complementa, sin sustituir, el juicio clínico. Los datasets de laboratorio de hemostasia siguen siendo pequeños y heterogéneos entre instituciones, lo que constituye la principal barrera para la generalización de estos modelos.

#### 6. HERRAMIENTAS CONVERSACIONALES: CÓDIGO ROJO, HEMOBOT Y EL PAPEL DE LOS LLMs

La irrupción de los modelos de lenguaje de gran tamaño ha abierto un nuevo horizonte en la hemostasia clínica que va mucho más allá de lo que podía imaginarse hace apenas dos años. Un estudio comparativo reciente publicado en el Journal of Thrombosis and Haemostasis demostró que los LLMs actuales superan a expertos humanos en trombosis en tareas de educación al paciente y muestran un rendimiento comparable en la toma de decisiones clínicas [9]. Sin embargo, no existen aún chatbots validados específicamente para hemostasia con evaluación publicada en revistas indexadas, y las tasas de alucinación de los LLMs médicos oscilación variable, pero con una tendencia a la ausencia con las herramientas correctas y los nuevos modelos, aun así, convierte la supervisión humana en un requisito irrenunciable

En este contexto, dos herramientas merecen especial atención. Código Rojo es una plataforma de asistentes virtuales en medicina para investigación que ha desarrollado un chatbot específico para hemofilia, diseñado para hematólogos, internistas, pediatras, odontólogos y enfermería especializada. Este asistente se basa en guías internacionales de la WFH, ASH, ISTH y NHF, e incorpora mecanismos de seguridad como disclaimers de investigación y un módulo de evaluación de la calidad de las respuestas por parte de los usuarios. Disponible en español e inglés, cubre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hemofilia A y B, con y sin inhibidores. Aunque su base de conocimiento incluye guías actualizadas hasta agosto de 2025, la verificación independiente de su sistema RAG no es públicamente accesible y su evaluación se limita a un abstract de congreso que describe su alcance y uso [3].

Por su parte, HEMOBOT es una herramienta desarrollada bajo el auspicio de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), que permite consultas en lenguaje natural sobre el contenido del libro «Hemostasia y Trombosis en la práctica clínica». Dirigido a hematólogos y farmacéuticos hospitalarios, HEMOBOT ofrece acceso organizado a un cuerpo de conocimiento validado por la sociedad científica, aunque sus mecanismos técnicos de mitigación de alucinaciones no están documentados públicamente y no dispone de evaluación publicada en formato de artículo científico. Ambas herramientas representan un paso importante hacia la aplicación de la IA conversacional en hemostasia, pero su madurez es aún insuficiente para recomendar su uso como fuente primaria de decisiones clínicas. La combinación más segura para reducir alucinaciones en LLMs médicos sigue siendo la arquitectura RAG con guías clínicas validadas, verificación automática y opción de abstención cuando el modelo no alcanza un umbral de confianza suficiente.

## 7. DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS HEMOSTÁTICOS ASISTIDO POR INTELIGENCIA ARTIFICIAL

El descubrimiento de nuevas moléculas terapéuticas para la hemostasia ha entrado en una fase de aceleración sin precedentes gracias a la IA. En el ámbito específico de la coagulación, se han descrito redes neuronales informadas por física (physics-informed neural networks, PINN) aplicadas al modelado matemático de la cascada de coagulación, y se han propuesto candidatos a moléculas coagulantes y anticoagulantes mediante autoencoders generativos en contextos de datos químicos escasos. Asimismo, se han identificado péptidos inhibidores del factor XIa mediante cribado virtual con aprendizaje automático, una diana de enorme interés clínico por su potencial para lograr anticoagulación sin incremento del riesgo hemorrágico [2].

Sin embargo, el avance más disruptivo procede del ámbito general de la biología molecular. AlphaFold 3, desarrollado por Google DeepMind, amplió enormemente la capacidad de predicción de estructuras biomoleculares al incluir no solo proteínas sino también ADN, ARN, ligandos e interacciones entre todos ellos, alcanzando una precisión de acoplamiento atómico del 76,4%, 1,8 veces superior a la de RoseTTAFold All-Atom. Isomorphic Labs, la compañía derivada de Google DeepMind, presentó en febrero de 2026 su motor de diseño de fármacos IsoDDE (Isomorphic Drug Design Engine), un sistema computacional unificado que integra predicción de estructura proteica, unión de ligandos, estimación de afinidad, interacciones con anticuerpos y descubrimiento de bolsillos de unión. Según el informe técnico publicado por la compañía, IsoDDE duplica la precisión de AlphaFold 3 en la predicción de estructura proteína-ligando y supera los métodos clásicos basados en física en la estimación de afinidades de unión.

La relevancia para la hemostasia es directa, aunque aún no se han publicado aplicaciones específicas. Los factores de coagulación (trombina, factor Xa, factor VIIa, complejo factor tisular, factor XIa) son proteínas bien caracterizadas cuyos dominios estructurales están disponibles en plataformas online, lo que las convierte en dianas idóneas para el diseño racional asistido por IA. La capacidad de estos motores para modelar interacciones proteína-ligando y proteína-proteína podría acelerar el diseño de anticoagulantes de nueva generación con ma-

yor especificidad y menor riesgo hemorrágico, así como el desarrollo de agentes hemostáticos innovadores para pacientes con hemofilia o coagulopatías raras que no responden a los tratamientos actuales.

## 8. DISCUSIÓN

Nos encontramos en un momento histórico. La inteligencia artificial aplicada a las coagulopatías hereditarias ha dejado de ser una promesa teórica para convertirse en una realidad con resultados medibles: modelos que pueden predecir la severidad de la hemofilia A con F1-scores superiores a 0,90 [7], algoritmos que detectan hemartrosis en ecografías con una precisión del 97% [5], sistemas que identifican miles de pacientes con enfermedad de von Willebrand no diagnosticada [8], y herramientas conversacionales que empiezan a poner el conocimiento de las guías clínicas al alcance de cualquier profesional con conexión a internet. Sin embargo, sería irresponsable celebrar estos avances sin reconocer la profunda incertidumbre que los rodea.

Las últimas semanas han sido testigo de una aceleración que desafía cualquier predicción. En febrero de 2026, un estudio publicado en Nature Medicine demostró que, aunque los LLMs identifican correctamente condiciones médicas en el 94,9% de los casos cuando se prueban de forma aislada, los pacientes que utilizan esos mismos modelos como asistentes no mejoran su capacidad diagnóstica respecto al grupo control, con tasas de acierto inferiores al 34,5%. Este hallazgo revela una brecha crítica: la capacidad técnica del modelo no se traduce automáticamente en beneficio clínico para el usuario final. En hemostasia, donde las decisiones terapéuticas pueden tener consecuencias inmediatas sobre la hemorragia, esta brecha es particularmente peligrosa.

Al mismo tiempo, el lanzamiento de IsoDDE por Isomorphic Labs abre la puerta a una era en la que el tiempo desde la identificación de una diana hasta el candidato terapéutico podría reducirse de años a semanas, con la posibilidad de personalizar fármacos para el metabolismo individual de cada paciente. Si esta visión se materializa, las implicaciones para las coagulopatías serían extraordinarias: factores de coagulación recombinantes diseñados a medida, anticoagulantes con perfiles de seguridad radicalmente mejorados, agentes hemostáticos para las coagulopatías raras que hoy carecen de tratamiento específico. Pero también debemos reconocer que la distancia entre el cribado computacional y el ensayo clínico sigue siendo enorme, y que ninguna molécula hemostática diseñada enteramente por IA ha alcanzado aún la fase clínica.

La velocidad de evolución de los modelos de lenguaje añade otra capa de complejidad. En apenas unas semanas, hemos asistido a la publicación de Claude Opus 4.6 por parte de Anthropic, al lanzamiento de Gemini 3.1 pro por Google, y a la irrupción de modelos de código abierto cada vez más potentes como DeepSeek. Los benchmarks médicos evolucionan en paralelo: GPT-4 supera el umbral de aprobación del USMLE por más de 20 puntos, Med-Gemini alcanza el estado del arte en 10 de 14 benchmarks médicos especializados, y los modelos muestran capacidades multimodales que hace un año eran impensables. Para la hemostasia, esto significa que las herramientas como Código Rojo y HEMOBOT podrían experimentar saltos cualitativos en su

rendimiento simplemente por la mejora de los modelos subyacentes, sin necesidad de modificar su arquitectura.

Pero la incertidumbre no es solo técnica, sino también ética y regulatoria. El Reglamento Europeo de IA, clasifica los sistemas de diagnóstico clínico como de alto riesgo, exigiendo evaluaciones de conformidad, documentación técnica extensa y monitorización postcomercialización continua [2,3]. Las tasas de alucinación del 15 al 40% en LLMs médicos son un recordatorio constante de que la confianza ciega en estas herramientas puede tener consecuencias devastadoras. En enfermedades raras como la hemofilia, donde cada decisión terapéutica cuenta, el margen de error es mínimo.

¿Hacia dónde va, entonces, la hemostasia? Es difícil predecirlo con certeza, pero algunos vectores parecen claros. La convergencia de ecografía asistida por IA, genómica predictiva y herramientas conversacionales creará, con toda probabilidad, ecosistemas integrados en los que el hematólogo dispondrá de información multimodal procesada por IA antes de cada decisión clínica. El paciente con hemofilia podrá realizarse una ecografía articular en su domicilio con un dispositivo portátil, cuyas imágenes serán analizadas por un algoritmo que alertará de hemartrosis incipientes antes de que aparezca el dolor. Su perfil genético habrá sido analizado al diagnóstico para predecir el riesgo de inhibidores y la severidad esperada. Un asistente conversacional basado en guías validadas le ayudará a interpretar sus síntomas y a decidir cuándo contactar con su centro de tratamiento. Y, quizá, su tratamiento habrá sido diseñado o optimizado por un motor de IA molecular que habrá explorado millones de configuraciones químicas en busca de la molécula idónea para su caso particular.

Este escenario no es ciencia ficción, pero tampoco es el presente. La distancia entre lo que la IA puede hacer en condiciones de laboratorio y lo que aporta en la consulta clínica real sigue siendo la gran pregunta sin responder. Lo que sí podemos afirmar es que las piezas están sobre la mesa, que la velocidad de avance es vertiginosa, y que nuestra responsabilidad como hematólogos es doble: abrazar la innovación con rigor científico y proteger a nuestros pacientes de una adopción precipitada. La IA no sustituye al hematólogo: lo potencia. Pero solo lo potencia si se integra con gobernanza, validación, transparencia y, sobre todo, con la humildad de reconocer que estamos al inicio de un camino cuyo destino final desconocemos.

## 9. CONCLUSIONES

La inteligencia artificial aplicada a las coagulopatías hereditarias se encuentra en un punto de inflexión. Los avances en ecografía asistida por redes neuronales, predicción genómica de severidad e inhibidores en hemofilia A, detección de enfermedad de von Willebrand infradiagnosticada e interpretación automatizada en el laboratorio de hemostasia ofrecen herramientas con precisión superior al 80% en la mayoría de las aplicaciones revisadas [4–8]. Las herramientas conversacionales como Código Rojo y HEMOBOT representan los primeros pasos hacia

asistentes clínicos específicos para hemostasia, aunque su madurez es insuficiente para un uso autónomo. El diseño molecular asistido por IA abre perspectivas sin precedentes para el desarrollo de nuevos agentes hemostáticos y anticoagulantes.

La traslación a la práctica clínica exige validación externa multicéntrica, integración de estándares de gobernanza y explicabilidad desde el diseño, e inversión en infraestructura de datos y formación del personal. La incertidumbre es grande, pero la oportunidad de mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la calidad de vida de nuestros pacientes con diátesis hemorrágica es, por primera vez, tangible. La IA no sustituye al hematólogo: lo potencia en un momento en que la complejidad de nuestro campo exige todas las herramientas disponibles.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Rashidi HH et al. Machine learning in the coagulation and hemostasis arena: an overview and evaluation of methods, review of literature, and future directions. *J Thromb Haemost.* 2023;21(4):728-743. PMID: 36696218.
- [2] Altememi M et al. Artificial intelligence and machine learning in thrombosis and hemostasis: a scoping review. *Clin Chem Lab Med.* 2025 Dec 17;64(4):767-780. DOI: 10.1515/ccm-2025-1450.
- [3] Kuan et al. AI in clinical thrombosis and hemostasis: a review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2025;9(5):102984.
- [4] Nagao A et al. Artificial intelligence–assisted ultrasound imaging in hemophilia: research, development, and evaluation of hemarthrosis and synovitis detection. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8:102439. PMID: 38993620.
- [5] Tyrrell PN et al. Utilizing artificial intelligence for the detection of hemarthrosis in hemophilia using point-of-care ultrasonography. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8:102602.
- [6] Lopes TJS et al. Hema-Class: predicting hemophilia A severity from F8 genotype. *NPJ Syst Biol Appl.* 2021;7:22. DOI: 10.1038/s41540-021-00183-9.
- [7] Rawal A et al. Application of machine learning approaches for predicting hemophilia A severity. *J Thromb Haemost.* 2024;22(7):1909-1918. PMID: 38718927.
- [8] Sidonio Jr et al. Early diagnosis of persons with von Willebrand disease using a machine learning algorithm and real-world data. *Expert Rev Hematol.* 2024;17(6):261-268. PMID: 38779711.
- [9] Vladoic N, et al. Large language models vs thrombosis experts: a comparative study on patient education and clinical decision-making in venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2026 Mar;24(3):943-954. doi: 10.1016/j.jtha.2025.09.004. Epub 2025 Sep 25. PMID: 41015158.
- [10] Nazha A, Elemento O, Ahuja S, Lam B, Miles M, Shouval R, et al. Artificial intelligence in hematology. *Blood.* 2025;146(19):2283-2292. DOI: 10.1182/blood.2025029876.
- [11] Ferreira MV, et al. A graph-based machine learning framework identifies critical properties of FVIII that lead to hemophilia A. *Front. Bioinform.* 3:1152039. doi: 10.3389/fbinf.2023.1152039
- [12] Rawal A et al. A machine learning approach for identifying variables associated with risk of developing neutralizing antidrug antibodies to factor VIII. *Heliyon.* 2023 May 23;9(6):e16331. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16331.

## Nuevas técnicas de biología molecular: de la investigación a la aplicación clínica

**Dr. Joaquín Martínez López**

*Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid. Universidad Complutense, CNIO, MIC*

En los últimos años, el diagnóstico de precisión en hematología ha adquirido una relevancia fundamental, impulsado por el avance en el conocimiento molecular de las enfermedades hematológicas. Este progreso se ha sustentado en el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico molecular masivas, más sensibles y, en definitiva, más precisas. Además, se está avanzando en la incorporación de herramientas de inteligencia artificial para optimizar diversos aspectos del análisis y diseño experimental.

Entre las técnicas emergentes destaca la PCR digital en gotas (ddPCR), que permite una cuantificación absoluta con elevada precisión. Aunque la PCR en tiempo real continúa siendo un estándar en cuantificación relativa, se están logrando avances significativos en la multiplexación de amplicones para la detección simultánea de múltiples mutaciones con alta sensibilidad. En esta misma línea, se han desarrollado estrategias como la amplificación por círculos (SCA, por sus siglas en inglés) para incrementar la sensibilidad en la detección de alteraciones moleculares.

Las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS), o secuenciación masiva, han supuesto una revolución en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hematológicas. En los últimos años, los esfuerzos se han centrado en la reducción de costes —siendo ya posible realizar estudios de genoma completo por menos de 200 euros—, el aumento de la sensibilidad mediante mejoras metodológicas, la automatización y simplificación de los procesos para hacerlos más accesibles, y la mejora en la calidad de los resultados a través de sistemas de detección más precisos, como los basados en luminiscencia o fluoróforos de nueva generación.

Empresas como Thermo Fisher, con sus sistemas Ion Torrent, han apostado por el desarrollo de plataformas semiautomatizadas ("all-in-one-step") que facilitan la realización de paneles de secuenciación dirigida. Estas aproximaciones ofrecen ventajas como simplicidad y alta sensibilidad, aunque presentan la limitación de ser sistemas cerrados que no permiten la incorporación flexible de nuevas dianas genéticas. Por su parte, MGI, basada en tecnología similar a la de Illumina, ha desarrollado sistemas de secuenciación de alta capacidad con una calidad excelente (mayoría de secuencias con Q40). Otra aproximación innovadora es la de Element Biosciences (Avidity), que emplea nucleótidos fluorescentes a concentraciones nanomolares que interactúan con complejos de ADN denominados "colonias", logrando una secuenciación más económica y con menor tasa de error. Estas tecnologías están permitiendo aplicaciones avanzadas como la secuenciación espacial de célula única, que facilita el estudio de las relaciones intercelulares mediante el uso de cócteles de anticuerpos monoclonales combinados con técnicas de secuenciación masiva.

Un campo en plena expansión es el estudio del ADN tumoral circulante (ctDNA). Se están desarrollando métodos ultrasensibles basados en NGS que alcanzan límites de detección superiores a  $10^{-6}$ , mediante estrategias como la identificación de mutaciones en fase y el diseño de minipaneles específicos para cada paciente, facilitados por herramientas de inteligencia artificial para el diseño de cebadores. Estas aproximaciones tienen una aplicación relevante en la monitorización de enfermedad residual mínima en linfomas y mieloma múltiple.

Por último, cabe destacar el desarrollo de nuevas técnicas que combinan la detección molecular de reordenamientos cromosómicos y mutaciones puntuales, integrándolo con técnicas de citometría multiparamétrica.

El diagnóstico de precisión en hematología ha experimentado una transformación profunda en los últimos años, impulsado por la convergencia de innovaciones tecnológicas y un conocimiento molecular cada vez más detallado de las enfermedades hematológicas. La evolución desde técnicas tradicionales hacia plataformas de secuenciación masiva, PCR digital y sistemas de detección ultrasensibles de ADN tumoral circulante ha permitido alcanzar niveles de sensibilidad y precisión hasta ahora inéditos, posibilitando una caracterización más exacta de las neoplasias hematológicas y una monitorización más eficaz de la enfermedad residual.

La diversificación de las plataformas tecnológicas —desde sistemas semiautomatizados como Ion Torrent hasta aproximaciones disruptivas como la secuenciación por avididad de Element Biosciences— refleja un ecosistema en rápida evolución donde la accesibilidad, la reducción de costes y la mejora en la calidad de los datos se han convertido en ejes prioritarios. Paralelamente, la incorporación de herramientas de inteligencia artificial está optimizando tanto el diseño experimental como la interpretación de los resultados, allanando el camino hacia una medicina personalizada más eficiente y escalable.

Especialmente relevante resulta el avance en la detección de ADN tumoral circulante mediante estrategias de ultra sensibilidad, que abre nuevas perspectivas para el seguimiento no invasivo de pacientes con linfomas y mieloma múltiple. Asimismo, técnicas emergentes como la secuenciación espacial de célula única prometen revolucionar nuestra comprensión de la arquitectura tumoral y las relaciones intercelulares en el microambiente medular.

En conjunto, estos progresos están redefiniendo los estándares del diagnóstico hematológico, permitiendo una transición hacia modelos asistenciales más precisos, predictivos y personalizados. El desafío futuro residirá en la integración armónica de estas tecnologías en la práctica clínica rutinaria, garantizando su accesibilidad equitativa y la adecuada interpretación de la información que generan.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Drandi, D., Ferrante, M., & Ladetto, M. (2023). Minimal residual disease in hematological malignancies: From biology to clinical practice. *Cancers*, 15(2), 412. <https://doi.org/10.3390/cancers15020412>
2. Heitzer, E., Haque, I. S., Roberts, C. E. S., & Speicher, M. R. (2022). Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Nature Reviews Genetics*, 23(6), 351–367. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00438-1>
3. Arcila, M. E., & Yu, W. (2023). Digital PCR and its applications in hematopathology. *Journal of Molecular Diagnostics*, 25(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2022.09.005>
4. Yohe, S., & Thyagarajan, B. (2022). Review of clinical next-generation sequencing. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 146(3), 275–289. <https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0130-RA>
5. Liu, Y., & Bagger, F. O. (2023). New sequencing technologies and their application in hematology. *HemaSphere*, 7(3), e845. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000845>
6. Ntanasis-Stathopoulos, I., & Gavriatopoulou, M. (2023). Circulating tumor DNA in multiple myeloma: Current status and future perspectives. *Cancers*, 15(1), 184. <https://doi.org/10.3390/cancers15010184>
7. Element Biosciences. (2023). Avidity sequencing chemistry: A new paradigm in accuracy and cost. *Nature Methods*, 20(5), 632–634. <https://doi.org/10.1038/s41592-023-01852-1>
8. Thermo Fisher Scientific. (2023). Advances in semiconductor sequencing for hematological diagnostics. *Clinical Chemistry*, 69(4), 345–356. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvac215>

## Citometría de nueva generación en LMA

**Dra. Teresa Caballero Velázquez**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

### INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de la leucemia aguda mieloblástica (LMA) requiere un abordaje integrado considerando su morfología, fenotipo, características genéticas y/o moleculares. En el caso de la citometría, predomina el uso de la citometría de flujo multiparamétrica (CFM), generalmente de al menos 8-10 colores. Hace unos años, se incorporó a la práctica clínica en el mieloma múltiple y la leucemia aguda linfoblástica la denominada citometría de nueva generación, que consistía en modificaciones en el procesamiento de muestras de médula ósea con el fin de incrementar la sensibilidad en el seguimiento. Las LMA, bajo un mismo término engloban un grupo heterogéneo de enfermedades con diferente pronóstico y evolución. El papel de la CFM es clave en su diagnóstico y seguimiento. Las últimas clasificaciones de neoplasias hematológicas, la Organización Mundial de la Salud (en inglés sus siglas WHO) (1) y el Consenso de Clasificación Internacional (en inglés sus siglas ICC) (2), vigentes desde el año 2022, de nuevo ponen de manifiesto la importancia de la CFM para establecer el diagnóstico de sospecha y la asignación de línea en las LMA. De hecho, la WHO considera que en general la CFM y/o la inmunohistoquímica son necesarias para la atribución de linaje. Concretamente, la CFM es fundamental para confirmar el subtipo de LMA con mínima diferenciación, considerar la línea de monocito y megacariocito así como para valorar la existencia de poblaciones de blastos de una leucemia aguda de fenotipo mixto (en inglés sus siglas MPAL). En el mismo año 2022, European LeukemiaNet (ELN) actualiza sus recomendaciones para el diagnóstico y manejo de las LMA (3). En dicho consenso, se describen los marcadores intracelulares y en la superficie celular que se consideran indispensables para el diagnóstico de las LMA y MPAL. En relación con esta última entidad, la ICC nos señala como con la nueva definición de LMA y SMD/LMA con cambios genéticos relacionados con mielodisplasia, casos con poblaciones mieloides predominantes que previamente se podrían haber considerado como MPAL, en el momento actual serán clasificados como LMA según su citogenética o molecular (2). Por último, la citogenética y el estudio molecular establecen las características biológicas de los pacientes que determinan un riesgo de recaída y evolución al diagnóstico y nos permite estratificar a los pacientes en subgrupos pronósticos según ELN2022. En esta misma clasificación, se establece que la respuesta al tratamiento según la enfermedad residual medible (ERM) por CFM o PCR redefine este riesgo de recaída y puede modificar el subgrupo de riesgo. Ambos métodos nos proporcionan una metodología cuantitativa que establece la profundidad de la respuesta y podría ser un marcador subrogado para la evaluación de fármacos y su aprobación (3).

### RECOMENDACIONES DE ELN PARA LA ERM

En 2025, ELN, ha actualizado sus recomendaciones en la ERM en LMA (4). En este documento, de nuevo inciden en la relevancia de utilizar la combinación de las 2 estrategias de análisis: inmunofenotipos aso-

ciados a leucemia (LAIP, en inglés) y diferente frente a normal (DfN) con una sensibilidad requerida de  $\leq 10^{-3}$  (0.1%). Como grandes novedades, se definen 3 categorías cuantitativas de ERM: (a) negativa, por debajo del nivel de detección, (b) positiva en bajo nivel, detectable por encima del límite de la técnica pero por debajo del límite clínico establecido y (c) positiva por encima del límite clínico establecido. Así mismo, se incluye por primera vez categorías de respuesta cualitativa: óptima, advertencia (warning), o alto riesgo de fallo terapéutico, lo cual facilita la interpretación de la MRD en su contexto y su relevancia según subgrupos genéticos y pronósticos individuales. En este sentido, previamente se han publicado los pasos más relevantes de los distintos procedimientos estándar de laboratorio y la evaluación pormenorizada de todos los componentes del test para la detección de poblaciones minoritarias (5). En la tabla 1 se resume las categorías cualitativas y cuantitativas para la CFM descritas para la ERM por ELN2025.

Es necesarios resaltar varios puntos que se han incorporado en esta última revisión. Esto es el caso de la identificación en tu combinación para la ERM de la presencia de fenotipos aberrantes en un amplio rango de muestras control así como médulas en regeneración con el fin de evitar falsos positivos (FP). Además, se debe contemplar la posibilidad de estos FP por la identificación de hematopoyesis clonal subyacente. Por otro lado, se debe considerar la calidad de la muestra como la contaminación con sangre (hemodilución) y el tiempo de procesamiento (dentro de las primeras 72 horas tras su extracción), especificando en el informe datos en relación con estas cuestiones técnicas. Como novedades, destaca el análisis de las células madre leucémica, en un tubo independiente y se recomienda una serie de marcadores mínimos (CD45, CD34, CD38, CD45RA, CD123, CLEC12A) y el requisito de al menos 1 millón de eventos CD45 para su análisis. Por último, en relación con el futuro de la técnica, pone de manifiesto el papel de la citometría espectral. Si bien no establece una recomendación formal, el documento reconoce su relevancia con el desarrollo de paneles de 28-29 colores en un único tubo, lo cual permite la evaluación simultánea de ERM, las LSC y hemodilución (6). Por lo tanto, encamina el futuro de la tecnología en el ámbito clínico en esta dirección.

### EVALUACIÓN DE CÉLULAS MADRE LEUCÉMICA (LSC, EN INGLÉS).

La médula ósea genera de forma constante progenitores hematopoyéticos multipotenciales que, tras procesos de expansión y diferenciación, dan lugar a las células maduras de distintos linajes en sangre. El concepto de célula madre (SC, en inglés) fue primero probado en neoplasias hematológicas. Lapidot y colaboradores mostraron que la subpoblación CD34+ / CD38- en la LMA era capaz de generar la leucemia después del xenotrasplante en ratones inmunodeprimidos (7). Las SC definidas por el fenotipo CD34+ CD38- están presentes en una gran mayoría de pacientes con LMA al diagnóstico y se especula que albergan las LSC responsables de la resistencia al tratamiento. Sin

TABLA 1: ERM por CFM: blastos LAIP+ o DfN+ considerando el % sobre las células que expresan CD45 (excluyendo eritroblastos).  
Extraído y modificado de referencia (4).

Momento	Tejido	%	Clasificación cuantitativa	Respuesta cualitativa
<b>Basal al dco</b>	<b>MO o SP (si hay)</b>	<b>≥10 de blastos</b>	<b>Determinación del LAIP</b>	
2 ciclos de QT intensiva o pre-aloTPH	BM	<0.01%* 0 <LOD*	Negativa	Óptima
		≥0.01% A <0.1% Y >LOD*	Positiva en bajo nivel	Advertencia
		≥0.01%	Positiva	Alto riesgo de fallo terapéutico
Final del TTO (Después de consolidación / después de alo-TPH)	BM	<0.01%* 0 <LOD*	Negativa	Óptima
		≥0.01% A <0.1% Y >LOD	Positiva en bajo nivel	Advertencia
		≥0.01%	Positiva	Alto riesgo de fallo terapéutico
Seguimiento	BM	<0.01%* 0 <LOD*	Negativa	Óptima
		≥0.01% A <0.1% Y >LOD	Positiva en bajo nivel	Advertencia**
		≥0.01%***	Positiva	Recaída con ERM

ERM: enfermedad residual medible, CFM: citometría de flujo multiparamétrica; LAIP: inmunofenotipo asociado a leucemia, DfN: diferente frente a normal, dco: diagnóstico, MO: médula ósea, SP: sangre periférica, QT: quimioterapia, TTO: Tratamiento, alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; LOD: límite de detección.

NOTAS RELEVANTES

\*Para que podamos considerar una ERM negativa se requiere en la muestras

- a) al menos 500.000 células CD45 positiva analizables.
- b) se debe analizar considerando el mejor patrón aberrante disponible
- c) Este número de eventos analizados permite un límite de cuantificación: 0.01% (50 células leucémicas) y un límite de detección 0.004% (20 células leucémicas).

\*\*Una respuesta de ERM en la categoría de advertencia durante el seguimiento debe monitorizarse más estrechamente; se recomienda repetir la evaluación de la ERM tras aproximadamente cuatro semanas

\*\*\*Definida como recaída de la ERM tras haber alcanzado previamente una remisión con ERM negativa o una remisión con niveles bajos de ERM positiva. La recaída de ERM, tal como se define para CFM puede no requerir una repetición de la muestra en casos con una alta certeza diagnóstica de LAIP o DfN.

embargo, la diferenciación con su contrapartida normal no es fácil y requiere la combinación de varios marcadores, entre los que destacan CD123, CLEC12A, CD45RA. Zeijlemaker y colaboradores, diseñaron un panel de anticuerpos y estrategia de análisis para la detección de LSC en combinación con el seguimiento de la LMA según LAIP (8). De hecho, en estudios posteriores comprobaron como la evaluación de LSC junto con la ERM optimiza el impacto pronóstico de la detección de ERM, identificando un subgrupo de pacientes con una gran probabilidad de fracaso al tratamiento (9). Más adelante, en el contexto del ensayo clínico HOVON-SAKK132, Ngai y colaboradores, validaron prospectivamente el valor pronóstico de las LSC en el momento del diagnóstico y después del segundo ciclo de consolidación en los grupos de riesgo ELN intermedio y adverso (10). Un trabajo reciente ha validado la cuantificación de LSC como una herramienta de gran valor pronóstico estableciendo el estándar a nivel técnico de 1 millón de eventos para análisis como requisito indispensable para que su uso se considere fiable a nivel clínico (11).

CITOMETRÍA ESPECTRAL

A diferencia de la citometría clásica, la citometría espectral, permite evaluar simultáneamente un gran número de fluorocromos mediante la captura del espectro completo de emisión de cada uno de éstos. Este cambio de tecnología permite un análisis de inmunofenotipo muy exhaustivo, pudiendo potencialmente aplicar paneles de más de 40 anticuerpos. Así mismo, permitiría mejorar la sensibilidad facilitando la detección de poblaciones minoritarias y evaluar posibles dianas terapéuticas. En el contexto de la LMA, se han publicado diferentes aproximaciones para la detección de ERM (6, 12, 13). Por ejemplo, Fokken y colaboradores, han desarrollado 19 colores en un solo tubo, cumpliendo las recomendaciones establecidas por el grupo de trabajo de ELN, empleando anticuerpos validados con certificado IVD, un requisito indispensable según normativa europea. Evaluaron muestras de médula ósea normal y compararon sus resultados con un método de referencia, siendo concordantes. Para el análisis aplicaron un enfoque

semiautomatizado basado en reducción de dimensionalidad, agrupamiento e identificación de tipos celulares, que facilitó la detección objetiva de células aberrantes (12). Otras aproximaciones posteriores, integran la evaluación de LSC y es capaz de evaluar simultáneamente la hemodilución (6). Incluso se ha lanzado al mercado un panel espectral comercial para la detección de ERM en LMA.

## ANÁLISIS AUTOMÁTICOS

De la mano del desarrollo de estos complejos paneles, han surgido avances en los programas de análisis automatizado que utilizan algoritmos (estadísticos, "machine learning" o inteligencia artificial, IA) para identificar poblaciones celulares. De esta manera, no se depende de la selección manual y por tanto se reducen sesgos del operador y se puede analizar datos de gran volumen (14, 15). Estos nuevos algoritmos y programas están especializados en procesar datos para poder identificar, cuantificar y caracterizar diferentes subpoblaciones de manera objetiva, rápida y reproducible. Entre las técnicas utilizadas, destacan herramientas de reducción de dimensionalidad (t-SNE y viSNE), algoritmos de selección (FlowSOM, PhenoGraph, SPADE y Citrus), y diversos métodos de aprendizaje supervisado y no supervisado para la identificación de poblaciones celulares. En el ámbito de la LMA, McCarthy et al. (16) establecieron una base metodológica para el análisis no supervisado de la ERM, lo que facilita la estandarización y mejora en la detección de la leucemia emergente.

## CONCLUSIONES

La ERM mediante citometría de flujo es aplicable a más del 90% de los casos, consolidándose como una herramienta indispensable en el seguimiento de la LMA. Para armonizar dicho seguimiento, resulta fundamental aplicar las recomendaciones de la ELN publicadas en el año 2025. Asimismo, la incorporación de nuevas estrategias, como el monitoreo de las LSC o la evaluación de la hemodilución, ha incrementado la calidad diagnóstica. Por otro lado, aunque el desarrollo de la citometría espectral y el análisis automatizado auguran una detección más objetiva y reproducible, su validación clínica aún requiere estudios adicionales. Pese a la mayor eficiencia de estas herramientas, la supervisión experta continúa siendo imprescindible.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, 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. Weinberg OK, Porwit A, Orazi A, Hasserjian RP, Foucar K, Duncavage EJ, et al. *Virchows Arch*. 2023 Jan;482(1):27-37.
3. 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 Sep 22;140(12):1345-1377.
4. Cloos J, Valk PJM, Thiede C, Döhner K, Roboz GJ, Wood BL, et al. 2025 Update on MRD in Acute Myeloid Leukemia: A Consensus Document from the ELN-DAVID MRD Working Party. *Blood*. 2025 Dec 15;blood.2025031480. doi: 10.1182/blood.2025031480.
5. Tettero JM, Freeman S, Buecklein V, et al. Technical Aspects of Flow Cytometry-based Measurable Residual Disease Quantification in Acute Myeloid Leukemia: Experience of the European LeukemiaNet MRD Working Party. *HemaSphere*. 2021;6(1):E676.
6. Zhang Z, Wilhelm M, Sieber I, Döhner H, Feuring M. Development of a 29-Color Single-Tube Full Spectrum Flow Cytometry Assay for the Detection of Measurable Residual Disease and Leukemic Stem Cells in Acute Myeloid Leukemia. *Cytometry A*. 2025 Sep;107(9):597-613. doi: 10.1002/cyto.a.24958. Epub 2025 Sep 12.
7. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature*. 1994 Feb 17;367(6464):645-8. doi: 10.1038/367645a0.
8. Zeijlemaker W, Kelder A, Cloos J, Schuurhuis GJ. Immunophenotypic Detection of Measurable Residual (Stem Cell) Disease Using LAIP Approach in Acute Myeloid Leukemia. *Curr Protoc Cytom*. 2019 Dec;91(1):e66. doi: 10.1002/cpcy.66
9. Zeijlemaker W, Grob T, Meijer R, Hanekamp D, Kelder A, Carbaat-Ham JC, et al. CD34+CD38- leukemic stem cell frequency to predict outcome in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019 May;33(5):1102-1112. doi: 10.1038/s41375-018-0326-3.
10. Ngai LL, Hanekamp D, Janssen F, Carbaat-Ham J, Hofland MAMA, Fayed MMHE, et al. Prospective validation of the prognostic relevance of CD34+CD38- AML stem cell frequency in the HOVON-SAKK132 trial. *Blood*. 2023 May 25;141(21):2657-2661. doi: 10.1182/blood.2022019160.
11. Ngai LL, Reuvekamp T, Hanekamp D, Janssen F, Marsbergen LO, Carbaat-Ham J, et al. Different features of acute myeloid leukemia stem cell quantification in intensively treated patients. *Haematologica*. 2025 Dec 1;110(12):2942-2953. doi: 10.3324/haematol.2024.287090.
12. Fokken H, Waclawski J, Kattre N, Kloos A, Müller S, Ettinger M, et al. A 19-color single-tube full spectrum flow cytometry assay for the detection of measurable residual disease in acute myeloid leukemia. *Cytometry A*. 2024 Mar;105(3):181-195. doi: 10.1002/cyto.a.24811.
13. Soh KT, Conway A, Liu X, Wallace PK. Development of a 27-color panel for the detection of measurable residual disease in patients diagnosed with acute myeloid leukemia. *Cytometry A*. 2022 Nov;101(11):970-983. doi: 10.1002/cyto.a.24667.
14. Ferrer-Font L, Mayer JU, Old S, Hermans IF, Irish J, Price KM. High-Dimensional Data Analysis Algorithms Yield Comparable Results for Mass Cytometry and Spectral Flow Cytometry Data. *Cytometry A*. 2020 Aug;97(8):824-831. doi: 10.1002/cyto.a.24016.
15. Van Gassen S, Callebaut B, Van Helden MJ, Lambrecht BN, Demeester P, Dhaene T, Saeys Y. FlowSOM: Using self-organizing maps for visualization and interpretation of cytometry data. *Cytometry A*. 2015 Jul;87(7):636-45. doi: 10.1002/cyto.a.22625.
16. McCarthy N, Gui G, Dumezy F, Roumier C, Andrew G, Green S, Jenkins M, Adams A, Khan N, Craddock C, Hourigan CS, Plesa A, Freeman S. Pre-emptive detection and evolution of relapse in acute myeloid leukemia by flow cytometric measurable residual disease surveillance. *Leukemia*. 2024 Aug;38(8):1667-1673. doi: 10.1038/s41375-024-02300-z. Epub 2024 Jun 18.

## Cómo mejorar el flujo de trabajo personalizando la hematimetría

Dr. Pablo González Navarro

Hospital Universitario San Cecilio, Granada

Antes de intentar responder a esta pregunta, permíteme desgranar el título de la charla y los tres conceptos que se mencionan: personalizar, hematimetría y flujo de trabajo.

El primero que quiero revisar es el de “**personalizar**”, concepto tan de moda y reconocido ya, como el manido pero fundamentalísimo individualizar.

Muy bien... ¿Queremos personalizar la medicina? OK, claro que sí. Pues empecemos por el laboratorio, que es también hacer medicina.

Es ya nuestra propia asociación (AAHH) en su recién creado acceso a redes sociales, la que menciona la Medicina Personalizada como el primer concepto “clave que todo hematólogo debería tener presente en 2026”. También considera nucleares la formación médica continuada y la visión multidisciplinar de nuestra especialidad, con la creación de cada vez más grupos cooperativos entre los que también el laboratorio debería significarse.

Según la RAE, personalizar es “dar carácter personal a algo” o “hacer mención de una persona concreta en lo que se dice o escribe”. Y en este punto no deberíamos olvidar algo que por obvio no deja de cobrar vital importancia. Lo que llamo la regla del 1:1, es decir, 1 tubo = 1 persona con seguro una complejísima historia individual y familiar de fondo.

El segundo concepto era el de la **hematimetría**. Y para aclarar lo que ésta representa y dónde se enmarca podríamos recurrir a un documento ya muy antiguo incluido en la infografía ofrecida por la SEHH. Aquí dicha sociedad se pregunta así misma: ¿Qué hace un especialista en Hematología? Y responde que entre otras cosas “atiende a pacientes”, “tiene las llaves del banco de sangre” y “está en el laboratorio”. De acuerdo, está en el labo. Y ¿qué hace o debería hacer en el laboratorio ya que está allí? Pues gestionar, diagnosticar, informar, enseñar y asesorar en lo posible; así visto no parece poca cosa.

Si sólo nos ceñimos a la parte de la hematimetría, por definición prácticamente automatizada al menos en nuestro medio y en los tiempos que corren, habría que señalar que es “algo más” que realizar un sencillito hemograma.

El hemograma es la prueba diagnóstica más solicitada, la herramienta analítica básica más prescrita en el laboratorio general. Se trata de una prueba relativamente sencilla, rápida y muy accesible. Disponible de hecho para todos, por lo que desde el laboratorio deberíamos interactuar con los demás actores, con todos y cada uno de ellos y ofrecerles algo más que un mero resultado. Las razones de su alta solicitud son las de su enorme utilidad. Permite el control general de salud ya desde Atención Primaria, donde se usa para monitorizar tanto el bienestar general como para detectar problemas de salud antes incluso de que aparezcan síntomas claros. Ayuda a diagnosticar una amplia gama de afecciones, tanto benignas como malignas y ayuda también en la monitorización de los tratamientos. Por todo ello es, lógicamente,

muy demandado... pero no siempre bien interpretado. La información que ofrece es multiparamétrica. Permite evaluar de forma rápida y económica el estado de salud o su falta y aun como hematólogo, me sigue pareciendo casi mágico que con tan pocos valores directos y otros calculados, se pueda obtener tantísima información a partir de tan sólo de 88 microlitros de sangre.

Pero, ¿qué significa este u otro resultado o mejor aún, la suma de todos ellos? Es responsabilidad última del solicitante saber analizar e interpretar los resultados de aquello que pide, claro. Y misión del laboratorio clínico generar información clínicamente relevante, coste-efectiva y en tiempo real para apoyar a los clínicos.

De igual modo y como señalaba la SEHH, el facultativo del laboratorio de hematimetría debe tener potestad para la toma de decisiones clínicas cuando le competan o al menos para asesorar sobre ellas. Puede diagnosticar e incluso prevenir el avance de una enfermedad desde el mismo laboratorio. Y puede incluso seleccionar alternativas de terapia adecuadas y controlar a posteriori su efectividad. Por ej. y como caso más habitual, ante una anemia no estudiada puede ampliar perfiles aprovechando las muestras enviadas de ese mismo día a otros departamentos (EDTA y suero), de muto propio o a petición de los compañeros, afianzar o concretar diagnósticos de sospecha y aconsejar incluso a tenor de los nuevos resultados, tratamientos o derivaciones a consultas o a urgencias. Dejando además constancia de ello en el propio informe de laboratorio para su revisión por el facultativo petionario y como histórico del paciente. Por todo ello, son los hematólogos los que deben liderar y transmitir la importancia del laboratorio de rutina, de la hematimetría clásica y desde ya de “nuevos parámetros” como RET-He o IPF a cualquiera que solicite estos test.

El tercer concepto en el que nos vamos a detener era **Flujo de trabajo** o workflow. Nuestros académicos no tienen una entrada directa para “flow”. En el terreno musical por ejemplo, quien tiene flow, siente la música y logra transmitir emociones con su particular ritmo y cadencia. En psicología, se refiere al estado que alcanza un individuo cuando está totalmente centrado en el disfrute de la actividad que está realizando (sus acciones y pensamientos fluyen sin pausa). Se señalan aquí algunos aspectos como la concentración, la motivación, el rendimiento o el ritmo... ¿cuán necesarios en cualquier laboratorio? Y es que el llamado ruido de fondo (más allá del de nuestros hemocímetros) incluye muchas otras cosas. Continuas interrupciones por discontinuos fallos en el circuito de la cadena, controles fallidos, repeticiones necesarias o no tanto e incidencias de toda forma y color, como el del tapón de los tubos que manejamos. Si hablamos de workflow, podríamos hablar igual de brainstorming o de un auténtico tormento, ante tantos elementos y circunstancias que controlar. Además, casi todos (hematólogos y analistas) vemos el problema de forma parecida aunque cada uno con su enfoque personal y lo solucionamos quizá de un modo distinto, incluso entre personal de un mismo laboratorio y servicio. Por eso tenemos

que acordar cómo hacerlo, a través de procedimientos consensuados y normalizados, en continua revisión al menos en un mismo centro y a ser posible también mediante una política común intercentros.

Como decíamos existen multitud de posibles interferencias. Pues bien, yo creo que quizá la primera interferencia posible es nuestro propio desconocimiento del sistema y sus procedimientos. De hecho, sólo cuando vas al origen de las cosas te das cuenta de que se dan muchas por sabidas y se desconocen tantas otras. Y si no, preguntad a vuestros mismos compañeros de planta o consultas. Por eso, conocer el flujo de trabajo de nuestros laboratorios, participar activamente y desde el principio en su diseño (reglas internas de validación automática) y mejorarlo en base a datos contrastables es capital.

Si nos ceñimos a la parte analítica del proceso (dejo para otra preanalítica y postanalítica), debemos revisar temas como Validación: ¿Por quién y cómo?, Clasificación: ¿Qué y cómo?, Tipos de muestras: hospitalizados vs primaria vs consulta, Frotis y otros test reflejos: ¿Demasiados?, Conexión al middleware: ¿A qué equipos, todos ellos?, Medidas de contingencia: ¿Qué pasa si...?. Necesitamos por todo ello flexibilidad y adaptación del SIL a cada laboratorio y a distintos perfiles dentro del mismo laboratorio. Y aquí es donde un middleware potente nos puede echar una mano. Como estación de validación centralizada, que ayude al usuario a identificar y actuar sobre una muestra concreta con rapidez. Una unidad de procesamiento de la información y un software avanzado, con aplicaciones adicionales a usar a nuestro mejor criterio y conveniencia (como CBC-O, TWO y sobre todo MWO). Con puestos de trabajo para facultativos en otro lugar, apartados del "ruido" de la cadena pero con control inteligente y a tiempo real del recorrido de las muestras en la línea de automatización.

Todo esto permitirá la trazabilidad total de los resultados y de los posibles cambios realizados por los usuarios. Algo fundamental respecto a la seguridad del propio usuario, responsable final de la validación (proceso transparente y rastreable). Además de lo más básico, nuestros hemocímetros pueden aportar otros muchos datos que "están ahí, pero no se emiten en el informe". Parámetros de investigación o llamados de nueva generación que ofrecen una información aún más detallada, para un mejor seguimiento y para la toma de decisiones más fiables.

Entendido todo esto, organicémoslo. Tomando como punto de partida la recepción de la muestra en el laboratorio general, diseñaremos su recorrido a lo largo de la cadena (hardware o "scalextric" como les llaman algunos) para que se realicen todos y cada uno de los test que marca la solicitud que siempre debería acompañarlos.

En la primera etapa de nuestro circuito se registra la petición en el SIL (sistema informático del laboratorio) contrastando bidireccionalmente la información que aporta Diraya a través de MPA (módulo de peticiones analíticas) con la que recibe Modulab (middleware de Werfen), donde finalmente se validarán los resultados. En una segunda fase, el middleware de Abbott (AMS de automation management system) analizará esa petición ya registrada para comunicar directamente con la cadena automatizada (GLP de good practise laboratory) y ya en la tercera fase a través de los track workflow y sample manager (TWM y TSM) dirigir las muestras a sus correspondientes destinos, es decir, al

anализador que corresponda. Una vez analizadas, en la cuarta fase se registran los resultados en el propio hemocímetro y se envían de vuelta a AMS, usando o no otro middleware intermedio (E-IPU de Sysmex) según la tecnología de la que dispongamos y la carga de trabajo o utilidad que ello represente en cada caso. Para terminar el proceso y llegar a la meta, los resultados que llegaron a AMS se trasladarán al SIL y de éste a Diraya, desde donde el peticionario podrá consultar su informe final.

En nuestro centro las muestras para hematimetría procedentes de Atención Primaria (como centro de procesamiento referente de la provincia de Granada) y de consultas externas no urgentes, entran por los módulos IOM-2 e IOM-3 (input-output module) de rutina y las que vienen de urgencias y hospitalización (PLRH) lo hacen por otra entrada distinta (IOM-7). La pinza del IOM escanea el ID (identificación) de la muestra (tubos pequeños, con EDTA para hematimetría) y la carga en un car (transportador) para pasar a continuación por el TAC (cámara laser de lectura) del IOM correspondiente. Así, según el alto y ancho del tubo, su diámetro interno, tipo de etiqueta y color del tapón, chequeará posibles discrepancias entre muestra y pruebas solicitadas. Si una muestra no tiene asociada aún una petición (se registra en secretaría como muestra sin petición), espera en el buffer (aparcamiento) durante 60 minutos, y al paso de ese tiempo sale por "no-pet-hema" del IOM-1. El personal TEL trabajará en otro momento estas muestras "por delante", de forma manual, realizando sólo el CBC-O "a ciegas", para registrar el resultado en el middleware de hematología. Una vez procesada y sin otras pruebas pendientes, el tubo se archivará en nevera durante un máximo de 48 horas. Caso de requerirse su repetición o nuevo procesamiento, al casar ya con la petición una vez disponible, se recuperaría de la nevera para trabajarla, siempre que los tiempos y temperatura durante su almacenamiento así lo permitan (menor tiempo disponible si se satura la nevera).

En cuanto al flujo u orden de procesamiento del tubo EDTA en cadena, está configurado por orden de mayor a menor prioridad, con banco de sangre como destino final (muestra centrifugada ya). Lo primero a procesar sería el hemograma. Las muestras entrarían a Hema-1 (rutina) y Hema-2 (urgencias o PLRH) distribuyéndose por rendimiento, es decir allá donde antes se pudiese procesar la muestra teniendo en cuenta la disponibilidad de los distintos analizadores (trabajo ya en proceso y/o muestras en cola para entrar). Si salta alguna alarma o aviso en el propio analizador y es captada por AMS, el orden sería el siguiente: hemograma por salida *sin-resultado* cuando se envían los códigos *stain-error/smear-error/leu-open*. Es decir, cuando existe algún error en el procesado del frotis una vez hecho el hemograma. A continuación, saldrían *Coagulado/Homogeneizar/Calentar* según el caso o suma de ellos. En caso de muestra coagulada, solo se trabajaría la hemoglobina glicosilada. Todas estas muestras con error se archivan en LabStorage (archivo manual) de AMS fuera de cadena. Para trabajar en automático se activa en XN9000 (cadena de Sysmex) el modo TLA (total laboratory automation), ya que no se puede trabajar en modo "isla o stand alone" y "TLA" a la vez (sólo muestras individuales y por delante). Las muestras que den algún error en XN9000 no contemplado por AMS, es decir, sin alarma trazable, serán archivadas igualmente en nevera (ej. error de registro o mal etiquetadas). Si la muestra hubiera salido ya del circuito, sería devuelta a cadena y enrutada hacia los

analizadores G11 (de Horiba) por el IOM-7, para el estudio de Hb A2, fetal y/o variantes (recuperables de gradilla manual hasta 1 semana más tarde). A continuación, se dirige a VSG y después pasaría filtro de citometría para llegar como último destino a inmunohematología en el servicio de transfusión. Hay que tener en cuenta que para que se hagan todos los sorting y llegue al destino final, las muestras deben ser siempre devueltas a cadena. Sin olvidarnos de otros destinos, como son los laboratorios externos.

Ya respecto a la validación de resultados, parece apropiado crear reglas propias, internas o filtros de validación diferentes en función de la procedencia de la muestra. Es evidente que no se suele solicitar lo mismo según vengan de urgencias u hospitalización que si proceden de centros de salud o consultas externas. Igualmente deberíamos establecer una separación de responsabilidades, según la validación sea técnica y/o biomédica. En este sentido y con una mínima formación que les permita cierta autonomía a los TEL, serán estos el que controlen en tiempo real el estado de las muestras y las liberen o no al SIL. Revisar lo pendiente de rerun/reflex, de realización de frotis, de un nuevo diferencial sospechoso en el experto (XN20) o incluso de "sin resultados pendientes" (ej. pasó de largo hasta la nevera al superar espera permitida) les toca a ellos. Todo caso, si existen dudas al respecto de su validación, el TEL solicita la revisión facultativa y deja en suspenso su envío al SIL. Los comentarios que se puedan generar antes de su validación final, pueden hacerse en dos contextos distintos pero igualmente importantes. Comentarios en informes SIL, lo que haría necesaria su integración con el middleware o comunicación entre usuarios en clave interna en el propio middleware. Ejs. en E-IPU: paciente "especial" con patología crónica ya conocida, presencia previa de agregados plaque-

tares EDTA-dependientes, presencia de crioaglutininas o pacientes incluidos en estudios concretos o algún ensayo.

Y tras todo esto hecho . . . ¿cuándo hacer algo más? ¿Cuándo solicitar ampliación con nuevas pruebas complementarias? Eso ya le toca decidirlo al facultativo y debería poder hacerlo al menos en las fases analítica y post-analítica. Y en ésta última, también habría que considerar como parte del workflow (más de resultados que de muestras) otras acciones como el aviso de resultados críticos o la recuperación de resultados pendientes tras ampliaciones por nuestra parte o a petición de otros, en nuestro propio laboratorio o en laboratorios externos.

Porque como en cualquier otra rama de la Medicina, nuestro objetivo en el laboratorio debe ser la excelencia. "La excelencia no es un acto, es un hábito" dicen que decía Aristóteles y "somos lo que hacemos repetidamente". Pero siendo más pragmáticos, mejor ubiquemos nuestras pretensiones en el marco de nuestras posibilidades. Es decir, adaptemoslo al medio en el que nos toca trabajar a cada cual, con tantas realidades distintas según centros y capacidades tecnológicas. Lo cual nos lleva cómo no, a pensar en términos de seguridad, la del paciente lo primero y en la propia, lo siguiente. Porque hay que recordad que el responsable jurídico del resultado será finalmente el facultativo que los firma.

Con todo y por todo lo dicho, reivindicó desde aquí la labor del laboratorio de Hematimetría y la importancia de su correcta organización como herramienta básica pero imprescindible en la hematología moderna, que debería ser comandado siempre por hematólogos. En ésta, la era de la IA, con tecnologías y recursos hasta no hace tanto sólo soñados por algunos, creo sería exigible, más que aceptable "poner siempre el valor correcto y también por qué no, ponerlo en valor".

## Estudio de la complejidad genómica mediante mapeo óptico del genoma: cromoanagénesis

Dra. Blanca Espinet Sola

Hospital del Mar, Barcelona

### INTRODUCCIÓN A LA COMPLEJIDAD GENÓMICA

La complejidad genómica se ha relacionado directamente con un pronóstico desfavorable en múltiples neoplasias hematológicas. Clásicamente, este fenómeno se ha analizado mediante técnicas convencionales, esencialmente con el estudio del cariotipo. En 1981, Berger et al. definieron el concepto de "cariotipo complejo" (CK) en LAM como la presencia de  $\geq 3$  alteraciones citogenéticas diferentes en el clon tumoral. Sin embargo, en los últimos años ha habido nuevas propuestas y el número de alteraciones para considerar un CK ha ido variando según entidades clínicas y grupos de estudio, con puntos de corte entre 3 y 5 alteraciones (Nguyen-Khac et al., 2022). Por ejemplo, en LAM el European LeukemiaNet considera  $CK \geq 3$  (Dohner et al., 2020) mientras que el UK Medical Research Council tiene el punto de corte en  $\geq 4$  alteraciones (Grimwade et al., 2010). Asimismo, en LLC, se considera un paciente con CK con  $\geq 3$  alteraciones citogenéticas, sin embargo CK de alto riesgo  $\geq 5$  alteraciones (Baliakas et al., 2019).

### MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA

El mapeo óptico del genoma (OGM, de optical genome mapping) es una tecnología basada en la obtención de imágenes de moléculas de ADN de alto peso molecular, que marcadas mediante fluorescencia en secuencias específicas generan un patrón de marcaje único en cada región del genoma. Así, la comparación del patrón de marcaje de cada molécula de ADN con un genoma de referencia permite la detección simultánea de alteraciones numéricas y estructurales (balanceadas y no balanceadas) con una mayor sensibilidad y precisión que el cariotipo. La tecnología de mapeo óptico fue desarrollada inicialmente por el grupo de Schwartz y colaboradores de la Universidad de Wisconsin-Madison en 1993 (Schwartz et al., 1993), y ha sido adaptada en su versión actual por Bionano Genomics® quien ha desarrollado tanto la química como la tecnología de captura de imágenes, hasta alcanzar los niveles de resolución y productividad actuales (Yuan et al., 2020). Cabe destacar que el OGM no es una técnica de secuenciación y no permite la identificación de cambios a nivel de la secuencia de DNA (mutaciones). Los sistemas de OGM han sido probados con éxito en el análisis citogenómico de diferentes neoplasias hematológicas (Luhmann et al., 2021; Lestringant et al., 2021; Neveling et al., 2021; Gerding et al., 2022; Puiggros et al., 2022; Rack et al., 2022; Sahajpal et al., 2022; Yang et al., 2022; Levy et al., 2023). Múltiples estudios de validación han demostrado que, con una cobertura mínima de 400X, el OGM alcanza una sensibilidad cercana al 99%, una especificidad del 100% y un valor predictivo positivo superior al 80%. En consecuencia, el OGM se ha postulado como una tecnología con potencial para complementar y/o reemplazar las pruebas citogenéticas clásicas en un futuro próximo (Smith AC et al., 2022; Kanagal-Shamanna et al., 2025).

Con la reciente introducción de esta técnica al estudio de las alteraciones genómicas de las neoplasias hematológicas ha sido posible detectar un número más elevado de alteraciones citogenómicas, tanto estructurales (SV, del inglés *structural variants*) como numéricas (CNV, del inglés *copy number variants*), por lo que el número de alteraciones necesarias para categorizar un caso como CK mediante esta técnica deberá ser revisado. En la mayoría de publicaciones que incluyen pacientes estudiados con OGM se identifican casos con CK. El número de alteraciones necesarias para considerar un caso como CK es variable entre ellos, entre  $\geq 3$  (Yang et al., 2022; Levy et al., 2023),  $\geq 4$  (Sahajpal et al., 2022) y  $\geq 5$  (Neveling et al., 2021) pero la mayoría no debaten sobre estos criterios relativamente arbitrarios, probablemente debido al número limitado de pacientes incluidos, y a la ausencia de correlación con datos clínicos (Neveling et al., 2021; Sahajpal et al., 2022; Rack et al., 2022; Yang et al., 2022; Levy et al., 2023). En este ámbito son destacables los estudios de complejidad genómica en LLC utilizando OGM, en los cual se demuestra que OGM es una técnica válida para la estratificación de los pacientes en distintos grupos de riesgo (Puiggros et al., 2022; Kamaso et al., 2025). En el estudio de Puiggros et al., Los autores proponen un punto de corte de  $\geq 10$  anomalías para considerar los casos con alta complejidad, aunque subrayan que este punto de corte es arbitrario (Puiggros et al., 2022). En contraposición, en el estudio más reciente de Kamaso et al., el criterio para establecer la complejidad genómica es más conservador, quedándose en  $\geq 5$  alteraciones de  $\geq 5$ Mb y translocaciones (Kamaso et al., 2025). Todas las publicaciones actuales destacan que son necesarios estudios en cohortes más amplias y no seleccionadas para definir criterios estándar de complejidad genómica mediante OGM.

### EVENTOS DE CROMOANAGÉNESIS: CROMOTRIPSIS, CROMOPLEXIA Y CROMOANASÍNTESIS

El fenómeno de cromoanagénesis agrupa distintos tipos de eventos catastróficos, por los cuales se generan múltiples alteraciones genéticas y reordenamientos cromosómicos, y se han asociado históricamente al desarrollo de distintos tipos de neoplasias. Entre ellos se encuentran la cromotripsis, la cromoanasíntesis y la cromoplexia.

La **cromotripsis** (cth) (del griego, *chromos*=cromosoma; *thripsis*= fragmentación en pedazos) es un evento catastrófico único mediante el cual decenas a cientos de fragmentos genómicos se rompen y se vuelven a unir aleatoriamente debido a mecanismos de reparación incompleta de las roturas de doble cadena mediante la unión de extremos no homólogos, produciendo cromosomas altamente reordenados. Este proceso fue descrito inicialmente en un paciente con LLC como la presencia de  $\geq 10$  cambios oscilantes entre dos o tres estados de número de copias en uno o pocos cromosomas (Stephens et al., 2011). No obstante, algunos autores también consideraron como eventos de

cromotripsis aquellos con al menos 7 cambios en el número de copias (Edelmann et al., 2012; Puente et al., 2015; Salaverria et al., 2015; Ramos-Campoy et al., 2022). Su prevalencia es muy variable y oscila entre el 2% y casi el 100% entre diferentes tumores sólidos y hematológicos (Kim et al., 2013; Cai et al., 2014; Cortés-Ciriano et al., 2020).

La **cromoanásintesis** (del griego, chromos=cromosoma; ana=de nuevo; synthesis= síntesis o reconstrucción) se produce tras la replicación errónea del ADN, con fallos de la horquilla de replicación y cambios en la hebra patrón utilizada durante el proceso, dando lugar a un proceso de reparación aberrante del DNA que genera múltiples reordenamientos complejos durante la replicación, con múltiples ganancias en el número de copias (duplicaciones y triplicaciones) combinadas con algunas deleciones.

La **cromoplexia** (del griego, chromos=cromosoma; plexy (ploke)=trama compleja) es un fenómeno caracterizado por la presencia de múltiples translocaciones inter e intracromosómicas encadenadas y complejas que implican múltiples cromosomas y que presumiblemente ocurren de forma simultánea, dando lugar a pocas o ninguna alteración en el número de copia (Stephens et al., 2011; Holland y Cleveland, 2012; Pellestor et al., 2019; Pellestor et al., 2022).

Los **efectos de estos fenómenos catastróficos**, con múltiples reordenamientos, ganancias y pérdidas de material genómico, pueden comprometer genes esenciales y, en consecuencia, poner en riesgo la viabilidad celular. Ante este daño masivo, las células activan mecanismos de protección que incluyen la detención del ciclo celular y, cuando las lesiones persisten, la inducción de muerte celular programada. Por este motivo, se considera que la mayoría de los eventos de cromoaanagénesis probablemente se resuelven de forma rápida y no llegan a fijarse en la población celular. Sin embargo, en algunos casos, los eventos de cromoaanagénesis puede conferir ventajas selectivas que favorecen la supervivencia o la proliferación del clon tumoral. Entre estos efectos destacan la activación de protooncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores, procesos que pueden impulsar la oncogénesis o facilitar su evolución clonal. Se ha descrito, por ejemplo, una fuerte asociación entre cromotripsis y alteraciones en TP53, un supresor tumoral clave conocido como “el guardián del genoma”, especialmente en la leucemia mieloide aguda y el mieloma múltiple. De manera similar, la pérdida de *CDKN2A* mediada por cromotripsis se ha documentado en la leucemia linfocítica crónica. Además, este proceso puede originar fusiones génicas con relevancia clínica, como la fusión *ETV6::PDGFRB* descrita en síndromes mielodisplásicos y neoplasias mieloproliferativas. Las fusiones generadas por cromoaanagénesis también pueden dar lugar a neoantígenos, con posibles implicaciones inmunológicas. Otro mecanismo relevante es la alteración de elementos reguladores del genoma: en el mieloma múltiple, por ejemplo, se ha observado el fenómeno de “enhancer hijacking” derivado de reordenamientos cromotriptomos. Finalmente, estos eventos se han relacionado con la formación de ADN extracromosómico circular, estructuras intranucleares que pueden desempeñar un papel decisivo en la amplificación de oncogenes (Shoshani et al., 2021).

Hasta la actualidad, estos fenómenos solo se podían identificar utilizando técnicas de whole genome sequencing, muy poco utilizadas en rutina clínica y en series amplias de pacientes, o bien por microarrays

genómicos, que proporcionaban una información sesgada por solo aportar datos de alteraciones en número de copias, pero no reordenamientos equilibrados. Con la implementación de la técnica de OGM ha sido posible obtener una información relacionada con estos fenómenos mucho más completa y detallada.

## CROMOANAGÉNESIS EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Los eventos de cromoaanagénesis se han descrito en neoplasias hematológicas con frecuencia variable, y habitualmente asociados a complejidad genómica.

En mieloma múltiple, la cromotripsis es especialmente prevalente, con incidencias que oscilan entre el 20% y el 30% en pacientes de nuevo diagnóstico, y se asocia de forma independiente con mal pronóstico, inactivación bialélica de TP53, amplificación de *MYC*, alteraciones en *CCND1*, *CDKN2C*, *RB1* y una elevada carga mutacional APOBEC (Machlachlan et al., 2021; Maura et al., 2019; Rustad et al., 2020; Lagunas-Rangel et al., 2024; Maura et al., 2024). En el estudio de Maura et al., 2024, en el cual se propone un modelo de clasificación genómica más complejo para poder individualizar el pronóstico, la cromotripsis aparece como un fenómeno con valor pronóstico independiente para la supervivencia libre de evento y la supervivencia global (Maura et al., 2024).

En la leucemia aguda linfoblástica B, su frecuencia es baja ( $\approx 1\%$  en adultos), pero afecta genes clave como *IKZF1*, *BTG1*, *RB1*, *CDKN2A* y *PAX5*, mientras que en la LLA-T adulta inmadura alcanza hasta el 11,6%, con impacto clínico adverso y alteraciones en *IKZF2*, *CSMD1*, *BCL2*, *MYCN*, *GATA2* y múltiples genes de reparación del ADN, incluidos *ATM*, *ERCC6L2*, *FANCC*, *RAD50* y *XRCC2* (Lagunas-Rangel et al., 2024).

En pacientes con LLC, la prevalencia de cromotripsis es baja (1–3% en cohortes no seleccionadas) (Puente et al., 2015; Leeksma et al., 2021). En conjunto, los casos descritos muestran una gran heterogeneidad en cuanto al tipo y número de variantes estructurales, así como en las regiones genómicas y cromosomas afectados. No obstante, este fenómeno ocurre preferentemente en determinados cromosomas (2, 3, 6, 8, 9, 11, 13 y 17), y algunos autores han sugerido un posible papel de genes localizados en las regiones recurrentemente alteradas en el desarrollo de la cromotripsis (Stephens et al., 2011; Cortés-Ciriano et al., 2020; Leeksma et al., 2021; Ramos-Campoy et al., 2022). En cuanto a su impacto clínico, se ha correlacionado con alteraciones de TP53 (presentes aproximadamente en el 70–80% de los casos) y con un menor tiempo hasta el primer tratamiento y una menor supervivencia global, aunque no es un factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global en modelos multivariados (Edelmann et al., 2012; Puente et al., 2015; Salaverria et al., 2015; Ramos-Campoy et al., 2022).

En la leucemia mieloide aguda, los eventos de cromoaanásintesis se relacionan con la pérdida de TP53, *CDKN2A*, alteraciones en *RUNX1*, *CEBPD*, *ERG*, *MYC* y la generación de fusiones como *ETV6–PDGFRB*, contribuyendo a una biología más agresiva y a un pronóstico desfavorable (Lagunas-Rangel et al., 2024). Finalmente, aunque la cromoplexia y la cromosíntesis han sido menos estudiadas en hemopatías malignas, también contribuyen a redes complejas de reordenamientos y fusiones

que afectan genes clave de la hematopoyesis y la reparación del ADN, especialmente en LMA y LLA (Cortés-Ciriano et al., 2020).

## CONCLUSIONES

En conclusión, la incorporación de nuevas metodologías citogenómicas como el OGM en la rutina diagnóstica ha evidenciado que los eventos de cromosomas en neoplasias hematológicas son más frecuentes de lo que se había descrito anteriormente. El impacto clínico de este tipo de fenómenos está generalmente asociado a pronósticos más desfavorables y se ha propuesto que sean incorporados en algunos índices pronósticos de medicina personalizada, aunque su valor aún está en estudio en algunas entidades.

## BIBLIOGRAFÍA

- Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019;133(11):1205-1216. doi:10.1182/blood-2018-09-873083.
- Cai H, Kumar N, Ai N, et al. Chromothripsis-like patterns are recurring but heterogeneously distributed events in a survey of 22,347 cancer genome screens. *BMC Genomics*. 2014;15:82.
- Cortés-Ciriano I, Lee JJ-K, Xi R, et al. Comprehensive analysis of chromothripsis in 2,658 human cancers using whole-genome sequencing. *Nat Genet*. 2020;52:331-341.
- Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2020 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2020;135(17):1345-1377.
- Edelmann J, Holzmann K, Miller F, et al. High-resolution genomic profiling of chronic lymphocytic leukemia reveals new recurrent genomic alterations. *Blood*. 2012;120(24):4783-4794.
- Gerding WM, Tembrink M, Nilius-Eliliwi V, et al. Optical genome mapping reveals additional prognostic information compared to conventional cytogenetics in AML/MDS patients. *Int J Cancer*. 2022;150:1998-2011.
- Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities. *Blood*. 2010;116(3):354-365.
- Holland AJ, Cleveland DW. Chromoanagenesis and cancer: mechanisms and consequences of localized, complex chromosomal rearrangements. *Nat Med*. 2012;18(11):1630-1638.
- Kamaso J, García-Serra R, Munné M, et al. Integrating Optical Genome Mapping With TP53 FISH: A Synergistic Approach for Cytogenomic Analysis in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Am J Hematol*. 2025 Jul;100(7):1242-1245. doi: 10.1002/ajh.27690. Epub 2025 Apr 25.
- Kanagal-Shamanna R, Puiggros A, Granada I, et al. Integration of Optical Genome Mapping in the Cytogenomic and Molecular Work-Up of Hematological Malignancies: Expert Recommendations From the International Consortium for Optical Genome Mapping. *Am J Hematol*. 2025 Jun;100(6):1029-1048. doi: 10.1002/ajh.27688. Epub 2025 Apr 30.
- Kim TM, Xi R, Luquette LJ, et al. Functional genomic analysis of chromosomal aberrations in cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:554-559.
- Lagunas-Rangel FA. Chromothripsis in hematologic malignancies. *Exp Hematol*. 2024 Apr;132:104172. doi: 10.1016/j.exphem.2024.104172. Epub 2024 Feb 1.
- Leeksa AC, Baliakas P, Moysiadi T, et al. Genomic arrays identify high-risk chronic lymphocytic leukemia with genomic complexity: a multi-center study. *Haematologica*. 2021 Jan 1;106(1):87-97. doi: 10.3324/haematol.2019.239947.
- Lestringant V, Duployez N, Penther D, et al. Optical genome mapping, a promising alternative to gold standard cytogenetic approaches in a series of acute lymphoblastic leukemias. *Genes Chromosomes Cancer*. 2021;60:657-67.
- Levy B, et al. Clinical implementation of optical genome mapping for hematologic malignancies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2023.
- Lühmann JL, Stelter M, Wolter M, et al. The clinical utility of optical genome mapping for the assessment of genomic aberrations in acute lymphoblastic leukemia. *Cancers (Basel)*. 2021;13:4388.
- Maclachlan KH, Rustad EH, Derkach A, et al. Copy number signatures predict chromothripsis and clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma. *Nat Commun*. 2021 Aug 27;12(1):5172. doi: 10.1038/s41467-021-25469-8.
- Maura F, Bolli N, Angelopoulos N, et al. Genomic landscape and chronological reconstruction of driver events in multiple myeloma. *Nat Commun*. 2019 Aug 23;10(1):3835. doi: 10.1038/s41467-019-11680-1.
- Maura F, Rajanna AR, Ziccheddu B, et al. Genomic Classification and Individualized Prognosis in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2024 Apr 10;42(11):1229-1240. doi: 10.1200/JCO.23.01277. Epub 2024 Jan 9.
- Neveling K, Mantere T, Vermeulen S, Oorsprong M, van Beek R, Kater-Baats E, et al. Next-generation cytogenetics: comprehensive assessment of 52 hematological malignancy genomes by optical genome mapping. *Am J Hum Genet*. 2021;108:1423-35.
- Nguyen-Khac F, Bidet A, Daudignon A, et al. The complex karyotype in hematological malignancies: a comprehensive overview by the Francophone Group of Hematological Cytogenetics (GFCH). *Leukemia*. 2022;36:1451-1466.
- Pellestor F. Chromoanagenesis: cataclysms behind complex chromosomal rearrangements. *Mol Cytogenet*. 2019;12:6.
- Pellestor F, Gaillard JB, Schneider A, et al. Chromoanagenesis, the mechanisms of a genomic chaos. *Semin Cell Dev Biol*. 2022;123:90-9.
- Puente XS, Beà S, Valdés-Mas R, et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2015 Oct 22;526(7574):519-24. doi: 10.1038/nature14666. Epub 2015 Jul 22.
- Puiggros A, et al. Optical genome mapping: a promising new tool to assess genomic complexity in chronic lymphocytic leukemia. *Cancers (Basel)*. 2022;14:3376.
- Rack K, De Bie J, Ameye G, Gielen O, Demeyer S, Cools J, et al. Optimizing the diagnostic workflow for acute lymphoblastic leukemia by optical genome mapping. *Am J Hematol*. 2022;97:548-61.
- Ramos-Campoy S, Puiggros A, Kamaso J, et al. TP53 Abnormalities Are Underlying the Poor Outcome Associated with Chromothripsis in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients with Complex Karyotype. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 29;14(15):3715. doi: 10.3390/cancers14153715.
- Rustad EH, Yellapantula VD, Glodzik D, et al. Revealing the impact of structural variants in multiple myeloma. *Blood Cancer Discov*. 2020 Nov;1(3):258-273. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0132. Epub 2020 Sep 15.
- Sahajpal NS, Mondal AK, Tvrdik T, et al. Clinical validation and diagnostic utility of optical genome mapping for enhanced cytogenomic analysis of hematological neoplasms. *J Mol Diagn*. 2022;24:1279-91.
- Salaverria I, Martín-García D, López C, et al. Detection of chromothripsis-like patterns with a custom array platform for chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2015 Nov;54(11):668-80. doi: 10.1002/gcc.22277. Epub 2015 Aug 25.
- Schwartz DC, Li X, Hernandez LI, et al. Ordered restriction maps of *Saccharomyces cerevisiae* chromosomes constructed by optical mapping. *Science*. 1993;262(5130):110-114.
- Shoshani O, Brunner SF, Yaeger R, et al. Chromothripsis drives the evolution of gene amplification in cancer. *Nature*. 2021;591:137-141.

32. Smith AC, Neveling K, Kanagal-Shamanna R. Optical genome mapping for structural variation analysis in hematologic malignancies. *Am J Hematol.* 2022;97:975-82.
33. Stephens PJ, Greenman CD, Fu B, et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell.* 2011;144(1):27-40.
34. Yang H, Garcia-Manero G, Sasaki K, et al. High-resolution structural variant profiling of myelodysplastic syndromes by optical genome mapping uncovers cryptic aberrations of prognostic and therapeutic significance. *Leukemia.* 2022;36:2306-16
35. Yuan Y, Chung CYL, Chan TF. Advances in optical mapping for genomic research. *Comput Struct Biotechnol J.* 2020;18:2051-2062.

## Incorporación de nuevas terapias al tratamiento del Linfoma de Hodgkin en 1ª línea

**Dra. Francisca Hernández Mohedo**

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*

El Linfoma de Hodgkin Clásico (LHc) supone entre un 10–11% de las neoplasias linfoides, siendo una entidad altamente curable con esquemas basados en poliquimioterapia, por lo que en la última década la tendencia ha sido utilizar estrategias adaptadas al riesgo, guiadas por PET interim, con el fin de reducir toxicidad sin reducir la eficacia en pacientes que alcanzan respuesta metabólica completa precoz (DS-1-3) o escalado terapéutico en pobres respondedores<sup>1</sup>.

A pesar de las altas tasas de curación alcanzadas en primera línea, pacientes en estadios avanzados, definidos como III-IV, según EORTC/GELA, o III-IV y IIB con factores de riesgo, como masa Bulky y/o enfermedad extranodal según GHSG y/o con alta carga tumoral en PET basal, determinada a través de parámetros metabólicos tridimensionales, subrogados de la carga tumoral, como el volumen metabólico tumoral total (TMTV) o tasa de glicolisis total (TLG), tienen un pronóstico más desfavorable y las probabilidades de curación no son tan elevadas (75-80%)<sup>1-2</sup>.

Paralelamente, las estrategias guiadas por PET interim, han puesto en evidencia la pérdida de capacidad predictiva del modelo clásico IPS-7 score de Hasenclever (alto riesgo definido como IPS $\geq$ 4), lo que ha impulsado nuevos modelos, como el simplificado IPS-3, publicado en 2015 por Eastern Cooperative Oncology Group, en el que análisis multivariante, sólo edad, estadio y hemoglobina, mantiene capacidad predictiva en supervivencia global (SG) y edad y estadio en supervivencia libre de progresión (SLP)<sup>3</sup>, o más recientemente en 2023, el A-HIPI (advanced-stage HL International prognostic index), desarrollado por el consorcio Hodgkin Lymphoma International Study for Individual Care (HoLISTIC), a su vez, validado por varios grupos europeos para pacientes menores de 65 años, muestra como factores pronósticos independientes, la edad, sexo, estadio, enfermedad bulky, recuento de linfocitos, hemoglobina y albúmina, todas ellas como variables continuas y parece mejorar la capacidad predictiva de IPS7 a nivel de SG, aunque no a nivel de SLP<sup>4-5</sup>.

Estos estudios ponen en evidencia la necesidad de nuevos modelos pronósticos que que nos permitan mejorar en la estratificación de riesgo y un seguimiento dinámico de la respuesta, como la selección de quimioterapia inicial y modificación posterior guiada por PET interim, parámetros metabólicos subrogados de carga tumoral (TMTV y TLG) y nuevos biomarcadores, como el ADN libre circulante plasmático tumoral (ct-DNA), con el fin de optimizar y personalizar el abordaje de pacientes con LHc en estadios avanzados en primera línea<sup>2,6</sup>.

El tratamiento estándar en Linfoma de Hodgkin clásico en estadios avanzado se basa en esquemas ABVD o BEACOPP-escalado y en los últimos años se han incorporado estrategias adaptadas al riesgo y guiadas por PET interim, fundamentadas en los ensayos clínicos fase 3 basados en ABVD (RATHL TRIAL) o en BEACOPP (HD18 y AHL2011/LYSA trial), con posibilidad de desescalado, para reducir la toxicidad

o escalado, en función de la respuesta alcanzada en PET-2 interim, lo que no se traduce en inferior eficacia en términos de SG ni SLP<sup>1-2</sup>. Si bien, el esquema BEACOPP-escalado ha demostrado superioridad frente a ABVD con beneficio en SG a 5 años del 10%, también se asocia a elevada toxicidad gonadal y riesgo de secuelas y segundas neoplasias en largos supervivientes, no siendo recomendado en mayores de 60 años y/o pacientes con comorbilidades, además supondría sobretratar aproximadamente a un 70% de nuestros pacientes, que podrían ser curados con esquema ABVD. Por todo ello en Europa, Estados Unidos y en nuestro medio, el estándar terapéutico en primera línea ha sido ABVD<sup>1-2</sup>.

La reciente incorporación de nuevos agentes (Brentuximab o Nivolumab) en primera línea en estadio avanzados, en combinación con quimioterapia, ha cambiado el paradigma de tratamiento en primera línea en LHc en estadios avanzados, con resultados superiores a los esquemas clásicos, con estudios randomizados fase 3, como el esquema A+AVD vs. ABVD (ECHELON-1), BrECADD vs. BEACOPP (HD21) o Nivo-AVD vs. BV-AVD (SWOG S-1826). Sin embargo, estos esquemas no están exentos de toxicidad, por lo que se necesitan de un mayor seguimiento y de datos en vida real para evaluar su eficacia y seguridad<sup>1-2</sup>.

Estos estudios difieren en los criterios de inclusión (estadios III–IV en ECHELON-1 y SWOG S1826 vs. IIB–IV en HD21) y estrategias guiadas por PET-i en HD21 vs. no guiadas por PET (ECHELON-1 y SWOG S1826)<sup>1-2</sup>.

De todos estos estudios pivotaes, del que tenemos datos más maduros es ECHELON-1 para estadios avanzados III-IV, con datos de seguimiento a 7 años, que muestran un perfil de eficacia superior al estándar ABVD, con SLP a 7 años del 82.3% (95% IC, 79.1–85.0) para BV-AVD vs. 74.5% (95% IC 70.8–77.7; HR 0,68 (95% IC 0.53–0.86; p=0.001) para ABVD y a nivel de SG con BV-AVD del 93.5% (95% IC 91.1–95.2) vs. 88.8% con ABVD (95% IC 85.8–91.1), con una reducción del riesgo de progresión, HR 0.62 (95% IC 0.42–0.90; p=0.01), el análisis por subgrupos muestra ventajas en SG en todos ellos y un buen perfil de seguridad, si bien se asocia a un incremento en neuropatía periférica (19% vs. 9%), neutropenia febril (19% vs. 11%) y necesidad de profilaxis primaria con G-CSF. Aunque la incidencia de toxicidad pulmonar fue inferior en rama BV-AVD, esto no refleja el manejo actual con eliminación de Bleomicina tras 2º ciclo en PET2 negativos (RATHL trial)<sup>1</sup>. Un subanálisis de este estudio mostró que el mayor beneficio clínico se alcanzaba en pacientes menores de 60 años, con estadio IV y alto riesgo IPS, lo que ha dado lugar a su aprobación por la EMA para este subgrupo de pacientes y a su recomendación las actuales guías clínicas GELTAMO (grado de recomendación A)<sup>1,7-8</sup>.

Más recientemente, el ensayo clínico randomizado fase 3, HD21, comparando BrECADD vs eBEACOPP, en LHc en primera línea en pacientes con edades comprendidas entre los 18–60 años en estadios avanzados,

definidos como III-IV y IIB, con al menos un factor de riesgo: enfermedad bulky mediastínica y/o enfermedad extranodal, siendo uno de los criterios de exclusión edad superior a 60 años. Este esquema guiado por PET-2 interim (BrECADD  $\times$  2: PET Interim, seguido de 2 ciclos si PET2—(DS 1-3)/4 ciclos si PET2+ (DS 4-5), plantea como dos objetivos co-primarios: mejor tolerancia (morbilidad relacionada con tratamiento) y no inferioridad en SLP frente a BEACOPP (predefinida como margen inferior al 6%) y un posterior análisis de superioridad si se alcanzaba objetivo de no inferioridad. Se incluyen 1500 pacientes, 749 asignados a BrECADD y 751 a eBEACOPP y 1482 pacientes en el análisis por intención de tratar (ITT). La mediana de edad de los pacientes fue de 31 años (rango: 24-42)<sup>9</sup>.

La morbilidad relacionada con el tratamiento fue significativamente inferior en rama experimental BrECADD (42%) vs. eBEACOPP (59%); riesgo relativo: 0,72 [IC del 95%: 0,65-0,80];  $p < 0,0001$ . La incidencia de fiebre neutropénica grado  $\geq 3$  fue similar (21% eBEACOPP vs. 28% BrECADD) y no se observan diferencias en grado de neuropatía periférica (2% grado  $\geq 2$  tras 1 año de finalizado tratamiento) en ambas ramas<sup>9</sup>.

Los datos publicados en análisis final con 5 años, con una mediana de 60 meses de seguimiento, muestran la superioridad de esquema BrECADD, con una SLP estimada a 5 años 94 % vs. 91 % para eBEACOPP (Hazard ratio de 0,64). Sin diferencias en SG estimada a 5 años, 98% para BrECADD y eBEACOPP<sup>9</sup>.

Un 65% de los pacientes de ambas ramas alcanzan PET-2 negativo y reciben sólo 4 ciclos, y similar % de pacientes reciben RT de consolidación (15%). En los pacientes PET-2 positivo, un 43% reciben los 6 ciclos de BEACOPP a dosis plenas vs. 67% en grupo BrECADD<sup>9</sup>.

Un aspecto relevante observado en subanálisis en función de respuesta en PET-2 interim, con SLP a 5 años del 96% para pacientes con PET2 - (DS 1-3) tras 4 ciclos de BrECADD y del 90% en PET + (DS 4-5) tras 6 ciclos de BrECADD, además analizan el TMTV-2 (SUV4) y concluyen que este es un mejor biomarcador de respuesta precoz que Deauville score (TMTV=0 vs. TMTV 0: SLP a 5 años 95% vs. 83%)<sup>9-10</sup>. Los autores concluyen que BrECADD es mejor tolerado y más eficaz que la eBEACOPP en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con LHC en estadio avanzado y como valor añadido de este estudio, BrECADD guiado por PET-2 logra altas tasas de respuesta, y la mayoría de los pacientes pueden ser tratados con cuatro ciclos<sup>9-10</sup>.

Estos datos de SLP en pacientes PET-2 positivos de ensayo H21, superan a los publicados previamente, y confirman la necesidad de estrategias personalizadas, guiadas por PET interim. Si bien el ensayo ECHELON-1 (NCT01712490) no aplica una estrategia guiada por PET y muestra superioridad de BV-AVD vs. ABVD con SLP a 6 años del 82+3% (95% CI 79+1–85+0), comparativamente HD21 supondría una ventaja en SLP a favor de BrECADD superior al 10% en seguimiento a 5 años. En base a los datos publicados, actualmente está en curso una fase 2 para pacientes 61–75 años con BrECADD<sup>9</sup>.

Otro estudio fase 3 recientemente publicado por Alex Herrera y col, SWOG S-1826 (Nivolumab-AVD vs BV-AVD), para pacientes con estadios avanzados (III y IV), con amplio rango de edad ( $\geq 12$  años; rango

12-83) y objetivo primario SLP. Se incluyen 994 pacientes, 496 N-AVD y 498 BV-AVD. Con una mediana de seguimiento de 2,1 años, el esquema N-AVD muestra resultados muy favorables en cuanto a eficacia y tolerabilidad, y superioridad en SLP a 2 años para esquema experimental, 92% N-AVD (95% IC, 89 a 94) vs. 83% con BV-AVD (95% IC, 79 a 86), con HR para progresión o muerte de 0.45 (95% IC, 0.30 a 0.65), sin diferencias en SG a 2 años 99% N-AVD vs. 98% BV-AVD (HR, 0.39; 95% IC, 0.15 - 1.03). La superioridad de esquema N-AVD en SLP se mantiene en subanálisis por subgrupos de edad, estadios III y IV e IPS score. Los efectos adversos inmunomediados fueron infrecuentes con nivolumab; mientras que un mayor número de pacientes en rama de BV-AVD discontinúan tratamiento (22% vs. 9,4%) y menos del 1% reciben RT al final de tratamiento (opcional según protocolo, si persistencia de captación residual)<sup>11</sup>.

Un subanálisis de este estudio muestra la superioridad del esquema Nivo-AVD frente a BV-AVD en 99 pacientes mayores de 60 años, con ventajas en SLP a 2 años (89% N-AVD vs. 64% BV-AVD;  $P 0.001$ ) y SG (96% N-AVD vs. 85% BV-AVD;  $P 0.005$ ), un mayor porcentaje de pacientes reciben dosis plenas de esquema Nivo-AVD frente a BV-AVD (69% vs. 26%) y fue mejor tolerado por los pacientes, ya que sólo un 12% discontinuaron Nivo vs. 55% BV<sup>12</sup>.

La evidencia reciente de ensayos aleatorios realizados por el Grupo Alemán de Estudio de Hodgkin (GHSg) demuestra una fuerte correlación entre la SLP y SG ( $r$  de Pearson: 0,72-0,83), lo que sugiere que la SLP puede servir como un subrogado fiable de la SG en ensayos clínicos de LHC<sup>13</sup>.

Un reciente estudio presentado en Lugano 2025 por Melhardt, et al., realiza una comparación indirecta entre los esquemas BrECADD y Nivo-AVD en primera línea para pacientes en estadios III y IV, agrupados por edades (18–60, 18–75, y 61–75) y concluyen superioridad en SLP para esquema BrECADD en la población global por ITT (HR=0.53; 95% CI: 0.33–0.86,  $P=0.013$ ) y en subgrupo de 18–60 años, mientras que el esquema Nivo-AVD muestra tendencia a superioridad en SLP en subgrupo de 61–75 años, sin alcanzar significación estadística, posiblemente debido a la reducida representación de este subgrupo de pacientes en estudio<sup>14</sup>.

Por último, hay diferencias importantes en el diseño de los ensayos ECHELON-1, HD21 y SWOG-1826, que impiden realizar una comparación indirecta entre ellos, como la definición de estadio avanzado (III y IV) en ECHELON-1 y SWOG-1826, mientras que en HD21 también se incluye estadio IIB, rango de edad, inferior a 60 años en HD21 vs.  $\geq 12$  años en SWOG S-1826, estrategias no guiadas por PET Interim (ECHELON-1 y SWOG S1826) vs. guiadas por PET en HD21 y uso opcional de RT de consolidación. Si bien, en pacientes adolescentes y de edad superior a 60 años "fit", el perfil de seguridad y eficacia es más favorable N-AVD frente a BV-AVD o BrECADD, y como ventaja adicional se reduce significativamente la exposición a RT de consolidación (<1% N+AVD vs. 14% BrECADD).

En la actualidad, hay en curso distintos ensayos fase 2, como BreCADD en mayores de 60 años, COBRA, con PET precoz tras 1º ciclo de BV-AVD y escalado a BrECADD en PET positivos o en combinación con Nivo-BV-Doxorrubicina y Dacarbacina, así como estudios en vida

real con nuevos agentes guiados por PET interim, que exploran las estrategias óptimas, si bien, en la actualidad emergen como nuevo paradigma en primera línea, en LHC en estadio avanzado, esquemas basados en combinación con Bruntuximab o Nivolumab (ECHELON-1, HD21, y SWOG S-1826). Se requieren datos más maduros para poder establecer cuál de estas es la mejor secuencia terapéutica en primera línea y en recaídos/refractarios<sup>15-16</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Hodgkin Lymphoma. Version 2.2025
2. Adam Phillip Gordon Braun & Alex Herrera. Advanced stage classic Hodgkin lymphoma (cHL): biology, clinical features, therapeutic approach, and management at relapse. *Leukemia & Lymphoma* 2024, 65:14, 2088-2095
3. Catherine S Diefenbach 1, Hailun Li 2, Fangxin Hong. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol.* 2015 Nov;171(4):530-8. doi: 10.1111/bjh.13634. Epub 2015 Sep 7.
4. Rodday AM, Parsons SK, Upshaw JN et al (2023) The Advanced-Stage hodgkin lymphoma international prognostic index: development and validation of a clinical prediction model from the holistic consortium. *J Clin Oncol.* 2023 Apr 10;41(11):2076-2086. doi: 10.1200/JCO.22.02473.
5. Jørgensen RK, Eloranta R, Christensen S JH, et al (2023) Age-Based validation of the Advanced-Stage hodgkin lymphoma international prognostic index (A-HIPI) in a Real-World Danish study: suboptimal performance in older patients. *Blood* 2023 (142):4455.
6. Tutino F, Puccini G, Linguanti F, et al. Baseline metabolic tumor volumen calculation using different SUV thresholding methods in Hodgkin Lymphoma patients: interobserver agreement and reproducibility across software platforms. *Nuc Med Com.* 2021;42(3):284-91
7. Stephen M Ansell, J Radford, JM Connor, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2022;387(4):310-320
8. Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2021;8:e410-e421.
9. Peter Borchmann, Justin Ferdinandus, Gundolf Schneider, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *Lancet Vol 404 July 27, 2024*
10. Ferdinandus J, et al. (2025) Final analysis of the phase III GHSG HD21 trial: PET-guided BrECADD vs. eBEACOPP in Advanced-Stage Classical Hodgkin Lymphoma. Presented at the 67th ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando, FL, USA.
11. A.F. Herrera, M. LeBlanc, S.M. Castellino, et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2024, 391(15):1379-1389
12. Sarah C. Rutherford, MD1 ; Hongli Li, MS2 ; Alex F. Herrera, et al. Nivolumab-AVD Versus Brentuximab Vedotin-AVD in Older Patients With Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma Enrolled on S1826. *J Clin Oncol* 2025:1-6.
13. Bröckelmann PJ, Müller H, Fuchs M et al (2024) Correlation between progression-free and overall survival in patients with hodgkin lymphoma: a comprehensive analysis of individual patient data from randomized German hodgkin study group (GHSG) trials. *Ann Oncol.* 2025 Apr;36(4):393-402. doi: 10.1016/j.annonc.2024.12.009
14. Melchardt T, et al. Abstract 354. Presented at the 2025 International Conference on Malignant Lymphoma | June 17-21, 2025 | Lugano, Switzerland
15. Chiara Rusconi, Angelica Barone, Andrea Visentin, et al. Interim-PET predicts progression-free survival in stage IV Hodgkin lymphoma treated with upfront brentuximab vedotin-AVD. *Leuk Lymphoma* 2025 May;66(5):879-887.
16. Hun Ju Lee, Rod Ramchandren, Judah Friedman, et al. Brentuximab vedotin, nivolumab, doxorubicin, and dacarbazine for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2025; 145(3): 290-299.

## Ensayos clínicos y terapias dirigidas en los Linfomas T agresivos

Dr. Manuel Espeso de Haro

Hospital Regional Universitario de Málaga

### 1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Los linfomas T periféricos (PTCL/NK) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas de células T post-tímicas o células NK, suponen el 10-15% de todos los Linfomas No Hodgkin en Europa y Norteamérica (15-20% en Asia). Más frecuentes en varones 1.5:1 y en la 6-7ª década de la vida.

La International Consensus Classification y la clasificación de la OMS 2022 (5ª) reconocen más de 20 entidades específicas de PTCL sistémicos, cada una con características morfológicas, fenotípicas y presentaciones clínicas distintas. De ahí el reto en el manejo y adaptación a cada entidad.

Su comportamiento es agresivo, con resistencia relativa a regímenes convencionales basados en antraciclinas similares a los utilizados en B agresivos, exceptuando al Linfoma Anaplásico de Células Grandes (LACG) ALK+ pues el resto presentan supervivencias globales a 5 años de 20-40%.

Esta limitada eficacia de la quimioterapia convencional, combinada con un mejor entendimiento de la biología molecular de estos linfomas, ha impulsado el desarrollo de terapias dirigidas y estrategias terapéuticas innovadoras. La identificación de alteraciones moleculares específicas, como mutaciones en genes epigenéticos (TET2, DNMT3A, IDH2), alteraciones en vías de señalización (JAK/STAT, PI3K/AKT) y expresión de antígenos diana (CD30, PD-1), ha abierto nuevas oportunidades terapéuticas.

El diagnóstico diferencial de los PTCL es complejo e incluye diversas condiciones reactivas, inmunodeficiencias primarias, procesos inflamatorios, enfermedades autoinmunes, infecciones, linfoma de Hodgkin y, ocasionalmente, linfomas B. Debido a la baja prevalencia de estos linfomas, la mayoría de patólogos tienen experiencia limitada en su diagnóstico, por lo que se recomienda confirmación por hematopatólogos expertos.

### 2. CLASIFICACIÓN (EXCLUYENDO FORMAS LEUCÉMICAS Y CUTÁNEAS)

La clasificación actual de los PTCL sistémicos incluye las siguientes entidades principales:

#### 2.1. Linfomas Anaplásicos de Células Grandes (LACG)

- **LACG ALK-positivo:** Principalmente en jóvenes, mejor pronóstico
- **LACG ALK-negativo:** Adultos mayores, subclasificación molecular:
  - Con reordenamiento DUSP22 (30%): pronóstico favorable
  - Con reordenamiento TP63 (8%): pronóstico muy desfavorable
  - Triple-negativo (60%): pronóstico intermedio

- LACG asociado a implante mamario: Entidad específica con manejo quirúrgico

#### 2.2. Linfomas Nodales de Células T con Fenotipo TFH (T Follicular Helper)

- **Linfoma T angioinmunoblástico (AITL)**
- **Linfoma T folicular con fenotipo TFH**
- **Linfoma T periférico con fenotipo TFH, NOS**

Comparten alteraciones moleculares comunes (TET2, DNMT3A, RHOA G17V, IDH2 R172) y pueden tener respuesta similar a terapias epigenéticas.

#### 2.3. Linfoma T Periférico No Especificado (PTCL-NOS)

Grupo heterogéneo con subclasificación molecular emergente:

- **Subtipo GATA3-positivo:** Peor pronóstico, mayor agresividad
- **Subtipo TBX21-positivo:** Pronóstico relativamente mejor
- **Subtipo citotóxico:** Asociado a inmunodeficiencia

#### 2.4. Linfomas Intestinales Agresivos

- **Linfoma T asociado a enteropatía (EATL):** Relacionado con enfermedad celíaca
- **Linfoma T intestinal monomórfico epiteliotrópico (MEITL):** Independiente de celiaquía

#### 2.5. Linfoma NK/T Extraganglionar Tipo Nasal

Asociado invariablemente al virus Epstein-Barr, con presentación típica en tracto aerodigestivo superior.

#### 2.6. Linfoma T Hepatoesplénico (HSTCL)

Entidad rara con infiltración sinusoidal característica del hígado, bazo y médula ósea.

### 3. DIAGNÓSTICO, PATOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

#### 3.1. Principios Diagnósticos

La identificación precisa de los PTCL requiere integración de múltiples elementos:

**Criterios histológicos:** Morfología celular atípica, alteraciones arquitecturales del tejido, características del microambiente

**Inmunofenotipo aberrante:** Pérdida frecuente de marcadores pan-T (CD2, CD3 superficie, CD5, CD7), expresión de marcadores específicos según entidad

**Alteraciones genéticas:** Mutaciones patogénicas, reordenamientos cromosómicos, clonalidad de TCR

### 3.2. Técnicas Diagnósticas Recomendadas

**Biopsia quirúrgica:** Preferible escisional o incisional cuando sea posible, proporcionando tejido suficiente para estudios complementarios.

**Inmunohistoquímica extensa:** Panel amplio incluyendo CD30 (obligatorio), marcadores TFH, citotóxicos, y específicos según sospecha diagnóstica.

**Citometría de flujo:** Útil en fluidos corporales y caracterización fenotípica detallada.

#### Estudios moleculares:

- FISH para reordenamientos específicos (DUSP22, TP63, ALK)
- Secuenciación dirigida para mutaciones hotspot (RHOA, IDH2)
- NGS panel amplio cuando esté disponible

### 3.3. Biomarcadores con Impacto Terapéutico

**CD30:** Diana terapéutica para brentuximab vedotina, expresión universal en LACG, variable en otros PTCL.

**Mutaciones TET2/DNMT3A:** Predicen respuesta a agentes hipometilantes en linfomas TFH.

**RHOA G17V/IDH2 R172:** Específicos de TFH, potenciales dianas terapéuticas.

**JAK/STAT:** Alteraciones frecuentes, diana para inhibidores específicos.

**EBV:** Obligatorio en NK/T, biomarcador de respuesta y pronóstico.

## 4. SUBTIPOS MÁS IMPORTANTES: TRATAMIENTO Y ENSAYOS CLÍNICOS

### 4.1. LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (LACG)

#### 4.1.1. LACG ALK-positivo

##### Primera línea:

##### Estándar actual: BV-CHP

- Ensayo ECHOLON-2 (Horwitz et al., Lancet 2019)
  - Fase III, doble ciego, n=452 pacientes CD30+
  - BV-CHP vs CHOP estándar
  - Beneficio especial en ALK+: reducción 41% riesgo progresión
  - Resultados 5 años (2022): SLP 51.4% vs 43%, SG 70.1% vs 61%

##### Terapias de intensificación:

##### CHOEP (etopósido + CHOP):

- Análisis retrospectivo DSHNHL: beneficio en ALK+ con IPI $\geq$ 2
- SLP 3 años: 92% vs 49% (CHOEP vs CHOP)

- Recomendado en pacientes jóvenes con factores de riesgo

##### BV-CHEP (Herrera et al., Lancet Haematol 2024):

- Fase II, n=47 pacientes
- RC: 79%, mejor con consolidación auto-TPH
- En evaluación para ensayos fase III

##### Rescate y recaída:

##### Inhibidores de ALK:

- **Crizotinib:** ORR 90%, RC 70%, aprobado FDA
- **Alectinib:** ORR 81%, RC 62%, penetra SNC
- **Brigatinib/Ceritinib:** Resultados similares en desarrollo

##### Retratamiento con BV:

- Factible en recaídas tardías tras BV primera línea
- ORR 59% en análisis ECHOLON-2 actualizado

### 4.1.2. LACG ALK-negativo

#### Primera línea:

- **BV-CHP:** Mismo beneficio que ALK+, estándar actual
- **Auto-TPH consolidación:** Recomendado en primera RC

#### Estratificación molecular:

- **DUSP22+:** Pronóstico favorable, posible de-intensificación
- **TP63+:** Muy mal pronóstico, candidatos a alo-TPH precoz
- **Triple-negativo:** Manejo estándar con BV-CHP

#### Rescate:

- **Brentuximab vedotina:** ORR 74% en ALK-negativo
- **Quimioterapia intensiva:** ICE, DHAP, GDP
- **Alo-TPH:** Indicado en recaída quimiosensible

### 4.2. LINFOMAS DERIVADOS DE TFH

#### 4.2.1. Terapias dirigidas en primera línea

##### Azacitidina oral + CHOP:

- **Estudio Ruan et al., Blood 2023**
- Fase II, n=21 pacientes (17 TFH)
- **Resultados:**
  - RC global: 76.5%
  - RC en TFH: 86.7%
  - Biomarcador: mutaciones TET2 predicen respuesta
- **Estado:** Datos prometedores, expansión en desarrollo

##### Auto-TPH primera línea:

- **NLG-T-01:** SLP 44%, SG 51% a 5 años
- **Beneficio consistente** en múltiples estudios retrospectivos
- **TRANSCRIPT (NCT05444712):** Ensayo fase III en curso, CHOP +/- auto-TPH

#### 4.2.2. Rescate - Medicina de precisión epigenética

##### Monoterapia con hipometilantes:

- **5-azacitidina (Lemonnier et al., Blood 2018)**

- n=12 AITL r/r
- ORR: 75%, RC: 50%
- Duración mediana: 15 meses

##### Combinaciones epigenéticas:

- **Azacitidina + Romidepsin (Falchi et al., Blood 2021)**

- n=25 PTCL r/r
- ORR global: 61%, RC: 48%
- En TFH: ORR 80%, RC 67%

##### ORACLE Trial:

- Azacitidina oral vs physician's choice
- Fase III en TFH r/r
- No superior en SLP primario, pero mejor SG y tolerancia

#### 4.2.3. Otros agentes dirigidos

##### Inmunomoduladores:

- **Lenalidomida:** Especialmente activa en AITL (ORR 31%)
- **Ciclosporina A:** ORR 38% en AITL r/r

##### Inhibidores de señalización:

- **Duvelisib (PI3K $\gamma$ / $\delta$ ):** ORR 50%, medicamento huérfano EMA

#### 4.3. PTCL NO ESPECIFICADO (PTCL-NOS)

##### 4.3.1. Primera línea

##### Manejo actual:

- **CHOP o CHOEP:** Resultados subóptimos (SG 32% a 5 años)
- **Sin terapias dirigidas aprobadas**

##### Estratificación molecular emergente:

- **Subgrupo GATA3+:** Peor pronóstico, necesidad intensificación
- **Subgrupo TBX21+:** Pronóstico relativamente mejor
- **Desarrollo de ensayos estratificados** por perfil molecular

##### 4.3.2. Rescate

##### Agentes con aprobación FDA:

##### Pralatrexate (PROPEL Study):

- ORR: 29%, RC: 11%
- Mejor en PTCL-NOS (32%) vs AITL (8%)
- Duración respuesta: 10.1 meses

##### Romidepsin:

- ORR: 25%, RC: 15%
- Duración en RC: 20 meses mediana

- Aprobado FDA, no EMA

##### Belinostat (BELIEF Study):

- ORR: 25.8%, RC: 10.8%
- Mejor en AITL (ORR 45.5%, RC 18.2%)

##### Agentes investigacionales:

- **Duvelisib:** ORR 50%, perfil toxicidad aceptable
- **Bendamustina:** ORR 50%, respuestas cortas
- **Gemcitabina monoterapia:** ORR 55%

#### 4.4. LINFOMA NK/T EXTRAGANGLIONAR

##### 4.4.1. Primera línea - Revolución terapéutica

##### Estadios localizados:

##### P-GEMOX + Radioterapia:

- Serie china n=202 pacientes
- ORR: 96%, RC: 83%
- SG 3 años: 85.2%
- **Ventaja:** Perfil toxicidad favorable

##### Ensayos comparativos estadios avanzados:

##### DDGP vs SMILE (Li et al., Clin Cancer Res 2016):

- **Ensayo aleatorizado n=42**
- **DDGP superior:**
  - ORR: 95% vs 67%
  - RC: 71% vs 29%
  - SLP 1 año: 86% vs 38%
  - SG 2 años: 74% vs 45%
  - Mejor tolerancia

##### Inmunoterapia de primera línea:

##### Sintilimab + P-GEMOX (SPIRIT Trial - Tian et al., Lancet Haematol 2024):

- **Ensayo fase II multicéntrico**
- n=24 pacientes avanzados
- **Resultados excepcionales:**
  - ORR: 100%, RC: 87.5%
  - SG/SLP 1 año: 100%/95%
- **Significado:** Posible nuevo estándar, validación internacional pendiente

##### 4.4.2. Rescate

##### Inmunoterapia anti-PD1:

##### Pembrolizumab (Kwong et al., Blood 2017):

- n=7 pacientes r/r post L-asparaginase
- ORR: 100%, RC: 71%
- Respuestas sostenidas

**Nivolumab:**

- Series pequeñas con respuestas universales
- Dosis bajas eficaces

**Esquemas de rescate con L-asparaginasa:**

- **AspaMetDex:** ORR 61%, bien tolerado
- **GELOX:** ORR 40% en r/r
- **GDP + L-asparaginase:** Combinaciones prometedoras

**4.5. LINFOMA T ASOCIADO A ENTEROPATÍA (EATL)****4.5.1. Primera línea****IVE-MTX + Auto-TPH:**

- **Estándar europeo** basado en Sieniawski et al., Blood 2010
- Comparación vs CHOP histórico:
  - SLP 5 años: 52% vs 20%
  - SG 5 años: 60% vs 22%

**BV-CHP en CD30+:**

- **EATL-001 Trial (Sibon et al., Blood 2021)**
- n=18 pacientes
- RC: 64%, consolidación auto-TPH
- SLP/SG 2 años: 63%/68%

**4.5.2. Rescate**

- **Opciones limitadas:** Esquemas intensivos (ICE, DHAP)
- **Alo-TPH** en respuesta parcial/completa

**4.6. LINFOMA T HEPATOESPLÉNICO (HSTCL)****4.6.1. Primera línea****Metanálisis Klebaner (166 pacientes):**

- **CHOP ineficaz vs No-CHOP:**
  - ORR: 52% vs 82% (p=0.006)
  - SG mediana: 18 vs 37 meses

**Esquemas recomendados:**

- **ICE:** Régimen preferido
- **IVAC, DHAP, DHAX:** Alternativas válidas

**Consolidación obligatoria:**

- **Alo-TPH preferido:** Efecto injerto-linfoma
- **Auto-TPH:** Si no candidato a alogénico

**4.6.2. Rescate**

- **Purinas + alemtuzumab:** Si CD52+

- **Ensayos con JAK inhibidores:** Vía frecuentemente alterada

**4.7. LINFOMA INTESTINAL MONOMÓRFICO EPITELIOTRÓPICO (MEITL)****4.7.1. Características específicas**

- **Fenotipo citotóxico:** CD8+/CD56+
- **Mutaciones JAK/STAT:** Diana terapéutica potencial
- **Independiente de celiacía**

**4.7.2. Tratamiento****Primera línea:**

- **Esquemas intensivos preferidos:** ICE, IVAC, DHAP
- **CHOEP:** Alternativa en algunos casos
- **Auto/Alo-TPH:** Según respuesta

**Rescate:**

- **Similar a HSTCL:** Purinas, alemtuzumab si CD52+

**5. TERAPIAS DIRIGIDAS EMERGENTES Y ENSAYOS EN DESARROLLO****5.1. Inmunoterapia de Nueva Generación****5.1.1. CAR-T en Linfomas T****Desafíos únicos:**

- **Contaminación del producto:** Células T normales mezcladas con malignas
- **Fratricidio:** CAR-T atacando células T normales
- **Inmunodepresión severa:** Depleción células T residuales

**Soluciones en desarrollo:****CTX130 (Anti-CD70 CAR-T alogénico):**

- **COBALT-LYM Trial**
- n=15 pacientes r/r
- ORR: 71%, RC: 29%
- **Ventajas:** Sin contaminación, producto comercial

**Anti-CD30 CAR-T:**

- Resultados preliminares: ORR 66%
- Desarrollo continuado en LACG

**Anti-CD5 CAR-T:**

- Fase I: ORR 44% (4/9 evaluables)

**5.1.2. Anticuerpos Biespecíficos**

- **Anti-CD3/CD30:** Desarrollo preclínico
- **Anti-CD3/CD7:** Ensayos temprana fase

## 5.2. Inhibidores Epigenéticos de Nueva Generación

### 5.2.1. Combinaciones Epigenéticas

#### Tazemetostat + Azacitidina:

- **Inhibidor EZH2 + hipometilante**
- Ensayos fase I/II en TFH

#### Entinostat + CC-486:

- **HDAC + hipometilante oral**
- Mejor tolerancia vs IV

### 5.2.2. Biomarcadores Predictivos

- **Perfil mutacional TET2/DNMT3A:** Predictor respuesta hipometilantes
- **Carga mutacional epigenética:** Selección pacientes

## 5.3. Inhibidores de Vías de Señalización

### 5.3.1. JAK/STAT Inhibidores

#### Ruxolitinib:

- ORR 38% en PTCL r/r mixtos
- Especialmente efectivo en casos JAK mutados

#### Tofacitinib:

- Estudios preclínicos prometedores
- Ensayos fase I planificados

### 5.3.2. PI3K Inhibidores

#### Duvelisib (PI3K $\gamma/\delta$ ):

- **PRIMO Trial:** ORR 50%, RC 32%
- Medicamento huérfano EMA 2022
- Desarrollo continuado en combinaciones

#### Copanlisib:

- Ensayos en combinación con quimioterapia

## 5.4. Estrategias Combinatorias Innovadoras

### 5.4.1. Triples Terapias

- **Azacitidina + Romidepsin + anti-PD1**
- **BV + lenalidomida + checkpoint inhibitors**
- **L-asparaginase + anti-PD1 + RT (específico NK/T)**

### 5.4.2. Secuencias Terapéuticas Dirigidas

- **Inducción molecular** → consolidación celular
- **Mantenimiento con inhibidores orales**

## 6. BIOMARCADORES Y MEDICINA DE PRECISIÓN

### 6.1. Monitorización Molecular

#### EBV-DNA cuantitativo (NK/T):

- **Obligatorio** en todos los ensayos
- **Endpoint** de respuesta molecular
- **Predictor** de recaída precoz

#### Mutaciones circulantes:

- **ctDNA en TFH:** Desarrollo tecnológico en curso
- **JAK/STAT monitoring:** Investigacional en PTCL-NOS

### 6.2. Algoritmos de Tratamiento Personalizado

#### 6.2.1. Estratificación por Riesgo Molecular

##### Bajo riesgo:

- ALK+, DUSP22+ → CHOP/CHOEP suficiente

##### Riesgo intermedio:

- TFH, PTCL-NOS → Terapias dirigidas + auto-TPH

##### Alto riesgo:

- TP63+, HSTCL, refractarios → Intensificación + alo-TPH

## 7. PERSPECTIVAS FUTURAS Y CONCLUSIONES

El panorama terapéutico de los linfomas T agresivos está experimentando una transformación fundamental, evolucionando desde enfoques empíricos basados en quimioterapia hacia estrategias de medicina de precisión molecular.

### 7.1. Desarrollos Inmediatos (2024-2025)

- **Resultados TRANSCRIPT:** Definirá papel auto-TPH primera línea
- **Validación internacional sintilimab + quimioterapia** en NK/T
- **Aprobación azacitidina** en TFH primera línea
- **CAR-T alogénicos** entrando en fase II/III

### 7.2. Medicina de Precisión

El futuro inmediato incluirá:

- **NGS obligatorio** en todos los ensayos nuevos
- **Estratificación por biomarcadores** como estándar
- **Terapias combinadas dirigidas** reemplazando gradualmente quimioterapia convencional

### 7.3. Limitaciones Actuales

- **Rareza de entidades:** Ensayos pequeños, acumulación lenta
- **Heterogeneidad molecular:** Necesidad subgrupos específicos
- **Acceso desigual:** Diferencias regulatorias EMA vs FDA
- **Coste-efectividad:** Terapias dirigidas vs quimioterapia

#### 7.4. Recomendaciones Clínicas Actuales

1. **Priorizar ensayos clínicos** siempre que sea posible
2. **Caracterización molecular completa** en diagnóstico
3. **Equipos multidisciplinares** con experiencia en PTCL
4. **Alo-TPH precoz** en recaídas altas riesgo
5. **Monitorización biomarcadores** durante tratamiento

El éxito futuro en linfomas T agresivos dependerá de la colaboración internacional para superar barreras de rareza, desarrollo de biomarcadores predictivos robustos, y implementación de plataformas de ensayos adaptativos que permitan evaluación rápida de múltiples combinaciones terapéuticas dirigidas.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.
3. Guía práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de los linfomas T/NK. GELTAMO 2024.
4. D'Amore F, Federico M, de Leval L, et al. Peripheral T- and natural killer-cell lymphomas: ESMO-EHA Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2025;36(6):626-644.
5. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECH-ELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10168):229-240.
6. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2022;33(3):288-298.
7. Herrera AF, Zain J, Savage KJ, et al. Brentuximab vedotin plus cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, and prednisone followed by brentuximab vedotin consolidation in CD30-positive peripheral T-cell lymphomas: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2024;11(9):e671-e681.
8. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010;116(18):3418-3425.
9. Ruan J, Moskowitz A, Mehta-Shah N, et al. Multicenter phase 2 study of oral azacitidine (CC-486) plus CHOP as initial treatment for PTCL. *Blood*. 2023;141(18):2194-2205.
10. Bachy E, Camus V, Thieblemont C, et al. Romidepsin plus CHOP versus CHOP in patients with previously untreated peripheral T-cell lymphoma: results of the Ro-CHOP phase III study (Conducted by LYSA). *J Clin Oncol*. 2022;40(3):242-251.
11. d'Amore F, Relander T, Lauritzen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012;30(25):3093-3099.
12. García-Sancho AM, Bellei M, López-Parra M, et al. Autologous stem-cell transplantation as consolidation of first-line chemotherapy in patients with peripheral T-cell lymphoma: a multicenter GELTAMO/FIL study. *Hematologica*. 2022;107(11):2675-2684.
13. Schmitz N, Truemper L, Bouabdallah K, et al. A randomized phase 3 trial of autologous vs allogeneic transplantation as part of first-line therapy in poor-risk peripheral T-NHL. *Blood*. 2021;137(19):2646-2656.
14. Tian XP, Cai J, Xia Y, et al. First-line sintilimab with pegaspargase, gemcitabine, and oxaliplatin in advanced extranodal natural killer/T cell lymphoma (SPIRIT): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2024;11(5):e336-e344.
15. Li X, Cui Y, Sun Z, et al. DDGP versus SMILE in newly diagnosed advanced natural killer/T-cell lymphoma: a randomized controlled, multicenter, open-label study in China. *Clin Cancer Res*. 2016;22(21):5223-5228.
16. Kwong YL, Chan TSY, Tan D, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. *Blood*. 2017;129(17):2437-2442.
17. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2017;130(25):2709-2717.
18. Bossi E, Aroldi A, Brioschi FA, et al. Phase two study of crizotinib in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive anaplastic large cell lymphoma relapsed/refractory to chemotherapy. *Am J Hematol*. 2020;95(12):E319-E321.
19. Fukano R, Mori T, Sekimizu M, et al. Alectinib for relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: an open-label phase II trial. *Cancer Sci*. 2020;111(12):4540-4547.
20. Lemonnier F, Dupuis J, Sujobert P, et al. Treatment with 5-azacytidine induces a sustained response in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(21):2305-2309.
21. Dupuis J, Bachy E, Morschhauser F, et al. Oral azacitidine compared with standard therapy in patients with relapsed or refractory follicular helper T-cell lymphoma (ORACLE): an open-label randomised, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2024;11(6):e406-e414.
22. Falchi L, Ma H, Klein S, et al. Combined oral 5-azacytidine and romidepsin are highly effective in patients with PTCL: a multicenter phase 2 study. *Blood*. 2021;137(16):2161-2170.
23. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1182-1189.
24. Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(6):631-636.
25. O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, et al. Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19) study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2492-2499.
26. Horwitz SM, Koch R, Porcu P, et al. Activity of the PI3K- $\delta$ , $\gamma$  inhibitor duvelisib in a phase 1 trial and preclinical models of T-cell lymphoma. *Blood*. 2018;131(8):888-898.
27. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):104-110.
28. Klebaner D, Koura D, Tzachanis D, et al. Intensive induction therapy compared with CHOP for hepatosplenic T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(7):431-437.
29. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2010;115(18):3664-3670.
30. Sibon D, Khater S, Bruneau J, et al. The Eatl-001 trial: results of a phase 2 study of brentuximab vedotin and CHP followed by consolidation with high-dose therapy - autologous stem-cell transplantation (HDT-ASCT) in the frontline treatment of patients with enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood*. 2021;138(suppl 1):136.
31. Mamez AC, Dupont A, Blaise D, et al. Allogeneic stem cell transplantation for peripheral T cell lymphomas: a retrospective study in 285 patients from the Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):56.

32. Savage KJ, Horwitz SM, Advani R, et al. Role of stem cell transplant in CD30+ PTCL following frontline brentuximab vedotin plus CHP or CHOP in ECHELON-2. *Blood Adv.* 2022;6(19):5550-5555.
33. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood.* 2014;124(9):1473-1480.
34. Crescenzo R, Abate F, Lasorsa E, et al. Convergent mutations and kinase fusions lead to oncogenic STAT3 activation in anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Cell.* 2015;27(4):516-532.
35. Heavican TB, Bouska A, Yu J, et al. Genetic drivers of oncogenic pathways in molecular subgroups of peripheral T-cell lymphoma. *Blood.* 2019;133(15):1664-1676.
36. Vose J, Armitage J, Weisenburger D; International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4124-4130.
37. Brink M, Meeuwes FO, van der Poel MWM, et al. Impact of etoposide and ASCT on survival among patients aged <65 years with stage II-IV PTCL: a population-based cohort study. *Blood.* 2022;140(9):1009-1019.

# Abordaje del tratamiento del Linfoma de Células del Manto (LCM), ¿qué impacto tendrá la incorporación de los inhibidores de BTK (iBTK) en primera línea?

Dra. Ana Marín Niebla

Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona

## 1. INTRODUCCIÓN

El linfoma de Células del Manto (LCM) es un subtipo infrecuente de Linfoma no Hodgkin (LNH) B con un pronóstico aún muy desfavorable ya que, a pesar de los grandes avances habidos en las dos últimas décadas, tanto en el conocimiento de su biología como en el desarrollo de mejores estrategias de tratamiento<sup>1</sup>, sigue siendo incurable y es, de hecho, la primera causa de muerte en estos pacientes.

La enfermedad es inicialmente sensible a la quimioterapia en la mayoría de los casos, pero sigue un curso clínico caracterizado por recidivas sucesivas a pesar de una respuesta incluso óptima al tratamiento de primera línea (1L). En una cohorte de 1160 pacientes con LCM de 34 centros españoles del grupo GELTAMO, se observó cómo la supervivencia libre de progresión (SLP) va disminuyendo de forma significativa tras cada línea de rescate<sup>2</sup>, y un comportamiento muy similar se ha reportado también en otras series<sup>3,4</sup>. Otro dato muy relevante en este sentido es que, a pesar de lo invariable de la recidiva en el LCM y de los tiempos progresivamente más cortos entre cada tratamiento, la mayoría de los pacientes no llega a recibir un número elevado de líneas de tratamiento: si bien el 95% de nuestros pacientes recibieron una 1L, menos del 50% recibió la 2L, sólo 20%-25% recibió la 3L y menos del 15% 4 o más líneas de tratamiento, ya que perdemos un tercio de los pacientes (por fallecimiento o pérdida de seguimiento) tras cada línea<sup>2</sup>. Datos muy similares en cuanto al nº de líneas recibidas se reportan también en la cohorte del Grupo Nórdico<sup>4</sup>. Esta observación debe hacernos pensar que, en el LCM, siempre hay que ofrecer a los pacientes la mejor estrategia de tratamiento (la asociada con mayor eficacia y mayor ventaja en supervivencia) lo antes posible, ya que, al contrario de lo que podríamos esperar en otras patologías afines (LLC, linfoma folicular, etc), un gran número de pacientes con LCM no tendrá la oportunidad de recibirlo en un episodio futuro.

## 2. TRATAMIENTO ACTUAL DEL LCM

### 2.1. Manejo al diagnóstico

El manejo actual del LCM al diagnóstico se plantea, en primer lugar, en función de si el paciente tiene, o no, criterios de tratamiento. Los pacientes con enfermedad indolente al debut (LCM indolente) son aproximadamente el 15-20% de los diagnósticos según las series, y en ellos puede hacerse **Observación Activa (OA)**, ya que diferir el inicio del tratamiento hasta que la enfermedad presente signos y/o síntomas de progresión no reduce la mejor SG habitualmente observada en este reducido subgrupo de pacientes con LCM, aunque no hay estudios prospectivos al respecto<sup>5,6</sup>. Cuando observamos signos y/o síntomas de progresión de la enfermedad durante el período de OA, los criterios de tratamiento serán los mismos que en el resto de pacientes con LCM.

En los pacientes con criterios de tratamiento (que suponen el 80-85% de los casos al diagnóstico), la elección del tipo de **tratamiento de 1L** se ha basado clásicamente en la edad y estado clínico del paciente, distinguiendo entre candidatos a tratamiento intensivo o a tratamiento estándar. En **pacientes mayores** y/o cuya situación clínica no hace recomendable un manejo intensivo, se recomienda inmunoterapia (IQT) de intensidad estándar, siendo R-CHOP y R-Bendamustina (RB) los dos regímenes más ampliamente utilizados. Incorporar Rituximab a CHOP en inducción mejoró significativamente la eficacia y calidad de las respuestas alcanzadas<sup>7</sup>, convirtiéndose R-CHOP en el primer estándar en 1L, y años más tarde, R-Bendamustina (RB) demostró no ser inferior en cuanto a SLP<sup>8,9</sup>. En estos pacientes, el tratamiento de Mantenimiento con Rituximab tras la inducción demostró beneficio adicional significativo tanto en SLP como en supervivencia global (SG) y actualmente es un estándar en 1L<sup>10,11</sup>. R-CHOP y RB se han combinado con otros agentes activos en el LCM, mejorando aún más los resultados de eficacia y supervivencia (VR-CAP<sup>12</sup>, R-BAC<sup>13</sup>), aunque a costa de mayor toxicidad, por lo que es fundamental una buena valoración funcional de cada paciente antes de seleccionar el esquema de IQT más adecuado. En **pacientes jóvenes** y con buena situación funcional y clínica, la consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) tras la inducción ha sido la estrategia central en 1L en los últimos 20 años, ya que demostró beneficio significativo en SLP y SG en los pacientes candidatos<sup>14</sup>. Este beneficio en supervivencia del TAPH es aún más significativo cuanto mejor sea la respuesta alcanzada tras la inducción, por lo que, en este grupo de pacientes candidatos a TAPH, la recomendación universal es usar esquemas de quimioterapia con citarabina a dosis altas (más eficaces y también más intensivos) y Rituximab, siendo los esquemas alternantes como R-CHOP/R-DHAP (o R-DAOX)<sup>15</sup>, R-maxiCHOP/R-AC<sup>16</sup> y R-HyperCVAD/R-MA<sup>17</sup> los más utilizados. Tal como ocurrió en los pacientes mayores, el MR también demostró ventaja adicional en supervivencia en los pacientes jóvenes tras la consolidación con TAPH<sup>18</sup>, por lo que también se considera una estrategia estándar en 1L.

### 2.2. Manejo de la enfermedad en recaída o refractariedad

En **recaída o refractariedad (RR)** tras el tratamiento de 1L, los inhibidores de BTK (iBTK) covalentes cambiaron por completo el paradigma de rescate en el LCM hace ya más de 10 años, desplazando casi por completo a la IQT de rescate clásica (RB, R-GEMOX, entre otros esquemas) en segunda línea (2L) así como a los agentes dirigidos aprobados en el LCM RR antes de los iBTK: bortezomib, temsirolimus y lenalidomida<sup>19,2</sup>, aunque éstos sólo se habían utilizado de forma discreta (entre otros motivos, porque en Europa sólo estaba disponible temsirolimus, el menos activo de todos). Ibrutinib fue el primero de los iBTK y el único disponible en Europa hasta el año 2025 y, con 10 años de

seguimiento en el "Pooled Analysis"<sup>20</sup>, demostró ventaja significativa en SLP, calidad y duración de las respuestas y en SG cuando se usa precozmente en RR, por lo que se convirtió en el estándar en 2L. Acalabrutinib y zanubrutinib son iBTK covalentes de segunda generación, con mejor perfil de seguridad, especialmente en cuanto a los efectos cardiovasculares asociados a los iBTK, pero sólo están disponibles en la FDA desde su lanzamiento.

En los **pacientes que recaen tras iBTK**, brexucel y lisocel son los dos constructos CAR-T aprobados en el LCM en RR, que demuestran la gran eficacia de la inmunoterapia en esta enfermedad, duplicando (en el caso de lisocel<sup>21</sup>) e incluso cuadruplicando (brexucel<sup>22</sup>) las tasas de SG observadas hasta entonces con los esquemas de rescate clásicos (con los que no se superaban los 11-12 meses en el estudio SCHOLAR-2<sup>23</sup>) y pirtobrutinib, el primer iBTK no covalente aprobado en el LCM RR, también ha demostrado eficacia en pacientes que fracasan a iBTK covalentes, consiguiendo 2 años de SG mediana en estos casos (dos veces la alcanzada con los rescates "clásicos"), y con un magnífico perfil de seguridad<sup>24</sup>. Pirtobrutinib es aún más eficaz cuando no hubo progresión o resistencia al iBTK covalente previo (por ejemplo, en casos de intolerancia) y actualmente se está comparando frente a los iBTK covalentes en pacientes con LCM RR que no han recibido iBTK previo. Por último, el trasplante alogénico (Alo-TPH) es una estrategia de inmunoterapia clásica que sigue teniendo papel en el LCM RR, ya que revierte el impacto pronóstico negativo de factores de riesgo en el LCM como las alteraciones de p53 o la recaída precoz, aunque la importante morbi-mortalidad asociada al procedimiento<sup>25</sup> ha hecho que, en el algoritmo actual del LCM, quede sólo para pacientes muy seleccionados, siempre tras las estrategias anteriores y/o cuando éstas han fracasado o no están accesibles.

A pesar de estos avances, sigue habiendo **necesidades no cubiertas en el momento actual**, como son los casos de alto riesgo biológico (alteraciones de TP53, morfología blastoide, alta tasa proliferativa, etc)<sup>26</sup> y clínico, como los pacientes que, con o sin presencia de factores de alto riesgo biológico, no responden a los tratamientos actuales de 1L o progresan precozmente tras ellos (en menos de 24 meses tras el diagnóstico)<sup>27</sup>. Por este motivo, la **participación de los pacientes con LCM en ensayos clínicos** es crucial, especialmente para estos casos de alto riesgo.

### 3. CAMBIO DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL LCM

#### 3.1. Incorporación de los iBTK al tratamiento de 1L

En el año 2025 se aprobaron los dos primeros iBTK ensayados en combinación con esquemas de IQT de 1L: ibrutinib en el esquema TRIANGLE y acalabrutinib en el esquema ECHO. Estos dos esquemas con iBTK en 1L han supuesto un verdadero cambio en la práctica clínica, especialmente el TRIANGLE, y podemos hablar de una nueva "era de los iBTK en 1L" en el LCM.

El **TRIANGLE** es un estudio académico fase III aleatorizado del *European Mantle Cell Lymphoma Network* (EuMCLN)<sup>28</sup> que comparó prospectivamente, en 870 pacientes jóvenes, el esquema actual estándar: R-CHOP/R-DHAP + TAPH (con y sin MR) (rama A) con 2 ramas que

incluyeron ibrutinib combinado con los ciclos R-CHOP en inducción y durante 2 años como Mantenimiento (además, en los países del EuMCLN donde el MR estaba disponible en la práctica clínica, se añadió al ibrutinib en la fase de mantenimiento). Lo más relevante del diseño del TRIANGLE fue también lo más arriesgado, y es que, mientras que en la 1ª rama experimental (rama A+I) se mantuvo el TAPH de consolidación, éste se eliminó de la 2ª (rama I), cuestionándose, por primera vez en 20 años, la estrategia central del manejo en 1L de los pacientes jóvenes. Con un seguimiento mediano de 55 meses cuando el estudio se actualizó en el congreso ASH de 2024, las dos ramas con ibrutinib confirmaron su significativa superioridad frente a la rama estándar sin ibrutinib, tanto en eficacia como en supervivencia libre de fracaso (SLF) y la SG alcanzaba también diferencia significativa a favor de las dos ramas con ibrutinib. Esta superioridad se mantenía también en el análisis por subgrupos de riesgo, demostrando que añadir ibrutinib en 1L benefició a todos los pacientes, pero con una diferencia incuestionable en los casos con factores de alto riesgo, cuya SLF en la rama sin ibrutinib caía de forma dramática. En el momento actual, el estudio TRIANGLE ha permitido la aprobación del uso de ibrutinib en 1ª línea en Europa y en Brasil, siendo la rama I (sin TAPH) la elección, por su equilibrio óptimo entre eficacia y seguridad frente a las otras dos.

En pacientes mayores, el estudio **ECHO** demostró que la incorporación de acalabrutinib en 1L prolonga la SLP<sup>29</sup>. El ECHO es un ensayo prospectivo en fase III que se llevó a cabo en 195 centros de todo el mundo, que aleatorizó a 598 pacientes  $\geq 65$  años, de nuevo diagnóstico y no candidatos a TAPH, a recibir 6 ciclos de RB seguido de 2 años de MR, con acalabrutinib desde el día 1 hasta progresión en la rama experimental y con placebo en la rama control. En la rama de acalabrutinib, no sólo se observó una mejor calidad de la respuesta a la inducción, con ventaja del 13% frente al placebo (RC 66.5% vs 53.5%) sino que se alcanzó con diferencia significativa el objetivo principal del estudio: la SLP, con una ventaja inicial del 27% frente a la rama placebo (HR=0.73, p=0.016) a los 49.8 meses de seguimiento, que aumentó hasta el 32% (HR= 0.68, p=0.002) con mayor seguimiento (60.8 m en la actualización en ASH 2025). La SG fue mayor en la rama con acalabrutinib, pero la diferencia no alcanzó significación estadística, en parte porque la mayoría de los pacientes que recayeron de la rama control recibieron acalabrutinib en 2L. A pesar de ello, los pacientes que recibieron acalabrutinib en 1L necesitaron con menos frecuencia nuevas líneas de rescate (3L, 4L) que los tratados con placebo (aunque éstos recibieran acalabrutinib en rescate) y significativamente menor incidencia de recaídas precoces tras la 1L (POD24), con lo que podemos inferir que proporcionar al paciente el mejor tratamiento en 1L tendrá también un impacto favorable en la evolución de la enfermedad en líneas posteriores y cómo, en el LCM, no debemos diferir el uso de un agente más activo a un momento posterior de la enfermedad. Con respecto a la toxicidad, el favorable perfil de acalabrutinib como iBTK permitió que su adición al esquema RB no supusiera un incremento significativo de la toxicidad del esquema combinado. En el año 2025 se aprobó por la FDA y la EMA el uso de acalabrutinib en 1L, combinado con RB + MR en pacientes con LCM no candidatos a TAPH y, en la EMA, también su uso en monoterapia en RR.

Como demuestran el TRIANGLE y el ECHO, el uso de iBTK vuelve a revolucionar el tratamiento del LCM, esta vez en 1L como ya ocurrió en RR

hace 10 años, cuando su uso en monoterapia desplazó por completo a la IQT de rescate<sup>2,19,20</sup>. De nuevo, además de incrementar significativamente la eficacia y el pronóstico a largo plazo de los pacientes con LCM, ha permitido reducir la toxicidad del tratamiento. El abandono del TAPH en los pacientes jóvenes (al cabo de 20 años como eje central de su manejo en 1L) supone un enorme cambio en el paradigma de 1L hacia un tratamiento de inducción con menos quimioterapia y ya hay **combinaciones sinérgicas libres de quimioterapia** que podrían ser igual de eficaces o incluso más que la IQT clásica y, algunas de ellas, incluso la solución a las necesidades actualmente no cubiertas en esta enfermedad.

Los estudios ENRICH y ALTAMIRA son ejemplo de estas nuevas combinaciones sin quimioterapia y evaluaron la combinación de rituximab con un iBTK covalente en 1L en pacientes mayores de 60 años no candidatos a TAPH. El **ENRICH**<sup>30</sup> es un estudio académico en fase III en el que se aleatorizó a 397 pacientes del Reino Unido y los países del *Nordic Lymphoma Group* (NLG) a recibir R-ibrutinib (IR) hasta la progresión en la rama de estudio, frente a R-CHOP o RB seguidos de MR durante 2 años en la rama control, demostrando ventaja significativa en SLP para los pacientes tratados con IR (HR= 0.69 p=0.003), SLP mediana 65.3 vs 42.4 meses, respectivamente). Si bien esta ventaja en SLP fue claramente superior frente a R-CHOP (que, en este estudio tiene resultados muy inferiores a otros estudios previos con este esquema), la ventaja frente a RB no fue estadísticamente significativa, pero a cambio, los pacientes tratados con IR reportaron mejoría de su calidad de vida antes que los tratados con IQT, presentaron menos toxicidad hematológica de grado 3-4 y sólo 6.6% de fibrilación auricular grado 3-4 (0.5% con IQT). El **ALTAMIRA**<sup>31</sup> es un estudio académico en fase II del NLG que evaluó Acalabrutinib con Rituximab (AR) en 81 pacientes desde 60 años no candidatos a TAPH, hasta progresión en pacientes de alto riesgo (blastoides y TP53 mutado) y durante sólo 12 meses en pacientes de bajo riesgo (LCM clásico sin mutaciones de TP53) que alcanzasen enfermedad molecular indetectable (EMR-i). Al no haber brazo control, se tomó como referencia una población de 234 pacientes reales del Registro COMPLETE sueco que se habían tratado en 1L con RB y R-MaxiCHOP/R-AC + TAPH (dos de los esquemas clásicos de 1L más eficaces actualmente), resultando superior la SLP de AR frente a los controles con IQT (SLP estimada a 24 meses 75% para IR, medianas de 2.7 años para RB y 5.1 años para R-maxi-CHOP+TAPH). Tanto en el ENRICH como en el ALTAMIRA se observó que el **mayor beneficio de IR y AR** se observaba en los **pacientes sin factores de riesgo biológico** (morfología blastoide, alteraciones de TP53/p53, Ki67>30%), por lo que serían estrategias disponibles para este grupo de pacientes cuando ambos iBTK estén disponibles en 1L, permitiendo así reducir la toxicidad asociada a la IQT en pacientes sin factores de alto riesgo.

Pero los mejores resultados se están observando con los "tripletes", y con ellos hay actualmente en marcha numerosos estudios. La mayoría incluyen un iBTK covalente, el inhibidor de BCL2 venetoclax y un anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab o obinutuzumab, como en los estudios OASIS II, con ibrutinib (*Le Gouill S, ASH 2024*), TRAVERSE (*Hawkes E, ASH 2025*) o MAVO (*Kim A, ASH 2025*), con acalabrutinib y BOVEN con zanubrutinib<sup>32</sup>, en los que vemos tasas de respuestas clínicas globales y completas, así como cifras de SLP y SG, comparables e incluso superiores a las que se alcanzan con los esquemas de IQT de

1L actuales. En todos ellos, además, la evaluación de EMR demuestra respuestas significativamente más profundas a nivel molecular, un perfil de seguridad muy favorable y, muy importante, todos muestran una gran actividad en pacientes con TP53 mutado y otros factores biológicos de alto riesgo, por lo que podrían suponer una solución a estos pacientes que actualmente son la mayor necesidad no cubierta. Además, todos están incluyendo también pacientes jóvenes candidatos a tratamiento intensivo, lo que nos hace vislumbrar un posible manejo sin quimioterapia también en este grupo de pacientes, en los que ya, afortunadamente, no necesitamos el TAPH, pero aún siguen recibiendo en el momento actual la IQT de mayor intensidad en 1L.

Otros estudios de combinaciones sinérgicas muy prometedoras, que también podrían ser una solución a los casos de mayor riesgo, son las que incluyen estrategias de inmunoterapia, como los estudios **GLOVE** (*Phyllips T, ASH 2025*), con glofitamab (Ac biespecífico anti-CD3/CD20), venetoclax y lenalidomida en pacientes con LCM blastoide, Ki67 >30%-50%, MIPI de alto riesgo y/o TP53 mutado, o el estudio **WIN-DOWS-3** (*Jain P, ASH 2025*), un estudio piloto en 20 pacientes de nuevo diagnóstico y con perfil de alto riesgo, donde se combina brexucel con acalabrutinib y rituximab.

### 3.2. Cambio de práctica clínica en recaída o refractariedad

Las combinaciones sinérgicas también han demostrado gran actividad en el LCM en RR y podrían mejorar la incuestionable actividad que aportaron los iBTK hace una década. El **SYMPATICO** es un ensayo fase III aleatorizado que comparó prospectivamente la combinación de ibrutinib y venetoclax frente a ibrutinib con placebo en 267 pacientes con LCM en RR (entre 1-5 líneas previas, 38% MIPI-AR, 13% blastoides, 29% TP53m)<sup>33</sup>. Los pacientes que recibieron la combinación presentaron mayor tasa de RG (82% vs 74%) con significativamente mayor calidad de las respuestas (RC 54% vs 32%, RR 1.66, p=0.004) y consiguieron el objetivo del estudio: una mayor SLP mediana, con ventaja del 35%, frente al grupo con placebo (31.9 vs 22.1 meses). Esta ventaja en SLP se observó en todos los subgrupos de riesgo analizados, muy especialmente en los pacientes con TP53 mutado [HR=0.57 (3.33-0.97)]. Desafortunadamente, venetoclax no está aprobado para LCM en Europa, pero es muy probable que podamos disponer en el futuro de una combinación equivalente con sonrotoclax (un nuevo iBCL2) y zanubrutinib, cuando tengamos resultados del estudio **CELESTIAL-RR-MCL**, un estudio en fase III actualmente en curso, que está evaluando esta combinación frente a zanubrutinib-placebo en 300 pacientes con LCM en RR que no hayan recibido iBTK previamente (*Dreyling M, ICML 2025*), ya que los resultados del fase I/II previo han demostrado la potente sinergia entre ambos agentes, con resultados de eficacia, supervivencia y seguridad muy coherentes con lo que habíamos visto ya en el SYMPATICO.

En RR también se ha demostrado la sinergia entre estrategias de inmunoterapia y otros agentes, y en estudios con diseño de tratamiento limitado en el tiempo (un factor muy importante a la hora de diseñar nuevos estudios que incluyan iBTK) ejemplos de ello son el estudio **TARMAC**<sup>34</sup>, que demostró la gran eficacia de la combinación de tisacel con ibrutinib en 20 pacientes con LCM en RR tras al menos 1 línea previa, demostrando que los iBTK potencian la actividad de los

constructos CAR-T y, en el caso de tisacel, también con un perfil de seguridad muy favorable. Otro estudio que demuestra la sinergia entre agentes inmunoterápicos es la combinación entre **polatuzumab** (AcMo anti-CD79b) y **mosunetuzumab** (Ac biespecífico anti-CD3/CD20) en un estudio fase I/II en 42 pacientes en RR con importante presencia de factores de alto riesgo (*Budde E, ICML 2025*). Además de las espectaculares tasas de RG y RC de este doblete en la cohorte global (88%/79%), llama la atención la gran eficacia en subgrupos de tan alto riesgo como TP53m, en el que todos los pacientes alcanzaron respuesta (RG 100%) y hasta en el 92% de ellos, esta respuesta fue completa. En ambos estudios, además, la incidencia de CRS (y ICANS en el TARMAC) fue muy reducida, lo que demuestra que la sinergia beneficia también en términos de seguridad.

Además de estos, otros muchos estudios están investigando combinaciones sinérgicas con éstos y otros agentes activos en el LCM, cuyos resultados permitirán consolidar lo que ya parece un futuro mucho más prometedor en el LCM, tanto en pacientes de nuevo diagnóstico como en RR. Actualmente tenemos en marcha en **España** dos importantes **ensayos clínicos** académicos del EuMCLN (a través del grupo GELTAMO): el **CARMAN**, donde se evalúa la combinación de ibrutinib-rituximab con brexucel en pacientes con LCM de nuevo diagnóstico y factores de alto riesgo (MIPic de alto riesgo y/o alteraciones de p53), el **PLATO**, con la combinación de glofitamab y pirtobrutinib, actualmente en pacientes con LCM en RR naive para iBTK, pero se abrirá una cohorte para pacientes con LCM de nuevo diagnóstico con factores de alto riesgo. Otro estudio muy relevante, actualmente reclutando en 20 centros de España es el ensayo fase II **SOUND**, en el que se combina acalabrutinib con 6 ciclos de R-CHOP seguido de RM durante 2 años en pacientes con LCM y el mismo perfil que los incluidos en el ECHO: nuevo diagnóstico, desde 65 años de edad y no candidatos a TAPH.

#### 4. ¿QUÉ IMPACTO TENDRÁ LA INCORPORACIÓN DE LOS IBTK EN PRIMERA LÍNEA EN LA SECUENCIACIÓN DE LAS OPCIONES DE RESCATE?

Si bien el principal impacto de la incorporación de los iBTK a los tratamientos de 1L será una **mayor eficacia** del tratamiento y una **supervivencia más prolongada** de los pacientes con LCM, hay también consecuencias a nivel práctico cuando esto sea la práctica clínica en todos los centros (actualmente estamos en vías de conseguir el reembolso en España de ibrutinib y acalabrutinib en 1L).

La primera, muy positiva, la veremos en 1L, donde tendremos **más opciones** con distintas características que nos permitirán una mayor individualización del tratamiento de 1L. Con más opciones disponibles, tendremos que empezar a considerar, además de la edad y la situación clínica, otros factores clínicos del paciente (comorbilidades, tratamientos concomitantes), biológicos (status de TP53, Ki67, variante morfológica, ya que no todos tienen el mismo impacto), la dispo-

nibilidad de los distintos agentes, lógicamente, y otros. Un ejemplo cuando tengamos disponibles ibrutinib y acalabrutinib en 1L será la **posibilidad de desescalar intensidad** en pacientes mayores sin factores biológicos de alto riesgo usando esquemas de 1L como IR o AR (ENRICH y ALTAMIRA, respectivamente). La segunda consecuencia se deriva de la primera, y es la necesidad, ahora **imprescindible**, de realizar un **diagnóstico** de la enfermedad completo, **que incluya** en **todos** los casos la presencia o no de **los factores biológicos** arriba mencionados, ya **que los necesitaremos para individualizar la 1L**.

Pero, probablemente, la consecuencia práctica más relevante del uso de iBTK en 1L será la **necesidad de una buena selección del tratamiento de rescate desde la 2L**. Para ello, en cada recidiva, además de los factores biológicos y clínicos, será muy relevante considerar factores como la duración del tratamiento con el iBTK de 1L (ya que en esquemas de duración limitada del iBTK, como TRIANGLE o ALTAMIRA, habría posibilidad de reutilizarlo en líneas posteriores, mientras que en esquemas de duración indefinida como ECHO o ENRICH, donde la recidiva se producirá siempre durante el tratamiento con el iBTK, éste no será ya útil en líneas posteriores), el tiempo transcurrido hasta la recaída/progresión desde el uso en 1L del iBTK (las recaídas que ocurren tiempo después de finalizado el iBTK de la 1L podrán seguramente tratarse con el mismo iBTK -idealmente en combinación con un inhibidor de BCL2-, lo cual sólo será posible en esquemas de 1L con duración limitada del iBTK) y otros factores no médicos: logísticos, económicos, soporte familiar, experiencia del centro tratante en el manejo de las distintas nuevas estrategias de tratamiento, etc.

En este sentido, considerando todos estos factores en 1L y en las sucesivas recidivas, están orientadas las nuevas guías internacionales para el manejo del LCM, como las recientemente publicadas guías ESMO<sup>35</sup>, las elaboradas por el EHA/EuMCL Network<sup>36</sup> o las recomendaciones recogidas en algunas revisiones recientes publicadas con el objetivo de orientar en esta nueva situación<sup>37</sup>.

En conclusión, en estos últimos 20 años hemos presenciado los mayores avances terapéuticos habidos en uno de los subtipos de LNH-B más complejos y el único de ellos en el que el propio linfoma ha sido siempre la causa más frecuente de muerte de los pacientes. Los tratamientos que hoy día aún consideramos el "standar-of-care" ya consiguieron que la SG mediana de estos pacientes pasara de 3-5 años a principios de los años 2000 a más de 10-12 años hoy día. Pero el desarrollo de nuevos agentes no citostáticos en la última década, especialmente los iBTK, que supusieron un auténtico cambio de paradigma en rescate y ahora lo harán en la 1L, o, más recientemente, los nuevos agentes inmunoterápicos como la terapia CAR-T o los Ac biespecíficos, tanto usados individualmente como en las muchas combinaciones actualmente en investigación, están permitiendo que vislumbremos, por fin, un verdadero cambio en el futuro de los pacientes con LCM, en el que esperamos se encuentre la curación de muchos de ellos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Harmanen M, Hujo M, Sund R et al. Survival of patients with mantle cell lymphoma in the rituximab era: Retrospective binational analysis between 2000 and 2020. *Br J Haematol* 2023;201:64-74.
- Marin-Niebla A, Bastos-Oreiro M, Perez AI et al. Evolution of Treatment Patterns and Sequencing in Mantle Cell Lymphoma (MCL) in Spain and Their Impact on Survival. the Geltamo-MCL-2022 Study. Abstract 4403 ASH Meeting 2024.
- Kumar A, Sha F, Toure A et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J* 2019;9(6):50.
- Jerkeman M, Ekberg S, Grimelius I et al. Nationwide assessment of patient trajectories in Mantle Cell Lymphoma: The Swedish MCL Complete Project. *Hemasphere* 2023;7(8):e928.
- Martin P, Chadburn A, Christos P, Weil K, Furman RR, Ruan J, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(8): 1209– 13.
- Abrisqueta P, Scott DW, Slack GW et al. Observation as the initial management strategy in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28(10):2489-95.
- Lenz G, Dreyling M, Hoster E et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol.* 2005 Mar 20;23(9):1984-92.
- Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2013; 381:1203-1210.
- Flinn IW, van der Jagt R, Khal BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or RCHOP/R-CVP in first-line of indolent or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014; 123(19): 2944-2952.
- Kluin-Neemans H, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *NEJM* 2012; 367(6): 520-531.
- Martin P, Cohen JB, Wang M, et al. Treatment Outcomes and Roles of Transplantatin and Maintenance Rituximab in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma: Results From Large Real-World Cohorts. *J Clin Oncol.* 2022 Jun 28;41(3):541–554.
- Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(11): 1449-1458.
- Visco C, Chiapella A, Nassi L, et al. Rituximab, bndamustine and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle-cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol* 2017; Jan;4(1):e15-e23.
- Dreyling M, Lenz G, Hoster E et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood.* 2005 Apr 1;105(7):2677-84.
- Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 2016; 388(10044): 565-75.
- Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *BJH* 2016; 175(3): 410-418.
- Chihara D, Cheah CY, Westin JR, et al. Rituximab plus hyper-CVAD alternating with MTX/Ara-C in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase II study from the MD Anderson Cancer Center. *BJH* 2016; 172: 80-88.
- Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *NEJM* 2017; 377:1250-60.
- Carlo Visco, Alice Di Rocco, Andrea Evangelista, et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia* 2021 Mar;35(3):787-795.
- Dreyling M, Goy A, Hess G, 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.
- Michael Wang, Tanya Siddiqi, Leo I Gordon, et al. Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis of the Mantle Cell Lymphoma Cohort From TRANSCEND NHL 001, a Phase I Multicenter Seamless Design Study. *J Clin Oncol.* 2024 Apr 1;42(10):1146-1157.
- Wang M, Munoz J, Goy A et al. KTE-X19 CAR-T cell therapy in relapsed or refractory Mantle-Cell Lymphoma. *New Engl J Med* 2020; 382:1331-1342.
- Hess G, Dreyling M, Oberic L, et al. Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study. *Br J Haematol.* 2023 Aug;202(4):749-759.
- Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2023 Aug 20;41(24):3988-3997.
- Gutierrez A, Bento L, Novelli S, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma; Insights into Its Potential Role in the Era of New Immunotherapeutic and Targeted Therapies: The GETH/GELTAMO Experience. *Cancers (Basel)* 2022 May 27;14(11):2673.
- Jain P, Dreyling M, Seymour JF and Wang M. High-Risk Mantle Cell Lymphoma: Definition, Current Challenges, and Management. *J Clin Oncol* 2020 Dec 20;38(36):4302-4316.
- Visco C, Tisi MC, Evangelista A et al. Time to progression of mantle cell lymphoma after high-dose cytarabine-based regimens defines patients risk for death. *Br J Haematol* 2019;185(5):940-944.
- Dreyling M, Doorduijn J, Gine E 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;403(10441):2293-2306.
- Wang M, Salek D, Belada D et al. Acabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2025 Jul 10;43(20):2276-2284.
- Lewis DJ, Jerkeman M, Sorrell L, et al. Ibrutinib and rituximab versus immunochemotherapy in patients with previously untreated mantle cell lymphoma (ENRICH): a randomised, open-label, phase 2/3 superiority trial. *Lancet* 2025 Oct 25;406(10514):1953-1968.
- Jerkeman M, Wader KF, Grimelius I et al. Acabrutinib and Rituximab in Elderly Patients with Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma Including a Matched Population-Based External Comparator- the Nordic Lymphoma Group NLG-MCL8 (ALTAMIRA) Phase II Trial. Abstract 747 ASH Meeting 2024.

32. Kumar A, Soumerai J, Abramson JS et al. Zanubrutinib, obinutuzumab, and venetoclax for first-line treatment of mantle cell lymphoma with a TP53 mutation. *Blood* 2025;145(5):497-507.
33. Michael Wang, Wojciech Jurczak, Trneny M, et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (SYMPATICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2025 Feb;26(2):200-213.
34. Minson A, Hamad N, Cheah CY et al. Time-Limited Ibrutinib and Tisagenlecleucel Is Highly Effective in the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including Those with TP53 Mutated and Btki-Refractory Disease: First Report of the Tarmac Study. *Blood* 2022;140 (Supplement 1): 181–183.
35. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2025 Nov;36(11):1263-1284.
36. Jerkeman M, Aurer I, Campo E, et al. EHA-EU MCL Network guidelines for diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. *Hemasphere*. 2025 Oct 22;9(10):e70233.
37. Eyre TA, Cheah C, Sarkozy C, Kumar A and Le Gouill S. Mantle Cell Lymphoma: Optimal Treatment With Bruton Tyrosine Kinase-Targeted Approaches. *J Clin Oncol*. 2025 Jul 10;43(20):2300-2310.

## Convivir con la talasemia: la voz del paciente en la era de las terapias curativas

**D. Secundino Sacristán Velasco**

*Vicepresidente/Representante de ALHETA - Asociación Española de Lucha contra las Hemoglobinopatías y Talasemias*

### 1. INTRODUCCIÓN: LA HEMATOLOGÍA DEL SIGLO XXI NECESITA ESCUCHAR AL PACIENTE

En las últimas décadas, la hematología ha vivido una transformación extraordinaria. La medicina personalizada, la biología molecular, y las terapias avanzadas han cambiado el pronóstico de muchas enfermedades hematológicas que antes eran inexorablemente mortales o altamente incapacitantes.

Sin embargo, este progreso científico solo puede considerarse completo si incorpora de forma real la experiencia del paciente. La vivencia cotidiana de la enfermedad, el impacto social del tratamiento, las barreras de acceso al sistema sanitario y las desigualdades territoriales son elementos que influyen directamente en los resultados clínicos y en la calidad de vida.

Por ello, la presencia de la voz del paciente en foros científicos como esta reunión no es simbólica: es una necesidad para comprender el verdadero alcance de los avances terapéuticos.

### 2. CONVIVIR CON LA TALASEMIA MAYOR: UNA ENFERMEDAD QUE ORGANIZA LA VIDA

La talasemia mayor no es únicamente una patología hematológica. Es una condición vital que estructura la existencia del paciente desde la infancia.

La supervivencia depende de transfusiones periódicas cada pocas semanas. Esto implica visitas hospitalarias recurrentes, controles constantes, dependencia del sistema de hemoterapia y un impacto significativo en la escolarización, el empleo, la vida familiar y la salud emocional.

A ello se suma la necesidad de quelantes de hierro de forma crónica para evitar o controlar la sobrecarga férrica, con efectos secundarios que condicionan la adherencia y la calidad de vida. Incluso en los contextos sanitarios más avanzados, el paciente con talasemia vive en un equilibrio permanente entre el tratamiento necesario para sobrevivir y las consecuencias acumulativas de ese mismo tratamiento.

Esta realidad explica por qué la talasemia no puede abordarse únicamente desde el punto de vista clínico. Es una enfermedad médica, pero también social.

### 3. UNA VIDA ENTRE TRANSFUSIONES: TESTIMONIO DE ESPERANZA, CIENCIA Y SOLIDARIDAD

*Historia real de un paciente con talasemia mayor dependiente de transfusiones*

**Secundino Sacristán Velasco**

Paciente con beta-talasemia beta mayor y más de 1350 bolsas de hematíes recibidas

*Vicepresidente de ALHETA (Asociación para la Lucha contra las Hemoglobinopatías y Talasemias)*

*Voluntario y miembro de la asociación de donantes de sangre de Valladolid.*

*“La sangre que recibo no solo mantiene mi cuerpo con vida; también sostiene los sueños, la tranquilidad y la felicidad de todas las personas que forman parte de mi vida.”*

Mi historia comienza en Cogeces del Monte, un pequeño pueblo de Valladolid donde nací el 20 de septiembre de 1964. Cuando tenía seis años recibí un diagnóstico que marcaría mi vida: beta-talasemia mayor.

Desde entonces, gran parte de mi vida ha estado ligada a los hospitales y a las transfusiones de sangre. A lo largo de los años he recibido más de 1350 bolsas de sangre, cada una fruto de la generosidad de un donante y del trabajo coordinado de muchos profesionales sanitarios.

Para una persona con talasemia mayor, una transfusión no es simplemente un tratamiento: es la posibilidad de continuar con la vida cotidiana y de mantener la esperanza.

Siempre pienso en la persona que decidió donar. Probablemente nunca sabrá quién recibe su sangre, pero su gesto permite que alguien siga viviendo.

Gracias a esa solidaridad y a los avances médicos he podido construir una vida plena, formar una familia y ver crecer a mi hija.

Mis padres, que hoy tienen 91 y 89 años, han recorrido conmigo todo este camino durante décadas. Poder seguir viviendo ha sido también una fuente de tranquilidad y felicidad para ellos. Yo intento disfrutar cada instante y cada segundo de la vida.

La enfermedad no solo afecta al paciente, sino también a todo su entorno. Cuando alguien dona sangre no solo ayuda a una persona, también contribuye al bienestar de toda una familia.

A lo largo de los años he tenido que enfrentarme a momentos muy difíciles. Uno de ellos fue cuando a los nueve años tuvieron que extirparme el bazo, que llegó a pesar tres kilos.

Otro momento muy duro ocurrió cuando contraí varicela tras contagiarme de mi hija y tuve que permanecer un mes aislado en el hospital, con fiebre que alcanzaba los 40 y 41 grados durante muchos días.

También recuerdo una neumonía grave que me llevó a permanecer ocho días en la UCI y posteriormente cuarenta días ingresado.

A pesar de todas estas dificultades, siempre he encontrado algo fundamental en los hospitales: humanidad. El trato cercano de médicos, enfermeras y profesionales sanitarios ha sido esencial.

Mi familia y mis amigos han sido también un apoyo constante a lo largo de toda mi vida.

Pertenecer a ALHETA me ha permitido compartir experiencias con otros pacientes y sentir que no estamos solos.

Saber que mi vida depende de la donación de sangre me motivó a implicarme en la promoción de la donación y en el apoyo a otros pacientes.

Por este compromiso tuve el honor de recibir en 2023 el Mérito Nacional concedido por la Federación Española de Donantes de Sangre.

Hoy sigo necesitando transfusiones periódicas, pero miro al futuro con esperanza. La hematología ha avanzado enormemente gracias al trabajo de investigadores y profesionales sanitarios.

Mi historia demuestra que la vida de un paciente con talasemia se sostiene sobre varios pilares: la investigación científica, la generosidad de los donantes, el compromiso de los profesionales sanitarios, el apoyo de la familia, la amistad y la fuerza de las asociaciones de pacientes como ALHETA y otras muchas.

### Mensaje del paciente a los hematólogos

Gracias a su esfuerzo, a la investigación, a la generosidad de los donantes y al trato humano recibido durante tantos años, hoy puedo seguir viviendo y disfrutando de mi familia, de mis amigos y de una hija que no habría podido existir.

***“Cada vez que cuidan a un paciente con talasemia, no solo están salvando una vida: están sosteniendo toda una historia, una familia y un futuro.”***

***“GRACIAS - GRACIAS – GRACIAS – MUCHAS GRACIAS”***

### 4. DEL PACIENTE INDIVIDUAL A LA COMUNIDAD ORGANIZADA: EL PAPEL DE ALHETA

La experiencia individual de la enfermedad llevó a la creación en 2003 de ALHETA como organización nacional de pacientes con hemoglobinopatías y talasemias. La asociación surge con un objetivo claro: que ningún paciente tenga que enfrentarse solo a una enfermedad crónica y compleja.

ALHETA trabaja en tres grandes áreas:

#### **Apoyo y acompañamiento al paciente y su familia**

- Información médica accesible
- Orientación social y laboral
- Creación de redes de apoyo entre pacientes

#### **Incidencia sanitaria e institucional**

- Participación en procesos regulatorios
- Reuniones con administraciones sanitarias
- Colaboración con sociedades científicas

#### **Visibilización social y sensibilización**

- Campañas de comunicación
- Colaboración con medios
- Actividades educativas

Durante el último año, la actividad de ALHETA ha sido especialmente intensa, reflejando el momento histórico que vive la talasemia.

### 5. UN AÑO DE MOVILIZACIÓN: ALHETA EN 2025

En 2025, ALHETA ha desarrollado un amplio programa de trabajo orientado a mejorar el acceso a terapias innovadoras y a reforzar la visibilidad de la enfermedad.

#### **Reuniones institucionales sobre terapia génica**

Se han mantenido encuentros informativos con pacientes y profesionales sanitarios en múltiples comunidades autónomas, incluyendo Extremadura, Canarias, Madrid, Baleares, Castilla y León, Andalucía, País Vasco, Cataluña y Comunidad Valenciana.

Asimismo, la asociación ha mantenido reuniones directas con el Ministerio de Sanidad en abril y octubre, trasladando la necesidad urgente de garantizar el acceso equitativo a terapias avanzadas.

#### **Participación en jornadas científicas y foros de enfermedades raras**

ALHETA ha participado en diversos encuentros nacionales, como el Foro sobre Enfermedades Raras de Castilla y León, la Jornada de Anemias Congénitas en Murcia, encuentros con asociaciones de pacientes y eventos científicos centrados en innovación terapéutica.

#### **Actividad internacional y red europea**

La asociación ha participado en conferencias internacionales en Milán, París y otros foros europeos, impulsando la creación de un network europeo de asociaciones de pacientes con talasemia.

Este trabajo busca coordinar esfuerzos en ámbitos clave como:

- Acceso a terapias innovadoras.
- Participación en ensayos clínicos.
- Armonización de políticas sanitarias.
- Defensa conjunta de los derechos de los pacientes.

### **Campañas de sensibilización y derechos sociales**

Entre otras iniciativas, ALHETA ha impulsado:

- Campañas audiovisuales de concienciación.
- Colaboración con FEDER en cribado neonatal.
- Elaboración de un dossier para el reconocimiento de la talasemia en políticas de prejubilación.

### **Presencia mediática**

La asociación ha participado en podcasts científicos, reportajes en prensa nacional y local, y apariciones televisivas, contribuyendo a situar la talasemia en el debate público.

## **6. UN PUNTO DE INFLEXIÓN HISTÓRICO: LA LLEGADA DE TERAPIA CURATIVA**

La talasemia ha pasado de ser una enfermedad fatal en la infancia a una enfermedad crónica en la edad adulta. Hoy, por primera vez, nos encontramos ante la posibilidad real de curación para muchos pacientes.

El trasplante alogénico ha sido durante años la única opción potencialmente curativa, aunque limitada por la disponibilidad de donante compatible y por los **riesgos asociados**.

La irrupción de la terapia génica ha abierto un escenario completamente nuevo. En particular, la aprobación de exa-cel representa un cambio de paradigma: por primera vez, un tratamiento basado en edición génica puede ofrecer una curación funcional a pacientes que antes dependían de transfusiones de por vida.

En varios países europeos, esta terapia ya ha sido financiada. Esto demuestra que no se trata de una promesa futura, sino de una realidad clínica presente.

Hay quien pueda pensar que, si yo he llegado hasta aquí y estoy escribiendo esto, el tratamiento de soporte de la talasemia no está tan mal, y se pueda plantear que haya pacientes con talasemia mayor no trasplantados en quienes la terapia génica no merezca la pena. A esas personas, a esos hematólogos, farmacéuticos de hospital, directivos de hospital, o políticos, les digo que no, que imaginen que somos sus hijos o sus padres. Vivir colgando del hilo de las transfusiones tiene una enorme trascendencia en nuestra salud, en nuestra vida y en la de quienes nos rodean, y aunque no nos quede otra que seguir viviendo, la carga es tal que la curación siempre merece la pena o, en todo caso, la elección debe residir en último término en la persona que sufre la talasemia. Porque yo escribo esto a pesar de todos los pesares que cargo en la espalda, físicos, mentales y sociales, debido a la talasemia. No somos menos que los pacientes con mieloma, con linfoma o con leucemia, queremos poder elegir curarnos todos y lo vamos a exigir.

## **7. EL RETO ESPAÑOL: INNOVACIÓN DISPONIBLE, ACCESO LIMITADO**

En España, sin embargo, el acceso a estas terapias sigue siendo incierto.

La evaluación económica y los procesos de financiación han retrasado la incorporación de tratamientos curativos que ya están disponibles en otros sistemas sanitarios europeos.

Desde la perspectiva del paciente, esta situación genera una profunda incertidumbre. La innovación existe, los profesionales están preparados y los centros tienen capacidad técnica, pero el acceso depende de decisiones administrativas que, en ocasiones, no incorporan plenamente la dimensión humana del problema.

El número de pacientes potencialmente candidatos es reducido (20 – 40), pero el impacto en sus vidas es absoluto. La pregunta que se plantea no es únicamente presupuestaria, sino ética y sanitaria: cómo garantizar que el progreso científico llegue realmente a quienes lo necesitan.

## **8. UN LLAMAMIENTO A LA RESPONSABILIDAD COLECTIVA**

Desde ALHETA queremos trasladar un mensaje claro.

España cuenta con un sistema sanitario público de gran calidad y con profesionales altamente cualificados. Precisamente por ello, el país no puede quedar rezagado en el acceso a terapias que ya están transformando la historia natural de la talasemia.

El acceso a terapias curativas no debe interpretarse únicamente como un coste, sino como una inversión en salud, equidad y dignidad.

Pedimos que se exploren y se apliquen modelos de financiación innovadores, acuerdos de pago por resultados y mecanismos específicos para terapias avanzadas que permitan compatibilizar sostenibilidad del sistema y acceso del paciente.

La ciencia ha dado un paso decisivo. Ahora corresponde a las políticas sanitarias dar el siguiente paso.

## **9. CONCLUSIÓN: LA ALIANZA ENTRE PACIENTES Y HEMATÓLOGOS**

La historia de la hematología demuestra que los mayores avances se han producido cuando ciencia y compromiso social han caminado juntos.

Los pacientes no somos únicamente receptores de tratamiento. Somos parte activa del sistema sanitario, generadores de conocimiento y aliados de los profesionales en la mejora de la atención.

Por ello, queremos concluir con un mensaje de colaboración: necesitamos a los hematólogos como socios en la defensa de la innovación, la equidad y el acceso a terapias que pueden cambiar definitivamente el curso de la talasemia.

Porque detrás de cada decisión sanitaria hay vidas concretas, proyectos personales y futuros posibles.

Y hoy, más que nunca, esos futuros dependen de que la innovación llegue a tiempo.

## Hematopoyesis clonal en síndromes de fallo medular congénito

**Dra. Eva Gálvez de la Villa**

*Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz*

Los síndromes de fallo medular congénito (SFMC) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias caracterizadas por una insuficiencia progresiva de la hematopoyesis. Aunque su base genética es diversa, comparten rasgos clínicos fundamentales: la aparición de citopenias persistentes y un riesgo marcadamente elevado de transformación hacia neoplasias mieloides, particularmente síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA).

Desde una perspectiva biológica, estos trastornos convergen en la alteración de procesos esenciales para la homeostasis celular. Entre ellos destacan la reparación del ADN, la biogénesis ribosomal y el mantenimiento de la longitud telomérica. La disfunción de estas rutas no solo compromete la viabilidad de las células madre hematopoyéticas (CMH), sino que también crea un entorno de intensa presión selectiva que favorece la evolución clonal.

Surge así una paradoja biológica fundamental: el mismo defecto constitucional que inicialmente induce apoptosis, senescencia o agotamiento de las células madre hematopoyéticas acaba creando las condiciones que favorecen la expansión de clones portadores de mutaciones adquiridas. Aunque estas alteraciones somáticas pueden otorgar ventajas proliferativas transitorias, su consecuencia última es el aumento significativo del riesgo de transformación maligna.

El concepto de **paradoja del fallo medular** explica cómo un defecto germinal, originalmente deletéreo para la viabilidad celular, puede convertirse en el sustrato sobre el que se desarrolla la malignidad. En este contexto, la médula ósea sometida a estrés crónico actúa como un auténtico nicho evolutivo, donde la supervivencia celular depende de la adquisición de mecanismos adaptativos.

Los ejemplos clínicos ilustran claramente este fenómeno. En los síndromes asociados a **SAMD9/SAMD9L**, la reversión genética permite restaurar la proliferación celular, pero a expensas de la pérdida de material cromosómico crítico, como ocurre en la monosomía 7. En el **síndrome de Shwachman-Diamond**, la evasión de la vía p53 facilita la expansión de clones con inestabilidad genómica. En la **neutropenia congénita grave**, la estimulación proliferativa crónica mediante G-CSF puede acelerar la selección de clones portadores de mutaciones en CSF3R. Por su parte, en la **anemia de Fanconi** y en las **telomeropatías**, la incapacidad para preservar la integridad genómica favorece la acumulación progresiva de lesiones oncogénicas.

De este modo, en todos estos escenarios, la aparente recuperación o compensación de la hematopoyesis puede enmascarar un proceso subyacente de evolución clonal, que precede silenciosamente al desarrollo de síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda.

### CLASIFICACIÓN SEGÚN EJES PATOGENÉTICOS

#### Defectos en la reparación del ADN: la inestabilidad genómica como motor

Dentro de este grupo, la anemia de Fanconi representa el paradigma clásico. La alteración de la vía FA/BRCA, responsable de la reparación de entrecruzamientos del ADN, conduce a una hipersensibilidad extrema frente a agentes genotóxicos. La consecuencia clínica es doble: fallo medular progresivo y una incidencia extraordinariamente alta de LMA, que supera ampliamente la de la población general.

Otros síndromes, como el síndrome de Bloom o las deficiencias en ATM y NBN, comparten la incapacidad para mantener la integridad genómica. La acumulación de roturas de doble cadena y errores de replicación favorece la aparición de aberraciones cromosómicas y mutaciones oncogénicas tempranas.

#### Ribosomopatías: el estrés traduccional y sus consecuencias

El síndrome de Shwachman-Diamond ejemplifica cómo una alteración en la biogénesis ribosomal puede desencadenar insuficiencia medular y predisposición a neoplasias mieloides. Las mutaciones en SBDS interfieren con la maduración de la subunidad 60S, generando un estado de estrés ribosómico crónico.

Este estrés activa mecanismos de vigilancia celular, particularmente la vía p53, que induce detención del ciclo celular o apoptosis. Paradójicamente, la médula hipoplásica resultante favorece la selección de clones capaces de evadir estos controles. Entre las alteraciones más relevantes se encuentran las mutaciones en TP53 y los eventos compensatorios, como la inactivación somática de EIF6, que restauran parcialmente la función ribosomal pero modifican el equilibrio proliferativo.

#### Telomeropatías: la erosión replicativa como desencadenante

Los trastornos de la biología de los telómeros, entre los que destaca la disqueratosis congénita, ilustran otro mecanismo fundamental. La incapacidad para mantener la longitud de los telómeros precipita un acortamiento crítico prematuro de los mismos, que limita la capacidad proliferativa de las CMH.

Inicialmente, esto se traduce en citopenias progresivas. Sin embargo, cuando algunas células logran superar este umbral replicativo, entran en una fase de "crisis telomérica", caracterizada por inestabilidad genómica masiva, fusiones cromosómicas y reordenamientos complejos. Este escenario favorece la emergencia de clones malignos.

### Entidades emergentes y mecanismos adaptativos

Los síndromes asociados a **SAMD9** y **SAMD9L** ofrecen una de las ilustraciones más complejas de la dinámica adaptativa en la médula ósea. Las variantes germinales de ganancia de función, típicas de alteraciones en estos genes, inhiben de forma intensa el crecimiento celular, generando hipoplasia medular severa. Ante esta presión, algunas CMH desarrollan mecanismos de "reversión genética". La pérdida del cromosoma 7 o la disomía uniparental permiten eliminar el alelo mutado, restaurando parcialmente la proliferación. No obstante, este rescate tiene un coste biológico elevado: la monosomía del cromosoma 7 es, en sí misma, una lesión citogenética de alto riesgo asociada a SMD y LMA.

Un fenómeno similar de adaptación clonal se observa en la **neutropenia congénita grave**. En este contexto, la administración crónica de G-CSF, imprescindible para reducir el riesgo infeccioso, puede favorecer la expansión de clones portadores de mutaciones en CSF3R. Estas alteraciones suelen preceder a lesiones adicionales en RUNX1 u otros genes reguladores de la diferenciación mieloide.

### FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de estos síndromes puede entenderse como una secuencia dinámica de eventos:

#### 1. El punto de partida: Defectos en el "Mantenimiento Celular"

La base de estos síndromes es la alteración de una ruta biológica esencial para la supervivencia de las células madre hematopoyéticas (CMH). Los orígenes se agrupan en tres ejes principales:

- Inestabilidad Genómica (Reparación del ADN): Defectos en la reparación de entrecruzamientos (Anemia de Fanconi), roturas de doble cadena (ATM, NBN) o unión de extremos no homólogos (ERCC6L2).
- Disfunción de la Biología de los Telómeros (TBT): Mutaciones que impiden el mantenimiento de la longitud telomérica, llevando a un acortamiento crítico prematuro.
- Estrés Ribosómico (Ribosomopatías): Defectos en la biogénesis de los ribosomas (ej. SBDS en el síndrome de Shwachman-Diamond), que alteran la traducción proteica y la maduración de las subunidades 60S.
- Señalización Proliferativa Anómala: Hiperactivación de la vía RAS-MAPK (RASopatías) o inhibición del crecimiento por ganancia de función (SAMD9/SAMD9L).

#### 2. La Respuesta Celular: Activación de Checkpoints y Apoptosis

Independientemente del defecto inicial, la célula detecta el daño y activa mecanismos de control que conducen al fallo medular:

- Vía p53-dependiente: El estrés ribosómico y el daño al ADN activan la vía supresora de tumores p53, induciendo senescencia celular o apoptosis.

- Agotamiento del Pool de CMH: La muerte programada masiva de progenitores resulta en una hematopoyesis ineficaz, manifestándose clínicamente como citopenias o aplasia medular.
- Detención Madurativa: En entidades como la neutropenia congénita grave, el defecto (ej. ELANE) provoca una detención en el estadio de promielocito.

#### 3. El Mecanismo de Adaptación: Selección Clonal y "Reversión Genética"

El ambiente de insuficiencia medular ejerce una presión selectiva extrema. Solo sobreviven las células que logran "escapar" del fallo medular, a menudo mediante mecanismos que aumentan el riesgo de neoplasia:

- Reversión Genética (en SAMD9/9L): Las células intentan eliminar la mutación tóxica (ganancia de función) mediante la pérdida del cromosoma 7 o disomía uniparental, restaurando la hematopoyesis pero predisponiendo a un síndrome mielodisplásico (SMD).
- Compensación Somática: En el síndrome de Shwachman-Diamond, se seleccionan clones que inactivan el gen EIF6 para mitigar el defecto ribosómico, lo cual puede mejorar la aptitud del clon pero facilitar su expansión.

#### 4. Transformación Maligna: El Proceso del "Segundo Hit"

La inestabilidad intrínseca y la proliferación de clones adaptativos culminan en la transformación leucémica:

- Adquisición de Mutaciones Somáticas Críticas:
  - Mutaciones en TP53: Frecuentes en Shwachman-Diamond y ERC-C6L2, permitiendo que las células con daño genómico evadan la apoptosis.
  - Mutaciones en RUNX1, ASXL1 y CSF3R: Comunes en la transición a leucemia mieloide aguda (LMA) en neutropenia congénita y telomeropatías.
- Crisis Genómica: Cuando los telómeros alcanzan una longitud crítica, se produce una inestabilidad masiva que facilita reordenamientos cromosómicos complejos y la progresión a LMA.

### DIAGNÓSTICO Y VIGILANCIA

El diagnóstico actual exige integrar la evaluación clínica, citogenética y molecular. Los paneles de secuenciación masiva (NGS) permiten identificar variantes germinales y distinguir las de mutaciones somáticas emergentes.

La vigilancia medular periódica —citomorfología, cariotipo, FISH y estudios moleculares— es esencial para detectar signos precoces de evolución clonal. La aparición de mutaciones en TP53, RUNX1 o anomalías como monosomía 7 posee un valor pronóstico particularmente relevante.

### MANEJO TERAPÉUTICO

El tratamiento combina medidas de soporte y estrategias curativas, que dependerá de cada síndrome específico ya que cada uno de ellos

tiene características concretas que implican un manejo individualizado. El uso de factores de crecimiento, como G-CSF, debe indicarse cuidadosamente, manteniendo la dosis mínima eficaz. El soporte transfusional y el manejo de complicaciones orgánicas forman parte integral del abordaje.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos constituye la única opción curativa tanto para la insuficiencia medular como para la neoplasia mieloide. En entidades como la anemia de Fanconi, la extrema sensibilidad a quimio-radioterapia obliga a emplear acondicionamientos de intensidad reducida.

Otra característica importante en cuanto al manejo clínico es la predisposición que presentan algunos de estos síndromes a tumores sólidos (cabeza y cuello, colon, ginecológicos). En estos casos es de vital importancia el seguimiento y detección precoz ya que es la única estrategia para aumentar la supervivencia en pacientes adultos principalmente.

## CONCLUSIONES

Los síndromes de fallo medular congénito representan un modelo paradigmático de interacción entre genética constitucional, estrés celular y evolución clonal, lo que le confiere la definición de síndromes con predisposición germinal al desarrollo de neoplasias mieloides. La sospecha diagnóstica debe mantenerse incluso en la edad adulta, especialmente ante citopenias inexplicadas o antecedentes familiares sugestivos.

El diagnóstico genético preciso no solo orienta el manejo clínico, sino que resulta crucial para el consejo familiar y la selección de estrategias terapéuticas seguras. La vigilancia estrecha permite intervenir antes de la transformación leucémica franca, modificando de manera significativa el pronóstico.

## BIBLIOGRAFIA

- Fioredda F, Onofriillo D, Farruggia P, et al. Diagnosis and management of neutropenia in children: The approach of the Study Group on Neutropenia and Marrow Failure Syndromes of the Pediatric Italian Hemato-Oncology Association (AIEOP). *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(6):e29599.
- Skokowa J, Dale DC, Touw IP, et al. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17032.
- Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood*. 2006;107(12):4628-35.
- Skokowa J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE, et al. Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood*. 2014;123(14):2229-37.
- Beekman R, Valkhof MG, Sanders MA, et al. Sequential gain of mutations in severe congenital neutropenia progressing to acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012;119(22):5071-7.
- Boockock GR, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet*. 2003;33(1):97-101.
- Kennedy AL, Myers KC, Bowman J, et al. Distinct genetic pathways define pre-malignant versus compensatory clonal hematopoiesis in Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Commun*. 2021;12(1):1334.
- Pressato B, Valli R, Marletta C, et al. Deletion of chromosome 20 in bone marrow of patients with Shwachman-Diamond syndrome, loss of the EIF6 gene and benign prognosis. *Br J Haematol*. 2012;157(4):503-5.
- Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, et al. French Severe Chronic Neutropenia Study Group. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. *Haematologica*. 2005;90(1):45-53.
- Zubizaray J, Sevilla J. Anemia de Fanconi. En: Sanz MA, Carreras E. *Manual Práctico de Hematología Clínica\**. 2022.
- Sroka I, Frohnmayer L, van Ravenhorst S, et al. Fanconi Anemia Clinical Guidelines. 5th ed. Fanconi Anemia Research Fund; 2020.
- Giardino S, de Latour RP, Aljurf M, et al. Outcome of patients with Fanconi anemia developing myelodysplasia and acute leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis on behalf of EBMT group. *Am J Hematol*. 2020;95(7):809-16.
- Río P, Navarro S, Wang W, et al. Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia. *Nat Med*. 2019;25(9):1396-401.
- Niewisch MR, Savage SA. An update on the biology and management of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(12):1037-52.
- Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica*. 2018;103(1):30-9.
- Savage SA. Dyskeratosis congenita and telomere biology disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022(1):637-48.
- Narumi S, Amano N, Ishii T, et al. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. *Nat Genet*. 2016;48(7):792-7.
- Davidsson J, Puschmann A, Tedgård U, et al. SAMD9 and SAMD9L in inherited predisposition to ataxia, pancytopenia, and myeloid malignancies. *Leukemia*. 2018;32(5):1106-15.
- Tesi B, Davidsson J, Voss M, et al. Gain-of-function SAMD9L mutations cause a syndrome of cytopenia, immunodeficiency, MDS, and neurological symptoms. *Blood*. 2017;129(16):2266-79.
- Hakkarainen M, Kaaja I, Douglas SPM, et al. The clinical picture of ERC-C6L2 disease: from bone marrow failure to acute leukemia. *Blood*. 2023;141(23):2853-66.
- Bluteau O, Sebert M, Leblanc T, et al. A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood*. 2018;131(7):717-32.

## Neoplasias Hematológicas de Predisposición Germinal (NHPG), un reto para los hematólogos

**Dra. Esperanza Tuset Andújar**

*Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Girona*

El cáncer, en general, parece manifestarse en individuos genéticamente susceptibles, sin desestimar la influencia de otros factores como los ambientales y/o infecciosos. En este sentido ha habido avances significativos en la heredabilidad del cáncer y en la arquitectura genética que los caracteriza. Este conocimiento ha permitido estimar niveles de riesgo que, en algunos casos, son accionables y afectan a decisiones terapéuticas. Para evaluar con mayor precisión esta susceptibilidad se han empezado aplicar, sobre todo en tumores sólidos, modelos poligénicos que consideran múltiples factores genéticos, con alguna aproximación en neoplasias hematológicas, como en la leucemia linfática crónica. En este contexto surgen preguntas como ¿Es posible aplicar los modelos de riesgo de heredabilidad o modelos poligénicos a las NHPG? La respuesta es compleja, debido principalmente a la falta de conocimiento de estos aspectos en las NHPG. Además, estas tienen una serie de características específicas que las diferencian y que se han de considerar.

Las neoplasias hematológicas, en general, son consideradas enfermedades genéticas esporádicas e inusualmente son hereditarias. Hasta hace pocos años, la mayoría de estas últimas se asociaban a fallos medulares congénitos que afectaban principalmente a pacientes pediátricos o adultos jóvenes. Sin embargo, a partir de los avances tecnológicos de análisis genético, como la secuenciación masiva (NGS),

se ha facilitado la caracterización del genoma lo que ha permitido identificar y describir numerosas alteraciones que podrían tener un origen germinal y que se relacionan con el desarrollo de neoplasias hematológicas. Actualmente se estima que entre el 5% y el 15% de los casos de neoplasias hematológicas mieloides en adultos pueden estar relacionados con estas anomalías genéticas germinales.

El interés en las NHPG ha aumentado considerablemente, consecuencia de ello la Organización Mundial de la Salud (OMS) las introdujo como una nueva categoría específica en su revisión de la clasificación de tumores hematopoyéticos en 2017, que ha actualizado y ampliado en la clasificación del 2022, además de las revisiones del grupo ICC y otras organizaciones como el European Leukemia Net y el NCCN, en base a nuevas evidencias genéticas (tabla 1).

El principal beneficio de identificar estas NHPG es la posibilidad de seleccionar un donante familiar que no porte la misma mutación, en caso de que el paciente requiera un trasplante de médula ósea. Además, de la implementación de estrategias terapéuticas más precisas, ya que algunos pacientes podrían ser más sensibles a ciertos citostáticos o responder de manera más efectiva a terapias dirigidas. Esto resalta la importancia de realizar estudios adicionales en este campo con el objetivo de optimizar el manejo clínico.

TABLA 1: Clasificaciones de las NHPG segun OMS e ICC del 2022

Clasificación OMS 2022	Clasificación ICC 2022
Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal sin alteraciones plaquetarias previas o disfunción orgánica	Neoplasias hematológicas con predisposición en línea germinal sin trastorno constitucional o afectación multiorgánica
Variante germinal en CEBPA P/LP (LMA familiar asociada a CEBPA)	Neoplasias mieloides con mutación germinal en CEBPA
Variante germinal en DDX41 P/LP*	Neoplasias mieloides o linfoides con mutación germinal en DDX41
Variante germinal en TP53* (Síndrome de Li-Fraumeni)	Neoplasias mieloides o linfoides con mutación germinal en TP53
Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal y alteraciones plaquetarias previas	Neoplasias hematológicas con predisposición en línea germinal asociadas a trastorno plaquetar constitucional
Variante germinal en RUNX1* P/LP (Trastorno plaquetar familiar asociado a neoplasia mieloides)	Neoplasias mieloides o linfoides con mutación germinal en RUNX1
Variante germinal en ANKRD26* P/LP (Trombocitopenia 2)	Neoplasias mieloides con mutación germinal en ANKRD26
Variante germinal en ETV6* P/LP (Trombocitopenia 5)	Neoplasias mieloides o linfoides con mutación germinal en ETV6
Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal y potencial disfunción orgánica	Neoplasias hematológicas con predisposición en línea germinal asociadas a trastorno constitucional con afectación multiorgánica
Variante germinal en GATA2 P/LP (Déficit de GATA2)	Neoplasias mieloides con mutación germinal en GATA2
Síndromes de insuficiencia medular	Neoplasias mieloides con mutación germinal en SAMD9
• Neutropenia grave congénita	Neoplasias mieloides con mutación germinal en SAMD9L
• Síndrome de Shwachman-Diamond	Neoplasias mieloides asociadas a síndromes de insuficiencia medular
• Anemia de Fanconi	• Anemia de Fanconi
Telomeropatías	• Síndrome de Shwachman-Diamond
RASopatías* (Neurofibromatosis tipo 1, Síndrome de Noonan o Síndrome de Noonan-like)	• Telomeropatías, incluyendo Disqueratosis Congénita
Síndrome de Down*	• Neutropenia grave congénita
Variante germinal en SAMD9 P/LP (Síndrome de MIRAGE)	• Anemia de Blackfan-Diamond
Variante germinal en SAMD9L P/LP (Síndrome de ataxia-pancitopenia relacionado con SAMD9L)*	Leucemia mielomonocítica juvenil asociada con neurofibromatosis
Variante germinal bialélica en BLM P/LP (Síndrome de Bloom)	Leucemia mielomonocítica juvenil asociada con Síndrome de Noonan-like (Síndrome CBL)
	Neoplasias mieloides o linfoides asociadas con Síndrome de Down
	Leucemia aguda linfoblástica con predisposición en línea germinal
	Leucemia aguda linfoblástica con mutación germinal en PAX5
	Leucemia aguda linfoblástica con mutación germinal en IKZF1

En el abordaje de su estudio hay que considerar aspectos relevantes de las mismas que dificultan su diagnóstico, como:

- Variantes somáticas y germinales compartidas: muchas de las variantes genéticas asociadas a NHPG son las mismas que se encuentran en neoplasias mieloides a nivel somático, como alteraciones en RUNX1 o CEBPA entre otras. Este hecho complica su identificación como germinales sin un análisis en DNA constitucional.
- Heterogeneidad en la penetrancia y expresividad clínica: muchas de estas alteraciones tienen una penetrancia incompleta que además varía según el gen implicado e incluso según la edad, añadiendo complejidad a su identificación. Además, la expresividad clínica puede ser muy variable, no solo entre diferentes genes, sino también entre individuos que comparten la misma variante genética.
- Dificultad en su sospecha clínica especialmente en casos donde no hay historia familiar clara o los pacientes no presentan características clínicas sugestivas.

Por consiguiente, es fundamental un enfoque sistemático en el ámbito asistencial que incluya:

- Historia clínica detallada del paciente, buscando antecedentes familiares de neoplasias hematológicas u otros cánceres, así como condiciones asociadas. Es importante la información sobre la edad de inicio, el tipo de neoplasia y cualquier otro detalle relevante que podría sugerir una predisposición genética.
- Evaluación de signos clínicos: aunque las características clínicas pueden ser sutiles, es crucial identificar signos o síntomas asociados que pudieran indicar una alteración genética subyacente. Esto incluye la búsqueda de anemias inexplicadas, alteraciones en la coagulación, o episodios recurrentes de infecciones en contextos donde se espera una función inmunológica normal.
- En casos seleccionados, se recomienda la realización de pruebas genéticas que permitan identificar variantes germinales asociadas a la neoplasia. Idealmente estas pruebas deberían realizarse en muestras de ADN constitucional, para evitar la contaminación por células tumorales si se emplea sangre o médula ósea. Es esencial contar con apoyo genético especializado para interpretar los resultados y brindar orientación sobre su significado clínico.
- El asesoramiento genético es un componente vital en el diagnóstico y manejo de las NHPG, ya que proporciona a los pacientes y sus familias información sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad, implicaciones de los hallazgos genéticos y las opciones de vigilancia y prevención que pueden estar disponibles. Todo ello ayuda a facilitar decisiones informadas sobre su atención médica.
- Vigilancia y seguimiento en portadores asintomáticos mediante programas de seguimiento personalizados y pruebas de detección adecuadas que permita una intervención temprana en caso de que se desarrolle la neoplasia o cualquier otra complicación relacionada. Sin embargo, hay algunas limitaciones en esto, ya que no contamos con datos precisos sobre la penetrancia, el riesgo ajustado por edad y la rapidez en desarrollar la neoplasia hematológica. Esto hace que sea difícil tener evidencia sólida sobre cuánto ayuda el seguimiento

en la detección temprana de estas alteraciones. Además de destacar que actualmente en la mayoría de los casos no existen estrategias terapéuticas profilácticas efectivas para prevenir o retrasar el desarrollo de la enfermedad.

En resumen, para el manejo de las NHPG y en el contexto de nuestro sistema de salud público se requiere de equipos transdisciplinarios en unidades especializadas que trabajen con un objetivo común de máxima integración.

En esta ponencia se abordarán temas como: a quién y por qué realizar estudios de sospecha de NHPG, qué pruebas y técnicas a emplear, si existen tratamientos específicos, y protocolos de seguimiento en familiares portadores y pacientes.

## CONCLUSIONES

- Es crucial una mayor sensibilidad y sospecha clínica de NHPG en las consultas de hematología (historia clínica detallada, exploración física, antecedentes familiares, revisión de variantes somáticas, etc.).
- Es necesario disponer de guías nacionales-internacionales de consenso que orienten sobre indicaciones clínicas, paneles genéticos orientados por fenotipo en la medida de lo posible, técnicas recomendadas, tipos de muestras, etc.
- La creación de Unidades de Consejo Genético y comités transdisciplinarios por su visión y conocimiento clínico, genético y psicológico, que son necesarios para el paciente y familiares. Así como toma de decisiones.
- Es fundamental desarrollar bases de datos compartidas a nivel nacional e internacional para mejorar el registro de pacientes, interpretación de variantes y colaboración en investigación.
- Sería recomendable consultas especializadas en NHPG para pacientes/ portadores en los servicios de Hematología Clínica.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA:

1. Kratz CP, Bullinger L, Cave H, Choi JK, Godley L, Kanagal-Shamanna R, et al. Myeloid neoplasm associated with germline predisposition. En WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2024;173–81.
2. Rudelius M, Weinberg OK, Niemeyer CM, Shimamura A, Calvo KR. The International Consensus Classification (ICC) of hematologic neoplasms with germline predisposition, pediatric myelodysplastic syndrome, and juvenile myelomonocytic leukemia. *Virchows Arch* 2023;482(1):113–30.
3. Baliakas P, Tesi B, Wartiovaara-Kautto U, Stray-Pedersen A, Friis LS, Dybedal I, et al. Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up. *HemaSphere* 2019 Nov 22 3(6):e321.
4. Reinig E, Rubinstein JD, Patil A, Schussman AL, Horner VL, Rashmi Kanagal Shamanna, et al. Needle in a haystack or elephant in the room? Identifying germline predisposition syndromes in the setting of a new myeloid malignancy diagnosis. *Leukemia*. 2023 Jul 1;37(8):1589–99.
5. Godley LA, DiNardo CD, Bolton K. Germline Predisposition in Hematologic Malignancies: Testing, Management, and Implications. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2024 Jun;44(3).

6. Trottier AM, Feurstein S, Godley LA. Germline predisposition to myeloid neoplasms: Characteristics and management of high versus variable penetrance disorders. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2024 Mar;37(1):101537.
7. Förster A, Davenport C, Duployez N, Erlacher M, Ferster A, Fitzgibbon J, et al. European standard clinical practice – Key issues for the medical care of individuals with familial leukemia. *European Journal of Medical Genetics*. 2023 Apr 1;66(4):104727–7.
8. Gurnari C, Robin M, Godley LA, Drozd-Sokołowska J, Włodarski MW, Raj K, et al. Germline predisposition traits in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a survey-based study and position paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *The Lancet Haematology*. 2023 Dec;10(12):e994–1005.
9. Caner Saygin, Roloff G, Hahn CN, Rakchha Chhetri, Gill S, Hany Elmari-ah, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant outcomes in adults with inherited myeloid malignancies. *Blood Advances*. 2022 Aug 24;7(4):549–54.
10. Padron E, Ball MC, Teer JK, Painter JS, Yoder SJ, Zhang C, et al. Germ line tissues for optimal detection of somatic variants in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2018 Apr 16;131(21):2402–5.

## Nuevos componentes sanguíneos: actualización regulatoria, innovación tecnológica y perspectivas clínicas en hemoterapia

**Dra. Eva Alonso Nogués**

*Banco de Sangre y Tejidos (BST), Barcelona*

### INTRODUCCIÓN

La medicina transfusional se encuentra en una fase de transición hacia un modelo más integrado, basado en riesgo, centrado en el paciente y sustentado en innovación técnica y tecnológica. La actualización normativa europea, junto con avances en procesamiento, almacenamiento e inactivación de componentes sanguíneos, está redefiniendo los estándares de calidad y seguridad.

La entrada en vigor del Reglamento (UE) 2024/1938 sobre Sustancias de Origen Humano (SoHO) constituye un hito regulatorio que unifica criterios previamente dispersos en las Directivas 2002/98/CE y 2004/23/CE. Este nuevo marco condiciona el desarrollo, validación, implementación y vigilancia postcomercialización de nuevos componentes sanguíneos, incorporando un enfoque explícito de evaluación beneficio-riesgo y seguimiento proporcional al nivel de incertidumbre clínica.

En este contexto, se revisan los principales desarrollos recientes con potencial impacto en la práctica clínica: transición a dispositivos non-DEHP, resurgimiento de la sangre total en hemorragia masiva, hematíes de sangre de cordón umbilical en neonatología, almacenamiento hipóxico, inactivación de patógenos en eritrocitos y expansión del acceso a plasma universal.

### MARCO REGULATORIO EUROPEO Y DESARROLLO DE NUEVOS COMPONENTES

El Reglamento (UE) 2024/1938 introduce un marco armonizado aplicable a todas las SoHO, incluyendo sangre y componentes sanguíneos. Sus pilares fundamentales incluyen:

- Evaluación beneficio-riesgo previa obligatoria para nuevos componentes o nuevas indicaciones.
- Trazabilidad completa desde donación hasta aplicación clínica.
- Sistemas electrónicos de vigilancia y notificación de eventos adversos graves.
- Supervisión por autoridades competentes independientes.
- Protección integral de donantes y receptores.

El desarrollo de nuevos componentes debe sustentarse en una evaluación integral previa que demuestre, como mínimo, no inferioridad frente al estándar existente. El enfoque metodológico recomendado (GAPP-PRO- y EuroGTPII) incorpora:

1. Análisis estructurado de riesgos.
2. Validación estadísticamente robusta de parámetros críticos de calidad.

3. Plan de seguimiento clínico proporcional al riesgo identificado.
4. Gestión estructurada del cambio organizativo.

Este entorno regulatorio obliga a integrar equipos multidisciplinares (hemoterapeutas, hematólogos clínicos, farmacovigilancia, calidad y regulación, entre otros) para garantizar una implementación segura y eficiente.

### RECLASIFICACIÓN DEL DEHP: IMPLICACIONES TÉCNICAS Y CLÍNICAS

El di(2-etilhexil) ftalato (DEHP) ha sido el plastificante estándar en bolsas de sangre de PVC desde 1955 debido a su capacidad para preservar la integridad de la membrana eritrocitaria. Sus efectos beneficiosos incluyen:

- Reducción de hemólisis durante almacenamiento.
- Mayor estabilidad estructural de la membrana.
- Disminución de formación de microvesículas.
- Mejor recuperación postransfusional.
- Mantenimiento aceptable de ATP y 2,3-DPG.

Sin embargo, su reclasificación como sustancia CMR 1B (Reglamento UE 2023/2482) y su potencial efecto como disruptor endocrino han impulsado la transición hacia alternativas non-DEHP. Desde el punto de vista toxicológico, el DEHP no se une covalentemente al PVC y puede migrar al componente sanguíneo, especialmente a la fracción plasmática. Las poblaciones más vulnerables incluyen:

- Neonatos en UCI.
- Pacientes sometidos a exanguinotransfusión.
- Pacientes en hemodiálisis crónica.
- Transfusiones masivas o repetidas.

Las alternativas como el DEHT (di(2-etilhexil) tereftalato) u otros plastificantes han mostrado perfiles toxicológicos más favorables y estabilidad eritrocitaria comparable en estudios in vitro. No obstante, la transición requiere validación integral en:

- Hemólisis (% <0,8% al final de almacenamiento).
- Niveles de potasio extracelular.
- ATP y 2,3-DPG.
- Recuperación eritrocitaria a 24 horas in vivo.
- Compatibilidad con soluciones aditivas (AS-3, PAGGS-M).

El impacto organizativo incluye procesos de licitación, validación interna, adaptación logística y evaluación de costes, lo que explica la adopción progresiva y heterogénea entre establecimientos.

### SANGRE TOTAL EN HEMORRAGIA MASIVA Y ENTORNO PREHOSPITALARIO

La terapia transfusional basada en componentes desplazó históricamente a la sangre total por ofrecer mayor flexibilidad y optimización de inventarios. Sin embargo, la evidencia emergente en trauma grave ha reabierto el debate.

La sangre total grupo O de bajo título (Low Titer Group O Whole Blood, LTOWB) contiene niveles bajos de anti-A y anti-B, permitiendo su uso amplio en situaciones de emergencia. Sus ventajas potenciales incluyen:

- Corrección simultánea de anemia y coagulopatía.
- Reducción de hemodilución.
- Menor exposición a múltiples donantes.
- Simplificación logística en entorno prehospitalario.
- Mejor preservación de la interacción fisiológica entre hematíes, plaquetas y plasma.

Estudios recientes en trauma prehospitalario han mostrado reducción significativa de mortalidad a 24 horas cuando se emplean combinaciones de hematíes y plasma en una sola unidad (OR aproximadas 0,60–0,69 frente a hematíes aislados), con mayor beneficio en trauma penetrante. No obstante, no se han observado diferencias consistentes en supervivencia a 30 días.

Persisten desafíos relevantes:

- Definición de umbrales seguros de títulos IgM/IgG.
- Duración óptima de almacenamiento (14–35 días según modelo).
- Impacto sobre suministro de otros componentes.
- Validación en protocolos pediátricos de transfusión masiva.
- Compatibilidad con dispositivos non-DEHP.

El desarrollo de ensayos clínicos a gran escala será determinante para consolidar su uso estándar.

### HEMATÍES DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL EN NEONATOLOGÍA

La anemia del prematuro extremo (<28 semanas de gestación) es frecuente y multifactorial: inmadurez hematopoyética, vida media eritrocitaria reducida y pérdidas sanguíneas por extracción.

Los hematíes de cordón umbilical (HCU) presentan:

- Alto contenido en hemoglobina fetal (HbF).
- Mayor afinidad por el oxígeno.
- Potencial menor inmunogenicidad.

El estudio BORN evaluó su uso en neonatos extremadamente prematuros y mostró que cada transfusión de hematíes adultos se asocia a incremento del riesgo relativo de retinopatía del prematuro severa (RR  $\approx$ 1,66). La hipótesis fisiopatológica sugiere que el mantenimiento de HbF elevada antes de la semana 30 podría ejercer un efecto protector frente a fluctuaciones de oxigenación retinal. Estudios recientes confirman estabilidad, viabilidad y parámetros de almacenamiento comparables a eritrocitos adultos. Sin embargo, su implementación requiere:

- Infraestructura específica en bancos de cordón.
- Protocolos de liberación rápida y esterilidad molecular.
- Evaluación de desenlaces clínicos a largo plazo.
- Análisis de coste-efectividad.

### HEMATÍES LEUCORREDUCIDOS ALMACENADOS EN HIPOXIA

La lesión de almacenamiento eritrocitaria incluye disminución de ATP y 2,3-DPG, aumento de estrés oxidativo, formación de microvesículas y alteraciones de deformabilidad.

El almacenamiento hipóxico reduce el oxígeno residual en la bolsa, minimizando la oxidación de hemoglobina y daño estructural. Sistemas como Hemanext ONE® han demostrado:

- Mejor preservación metabólica.
- Mayor deformabilidad.
- Potencial mejora en recuperación postransfusional.
- Posible reducción del intervalo transfusional en pacientes crónicos.

Las aplicaciones potenciales incluyen anemia crónica, hemoglobinopatías (drepanocitosis, -talasemia) y shock hemorrágico. No obstante, la confirmación de beneficios clínicos en estudios multicéntricos y la evaluación del impacto económico son necesarias para su adopción generalizada.

### INACTIVACIÓN DE PATÓGENOS EN CONCENTRADOS DE HEMATÍES

La inactivación mediante amustalina (S-303) y glutatión permite entrecruzamiento de ácidos nucleicos y eliminación funcional de virus, bacterias y leucocitos residuales.

Los ensayos clínicos recientes (ReCePI, ReDeS) sugieren:

- Perfil de seguridad aceptable.
- Mantenimiento de funcionalidad eritrocitaria.
- Potencial reducción del riesgo de enfermedad injerto contra huésped transfusional.

Esta tecnología podría, en determinados escenarios, reducir la necesidad de irradiación, aunque la evaluación regulatoria, el coste y la vigilancia post-implementación serán determinantes.

### EXPANSIÓN DEL PLASMA UNIVERSAL MEDIANTE INMUNOADSORCIÓN

Las columnas de inmunoadsorción (Glycosorb® ABO) eliminan isoaglutininas anti-A y anti-B, permitiendo generar plasma universal a partir de unidades no grupo AB. Este enfoque podría:

- Optimizar inventarios.
- Reducir dependencia de donantes AB.
- Facilitar transfusión en situaciones críticas.

Requiere validación de actividad de factores de coagulación post-proceso, estabilidad y análisis de viabilidad económica a gran escala.

### **IMPlicACIONES ORGANIZATIVAS Y PERSPECTIVAS FUTURAS**

---

La innovación en hemoterapia exige:

- Validación robusta basada en riesgo.
- Evaluación coste-efectividad.
- Formación específica del personal.
- Integración multidisciplinar.
- Monitorización post-implementación.

El futuro apunta hacia una medicina transfusional más personalizada, segura y basada en evidencia, donde la innovación tecnológica deberá alinearse con sostenibilidad y equidad en el acceso.

## Reglamento SOHO, implicaciones en nuestro día a día

**Dra. Vanesa Martín Palanco**

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

### INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La regulación europea en materia de sangre, tejidos y células se consolidó a comienzos del siglo XXI mediante las Directivas 2002/98/CE y 2004/23/CE. Este marco regulatorio permitió armonizar estándares mínimos de calidad y seguridad, especialmente en prevención de transmisión de enfermedades infecciosas, trazabilidad y biovigilancia. No obstante, la evolución de las terapias más complejas tales como el trasplante de progenitores hematopoyéticos o la inmunoterapia adoptiva, junto a la experiencia derivada de la pandemia COVID-19, evidenciaron limitaciones estructurales importantes que ponían de manifiesto la necesidad de una reforma integral.

El Reglamento (UE) 2024/1938 introduce un modelo único y directamente aplicable que redefine el concepto de Sustancias de Origen Humano (SoHO) y establece una arquitectura de gobernanza integrada. Para los hospitales españoles —especialmente aquellos con actividad de trasplante de progenitores hematopoyéticos y terapias CAR-T— este cambio normativo implica una transformación transversal organizativa y jurídica.

Este reglamento establece un marco único en la Unión Europea para garantizar altos niveles de calidad y seguridad de las “sustancias de origen humano” destinadas a su aplicación en personas (*art 1*), proteger no solo a los receptores, sino también a los donantes y a su descendencia en el caso de la reproducción asistida, asegurar la continuidad del suministro de sustancias críticas e integrar digitalmente la supervisión mediante una Plataforma SoHO Europea.

### DEFINICIÓN Y ÁMBITO DE APLICACIÓN

El artículo 3 de este reglamento define sustancia SoHO como “Cualquier sustancia obtenida del cuerpo humano, contenga células o no, incluidos los preparados resultantes de su procesamiento”.

Estas SoHO incluyen la sangre y componentes sanguíneos, los tejidos, las células reproductoras y no reproductoras y otras sustancias previamente no reguladas como la leche materna procesada o la microbiota fecal, quedando excluidos los órganos destinados a trasplante que permanecen regulados bajo la Directiva 2010/53/UE y la leche materna usada exclusivamente para alimentar a un hijo propio sin procesamiento por una entidad SoHO.

Esta exclusión genera una dualidad regulatoria relevante en hospitales con actividad trasplantadora.

### ENTIDADES Y ESTABLECIMIENTO SOHO

El nuevo marco normativo introduce una distinción estructural fundamental según las actividades realizadas:

*Entidad SoHO (arts. 4 y 20)*: Es cualquier entidad jurídica que realice actividades con sustancias de origen humano tales como el registro de donantes, la obtención, la aplicación clínica o el registro de seguimiento de resultados.

*Establecimiento SoHO (arts. 20-22)*: Es un tipo específico de entidad SoHO que realiza adicionalmente procesamiento, almacenamiento, liberación, importación o exportación de estas sustancias, y que requiere autorización previa de la autoridad competente.

En la práctica, un laboratorio que procesa y criopreserva progenitores hematopoyéticos se considera un Establecimiento SoHO, mientras que una unidad clínica que solo realiza la infusión y el seguimiento es una Entidad SoHO.

### ENTRADA EN VIGOR. PERIODO DE TRANSICIÓN

Aunque el Reglamento entró en vigor a los 20 días de su publicación (julio de 2024), será aplicable, con carácter general, desde el 7 de agosto de 2027 (*art.85*), fecha en la que quedarán derogadas las Directivas 2002/98/CE (sangre) y 2004/23/CE (tejidos y células). Para los hospitales españoles, esto implica una ventana 2026–2027 para preparar cambios de gobernanza, digitalización, trazabilidad y modelos de autorización.

En España, la implantación debe alinearse con los marcos nacionales vigentes: RD 1088/2005 (hemodonación/transfusión) y, para tejidos/células, el RD ley 9/2014 (aprobado tras la anulación del RD 1301/2006 por el Tribunal Supremo), así como con el sistema nacional coordinado por la Organización Nacional de Trasplantes.

### PRINCIPIOS ÉTICOS

El reglamento se fundamenta en los principios bioéticos recogidos en la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea. Se basa en el principio de donación voluntaria y no remunerada (*art. 5*). Este principio busca evitar la mercantilización del cuerpo humano y se fundamenta en el altruismo y la solidaridad. De esta forma:

- **Compensación**: El reglamento permite que los Estados miembros autoricen compensaciones para donantes vivos, siempre que se garantice la neutralidad financiera (el donante no debe tener ganancias ni pérdidas).
- **Condiciones**: Las compensaciones deben ser fijadas por la legislación nacional y ser transparentes.

- Límites: Se prohíben incentivos financieros que fomenten la competencia entre entidades SoHO o comprometan la seguridad de las donaciones.

Además se garantizan otros principios fundamentales como son: el respeto a la integridad del donante y receptor en todas las actividades, la autorización libre y basada en información clara sobre riesgos, beneficios y el derecho a revocar el consentimiento, la protección estricta de datos genéticos y sanitarios, y la mitigación de riesgos de transmisión de enfermedades y respuestas inmunitarias inesperadas.

### INFRAESTRUCTURA DE SUPERVISIÓN Y COOPERACIÓN

El nuevo reglamento crea estructuras orgánicas para facilitar la aplicación coherente de las normas. Estas son las siguientes:

- *Junta de Coordinación de SoHO (art. 67)*: Órgano para promover la coordinación entre los Estados miembros, documentar prácticas de compensación, establecer criterios para SoHO críticas y emitir dictámenes sobre el estatus regulatorio de las sustancias.
- *Plataforma SoHO de la UE (arts 73-75)*: Herramienta digital gestionada por la Comisión para el intercambio seguro de información entre autoridades, registro de entidades y acceso público a directrices técnicas y mejores prácticas.
- *Directrices Técnicas*: El reglamento establece una jerarquía donde se deben seguir preferentemente las directrices del ECDC (para prevención de enfermedades) y las guías EDQM que constituyen los documentos técnicos y normas oficiales elaborados por la Dirección Europea de Calidad de los Medicamentos y la Atención Sanitaria del Consejo de Europa, para garantizar la calidad, seguridad y uso correcto de medicamentos, sustancias farmacéuticas, componentes sanguíneos, órganos, tejidos en Europa.

### CONTINUIDAD DEL SUMINISTRO. CONCEPTO DE SOHO CRÍTICAS

Un aspecto crítico es la gestión de las *SoHO críticas (arts 48-52)*, cuyo suministro insuficiente supondría un riesgo grave para la salud. Los Estados miembros están obligados a diseñar planes nacionales de emergencia para garantizar la autosuficiencia Europea. El objetivo es reducir la dependencia de plasma y otros derivados de terceros países, lo que obligará a las entidades públicas a una mayor pro actividad en la obtención de sustancias, alejándose del modelo de importación reactiva.

*Planes de Emergencia*: Esta normativa crea un capítulo específico: Los Estados miembros deben adoptar planes nacionales de emergencia, seguimiento de reservas y sistemas de alerta de suministro.

*Participación Pública*: Se fomentará la obtención de SoHO mediante la participación del sector público y organizaciones sin ánimo de lucro.

### SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD

El Reglamento exige un sistema de gestión de calidad basado en el análisis de riesgos y oportunidades, fundamentado en el conocimiento científico y proporcional al nivel de riesgo previsto (arts. 23-29), que incluya:

- Control de competencias
- Validación de equipos y sistemas IT: Todos los equipos, software y reactivos que entren en contacto con las SoHO deben estar cualificados y someterse a evaluaciones de riesgo.
- Gestión de cambios.
- Auditorías internas.
- Control de terceros.
- Procedimientos de retirada.
- Planes de continuidad, ya que es obligatorio disponer de planes de preparación para emergencias que garanticen la continuidad ante interrupciones del suministro, epidemias o fallos informáticos.

Comparativamente, el modelo previo exigía sistemas de calidad sectoriales, pero el Reglamento introduce:

- Enfoque transversal.
- Integración obligatoria de todas las actividades SoHO.
- Supervisión más homogénea, ya que la persona responsable debe revisar el SGC al menos una vez al año para evaluar indicadores de calidad, desviaciones y cumplimiento de objetivos estratégicos.
- Inspecciones con intervalo máximo de cuatro años, pudiendo realizarse sin aviso previo.

En hospitales con múltiples áreas implicadas, el reto principal es superar la fragmentación organizativa.

### TRAZABILIDAD Y CONSERVACIÓN DE DATOS

Se exige el uso del Código Único Europeo para la mayoría de SoHO distribuidas (art.45) y que los registros permitan el seguimiento del producto desde la donación hasta la aplicación clínica. La conservación mínima de datos debe ser de al menos 30 años. (art.47)

Para programas de terapia celular avanzada, esto impacta directamente en:

- La cadena de identidad
- Integridad de datos.
- Interoperabilidad de sistemas.
- Protección reforzada de datos genéticos

### HEMOVIGILANCIA Y BIOVIGILANCIA

La biovigilancia es el pilar de la seguridad post-aplicación y presenta desafíos de subnotificación en este sentido. Los artículos 56-63 regulan el sistema de Biovigilancia.

La notificación debe ser obligatoria: Las entidades deben notificar inmediatamente a las autoridades competentes (Organización Nacional de Trasplantes: ONT en España) cualquier Reacción Adversa Grave (RAG) o Efecto Adverso Grave (EAG).

La ONT coordina el sistema nacional de biovigilancia, gestiona las alertas rápidas y comunica incidentes que puedan afectar a otros Estados miembros de la UE.

Los datos necesarios para garantizar la trazabilidad completa desde el donante al receptor deben conservarse durante un mínimo de 30 años.

En comparación con el modelo previo (hemovigilancia y biovigilancia sectorial), el nuevo sistema exige:

- Integración hospitalaria.
- Investigación documentada.
- Cultura no punitiva.
- Coordinación con dispositivos médicos y productos sanitarios.

### MEDICAMENTOS DE TERAPIAS AVANZADAS (ATMP) Y PRODUCTOS FRONTERA

Existe una frontera regulatoria crítica entre los preparados SoHO y los medicamentos fabricados industrialmente.

*Materia prima:* El Reglamento SoHO aplica a la obtención y liberación inicial de las células (como la leucaféresis para CAR-T) hasta que se entregan al fabricante.

*Regulación farmacéutica:* Una vez que la sustancia entra en un proceso de manipulación sustancial (como el cultivo o modificación genética), pasa a estar regulada por la AEMPS o la EMA bajo normas GMP conforme al Reglamento (CE) 1394/2007.

Con respecto a los preparados innovadores, si un centro introduce una novedad en el procesamiento o indicación de una SoHO sin que llegue a ser medicamento, debe solicitar una autorización específica basada en una evaluación de riesgos y un plan de seguimiento clínico.

### RIESGOS EN EL PROCESO DE IMPLANTACIÓN

Los principales riesgos identificados son:

*Fragmentación organizativa:* En grandes hospitales, sangre, tejidos, terapia celular, reproducción, biobancos y logística suelen operar con Sistemas de Gestión de la Calidad y circuitos separados. El Reglamento SoHO amplía el perímetro e introduce plataforma común, por lo que la fragmentación se convierte en riesgo de incumplimiento sistémico.

*Trazabilidad incompleta:* La normativa SoHO exige vincular inequívocamente donante, sustancia SoHO, su documentación, receptor, así como las entidades y conservar estos datos durante 30 años. Si el hospital tiene múltiples sistemas es frecuente que existan discontinuidades o incapacidad de ejecutar una trazabilidad verificable.

*Consentimientos no alineados con nuevos usos y fronteras regulatorias.* En terapias celulares (leucaféresis para ATMP), en el mismo acto clínico se superponen circuitos SoHO y de medicamento de terapias avanzadas. El Reglamento exige consentimiento específico en ciertos supuestos y refuerza información y revocación (según derecho nacional).

*Vigilancia con infradeclaración (especialmente "casi incidentes").* Los sistemas de vigilancia dependen de la cultura y la facilidad de notificación. Tanto hemovigilancia como biovigilancia reconocen la importancia de integrar todos los eslabones y evitar enfoques punitivos que reduzcan la notificación.

*Gestión de terceros insuficiente* (contratos sin obligaciones de calidad). SoHO exige procedimientos para gestión de terceros contratados

dentro del QMS, y las inspecciones revisarán estos aspectos. Esto es crítico cuando una unidad hospitalaria subcontrata procesamiento, criopreservación, transporte o fabricación (ATMP).

*Continuidad del suministro infra desarrollada:* SoHO crea obligaciones de seguimiento de reservas, alertas por escasez y planes de emergencia para entidades/SoHO críticas.

### MEDIDAS MITIGADORAS DE RIESGO

Una estrategia robusta combina gobernanza, Sistema de Gestión de la Calidad transversal, digitalización y simulación:

- *Gobernanza SoHO hospitalaria:* comité SoHO Calidad (Dirección Médica, Calidad, Banco de Sangre, Terapia Celular, Hematología, Farmacia, TIC). Justificación: SoHO introduce coordinación y registro comunes y responsabilidades explícitas.
- *Arquitectura de trazabilidad y datos:* unificar identificadores, diseñar interoperatividad y asegurar retención al menos de 30 años para registros.
- *Vigilancia integrada (RAG/EAG) + hemovigilancia + farmacovigilancia (cuando aplique):* definir un mecanismo único de notificación.
- *Plan de continuidad específico SoHO críticas:* umbrales, roles, comunicación externa y ejercicios de simulación.
- *Programa anual de auditorías tipo inspección:* el Reglamento permite inspecciones sin aviso y exige inspecciones periódicas cada 4 años o menos.

### CONCLUSIONES

El tránsito hacia el Reglamento (UE) 2024/1938 marca el paso de una regulación fragmentada a una gestión técnica integrada. El periodo hasta agosto de 2027 es crítico para la adaptación operativa.

Los ejes con mayor impacto operativo constituyen:

- El registro obligatorio de todas las entidades SoHO y mayor transparencia de datos mediante una Plataforma SoHO de la UE.
- Necesidad de Autorización previa para los "establecimientos de SoHO"
- Autorización de Preparados SoHO: Los centros deben iniciar la revisión de sus procesos para los "preparados SoHO". El nuevo proceso de autorización es significativamente más exigente que bajo el modelo de Directiva y requiere una validación técnica previa.
- Marco de inspecciones con intervalo máximo de 4 años, con posibilidad de inspecciones sin previo aviso
- Trazabilidad y codificación reforzadas (retención mínima de 30 años de los registros) código único europeo para la mayoría de SoHO distribuidas.
- Vigilancia/biovigilancia integrada (RAG/EAG), con coordinación con ECDC en riesgos infecciosos
- Medidas para la continuidad del suministro de "SoHO críticas" (alertas de escasez, planes de emergencia). Se recomienda integrar los planes de contingencia nacionales en la estrategia de suministro de cada centro para reducir la vulnerabilidad ante interrupciones de la cadena de suministro global.

Los centros que adopten un enfoque estratégico y transversal no solo cumplirán la normativa sino que consolidaran su posición como nodos avanzados de terapias celulares y trasplante en el entorno Europeo.

Este cambio normativo no solo eleva la seguridad técnica, sino que redefine la protección de la salud en la Unión, situando a Europa a la vanguardia de la gobernanza biológica global.

### BIBLIOGRAFÍA

---

- Reglamento (UE) 2024/1938 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de junio de 2024.
- Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo.
- Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo.
- Directiva 2010/53/UE del Parlamento Europeo y del Consejo.
- Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre.
- Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio.
- Reglamento (CE) 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo.
- Real Decreto 477/2014, de 13 de junio.
- EDQM. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components.
- EDQM. Guide to the quality and safety of tissues and cells.
- ECDC. Technical guidelines on infectious disease screening in substances of human origin.
- FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy, 9th edition.

## Terapia CAR: de la poyata a la cabecera del paciente

**Dra. Estefanía García Guerrero**

*Instituto de Biomedicina. Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

En la última década, las terapias celulares adoptivas —en particular las células T con receptores quiméricos de antígeno (CAR-T)— han emergido como una alternativa terapéutica revolucionaria para neoplasias hematológicas como linfomas y mieloma múltiple, con tasas de respuesta sin precedentes en pacientes refractarios o en recaída (especialmente en LDCBG y MM avanzado). Sin embargo, pese a estos logros, la traslación efectiva de la evidencia preclínica a beneficios clínicos duraderos sigue limitada por retos interdependientes que afectan a la eficacia, la seguridad y la reproducibilidad del producto.

Desde un enfoque traslacional, los principales desafíos pueden estructurarse en tres ejes: (i) diseño racional del CAR, incluyendo selección de antígeno, afinidad, arquitectura y señalización; (ii) manufactura y requisitos GMP, donde la variabilidad del producto, la eficiencia de transducción, la expansión ex vivo, el control de calidad y el escalado condicionan consistencia, potencia y accesibilidad; y (iii) eficacia clínica y resistencia, un ámbito donde convergen la disfunción/exhaustión de las CAR-T y los mecanismos de escape del tumor, como la heterogeneidad antigénica y la pérdida o modulación de la diana (en MM, de forma notable con BCMA), además de cambios de linaje y mutaciones. Todo ello se ve amplificado por la complejidad del microambiente tumoral, que impone inmunosupresión local, expresión de ligandos inhibitorios, hipoxia, limitación metabólica y barreras físicas que dificultan la infiltración y persistencia de los linfocitos modificados. En paralelo, la toxicidad asociada a estas terapias —incluyendo el síndrome de

liberación de citocinas (CRS) y la neurotoxicidad (ICANS)— constituye una limitación crítica que debe anticiparse y mitigarse desde fases tempranas de desarrollo.

Pese a estas dificultades, el campo ha avanzado rápidamente gracias a innovaciones que optimizan la estructura y función del CAR: nuevos marcos de unión al antígeno (p. ej., D-domains) que pueden reducir agotamiento e inmunogenicidad frente a scFv tradicionales; la incorporación de dominios coestimuladores con perfiles de señalización diferenciados (como 4-1BB o ICOS); y la implementación de interruptores de seguridad (suicide switches) para controlar eventos adversos graves. Asimismo, estrategias multi-diana (dual, tándem; p. ej., CD19/CD22 o combinaciones basadas en BCMA) disminuyen el riesgo de escape por pérdida de antígeno, mientras que la edición génica (TALEN o CRISPR/Cas9) impulsa el desarrollo de plataformas alogénicas “off-the-shelf” orientadas a productos más universales y estandarizables. Complementariamente, se exploran combinaciones farmacológicas, sistemas modulables (ON-switch, lógica AND/synNotch) y aproximaciones in vivo con el objetivo de acortar tiempos y reducir costes.

En conjunto, estos avances —apoyados por plataformas preclínicas cada vez más refinadas (cultivos 3D, ensayos funcionales en tiempo real y modelos de toxicidad in vitro)— configuran un marco integrador para priorizar decisiones de diseño y manufactura que acerquen la terapia CAR-T a respuestas más profundas, seguras y duraderas.

# Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT). Actualización en diagnóstico y tratamiento

**Dra. Eva Mingot Castellano**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

## 1. INTRODUCCIÓN: ¿QUÉ ES LA PTT?

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una microangiopatía trombótica (MAT) poco frecuente pero potencialmente mortal, caracterizada por una anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia grave y daño orgánico isquémico debido a la formación de microtrombos diseminados en la microcirculación. Su patogenia radica en una deficiencia grave de la enzima ADAMTS13 (una metaloproteasa que fragmenta los multímeros de factor von Willebrand [FvW]), definida por una actividad inferior al 10%.

Históricamente, el diagnóstico se basaba en la "pentada clásica" (trombocitopenia, anemia hemolítica, fiebre, síntomas neurológicos y disfunción renal), pero hoy se sabe que esta pentada solo ocurre en menos del 10% de los casos agudos. Las guías españolas actuales y las internacionales de la ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) han redefinido la enfermedad basándose exclusivamente en el déficit de ADAMTS13. La PTT se divide en dos tipos:

- PTT adquirida o inmunomediada (PTTa/iPTT): Causada por autoanticuerpos contra ADAMTS13.
- PTT congénita (PTTc) o síndrome de Upshaw-Schulman: Debida a mutaciones bialélicas en el gen ADAMTS13.

Antes del uso de la plasmaféresis, la mortalidad de la PTTa superaba el 90%. En la actualidad, con el tratamiento estándar, la mortalidad se sitúa entre el 5% y 10%, en la mayoría de los casos por retraso en el inicio del tratamiento (falta de protocolización, no acceso a plasmaféresis o caplacizumab). La mortalidad es menor en las recaídas porque se agiliza el diagnóstico.

## 2. BASES DEL DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica inicial es una emergencia médica. Se basa en la presencia de trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática (MAHA) (esquistocitos en frotis de sangre periférica, elevación de LDH, haptoglobina indetectable y prueba de Coombs directo negativa).

Para confirmar el diagnóstico y guiar el tratamiento, es imperativo obtener una muestra de sangre para medir la actividad de ADAMTS13 antes de iniciar cualquier terapia con plasma. Ante la falta de acceso inmediato a pruebas de ADAMTS13, se utilizan sistemas de puntuación como el French Score y el PLASMIC Score. Un French Score de 2 o un PLASMIC Score mayor o igual a 6 indican una alta probabilidad de déficit grave de ADAMTS13 y justifican el inicio inmediato del tratamiento. La asociación al French Score de 2 la presencia de un cociente proteinuria/creatinuria menor de 1,5 aumenta la especificidad al 90%. Una vez confirmado el déficit (<10%), se debe investigar la presencia

de anticuerpos inhibidores o IgG anti-ADAMTS13 para confirmar iPTT o descartar PTTc mediante estudio genético si los anticuerpos son negativos (menor de 0.6 unidades Bethesda por método funcional).

Aunque el gold estándar para la cuantificación de ADAMTS13 y su inhibidor son la ELISA y el FRET, la necesidad de un diagnóstico rápido en los servicios de urgencias ha impulsado el desarrollo de técnicas accesibles.

- **Test de Quimioluminiscencia (CLIA):** El sistema HemosIL AcuStar permite obtener resultados automatizados de actividad de ADAMTS13 en unos 33 minutos. Grupos españoles, liderados por expertos andaluces y madrileños, han validado esta técnica mostrando una concordancia excelente con el estándar de oro (FRET) y ausencia de falsos negativos para valores <10%.
- **Test Semicuantitativos (Point-of-care):** El test Technoscreen utiliza una tira reactiva que indica niveles de actividad (0, 10, 40 u 80 IU/dL) en poco tiempo. Aunque requiere confirmación cuantitativa, su alta sensibilidad y valor predictivo negativo lo hacen ideal para centros no especializados en el ámbito andaluz para decidir el traslado rápido a unidades de referencia. Aún en desarrollo y no comercializado.

## 3. BASES DEL TRATAMIENTO

El abordaje clínico se apoya en tres pilares fundamentales que buscan la eliminación de anticuerpos, la reposición de la enzima y el bloqueo de la microtrombosis.

1. Recambio Plasmático Terapéutico (TPE): Sigue siendo el estándar para reponer ADAMTS13 y eliminar multímeros de FvW y autoanticuerpos.
2. Inmunosupresión:
  - Corticosteroides: Se administran de forma universal (p. ej., prednisona 1 mg/kg o pulsos de metilprednisolona) para frenar la producción de autoanticuerpos. El grupo de Viena y las guías internacionales enfatizan el uso juicioso de esteroides. Se recomiendan dosis altas (prednisona 1 mg/kg o metilprednisolona 125 mg c/6-12h). Los esteroides deben mantenerse hasta que el recuento de plaquetas se recupere y se detenga el TPE. Posteriormente, se debe realizar un descenso gradual en un periodo de 3 semanas. En casos de ADAMTS13 persistente bajo, el grupo de Viena sugiere que el rituximab es preferible a ciclos prolongados de esteroides para minimizar efectos secundarios metabólicos.
  - Rituximab (Anti-CD20): Se ha convertido en un estándar de facto en primera línea en muchos protocolos, acelerando la remisión y redu-

ciendo el riesgo de recaída. Las dosis recomendadas son 375mg/m<sup>2</sup>/semanax4 semanas o dos dosis de 500mg/m<sup>2</sup> separadas 15 días.

- Terapia anti-FvW (Caplacizumab): Este nanobody bloquea la unión de las plaquetas a los multímeros de FvW, deteniendo la formación de trombos de forma casi inmediata y protegiendo los órganos durante la fase crítica del episodio. La dosis recomendada es 10mg iv previo al primer TPE y luego 10mg tras cada TPE y una vez suspendido diario hasta ADAMTS13 mayor del 20%. Se recomienda pedir niveles a las 3 semanas de iniciado el tratamiento y cada 2 semanas tras esto hasta niveles mayores del 20% luego ir espaciando de terminación. En mi experiencia personal, uno a los dos meses de estos niveles mayores del 20% y si ascenso espaciar a 2 al año según evolución los primeros 2 años. Cuantificar las poblaciones B puede ser útil porque suele preceder a posibles recaídas.

La dinámica de recuperación de la enzima es un tema de debate actual.

- Datos del Registro Español (REPTT): Estudios recientes en España analizando 113 episodios muestran que no hay un retraso real en la recuperación de ADAMTS13 atribuible al caplacizumab cuando se mide desde el inicio del tratamiento. La aparente demora reportada en otros estudios se debe a que el caplacizumab permite suspender el TPE mucho antes, creando la ilusión de que la enzima tarda más en normalizarse tras el fin de la plasmaféresis.
- Datos de Alemania y Japón: En Alemania se ha observado que la recuperación depende críticamente del uso de inmunosupresión potente guiada por niveles de ADAMTS13. En Japón, se ha reportado que niveles elevados de inhibidores al inicio pueden predecir un fenómeno de "inhibitor boosting" (aumento de títulos tras iniciar TPE), lo que puede retrasar la recuperación enzimática si no se usa rituximab precozmente.
- Datos de Inglaterra: El grupo del Reino Unido ha descrito que en la era del caplacizumab, algunos pacientes muestran una normalización más lenta de ADAMTS13, posiblemente debido a una menor exposición total al volumen de plasma del TPE, que normalmente ayudaría a aclarar los anticuerpos.

La relación entre el uso de caplacizumab y los tiempos de recuperación de la actividad de ADAMTS13 es un tema de debate reciente en la literatura médica. Según las fuentes, el caplacizumab no altera la recuperación de la enzima de forma intrínseca, sino que modifica la dinámica del tratamiento y la percepción clínica de dicha recuperación por las siguientes razones:

- Efecto del caplacizumab:
  - Efecto de "espejismo" o ilusión de retraso: Estudios del Registro Español de PTT (REPTT) indican que no existe un retraso real en la recuperación de ADAMTS13 cuando se mide desde el inicio del tratamiento (comienzo del recambio plasmático o PEX). Sin embargo, sí parece haber un retraso si se mide desde el final del PEX. Esto ocurre porque el caplacizumab permite suspender las sesiones de PEX mucho antes de lo habitual al normalizar rápidamente la cifra de plaquetas. Al terminar el recambio de forma precoz, se detiene la eliminación mecánica de autoanticuerpos antes de

que la inmunosupresión (como el rituximab) haya tenido tiempo de actuar, lo que mantiene la actividad de ADAMTS13 en niveles bajos durante más tiempo tras la última sesión de PEX.

- Menor aclaramiento de autoanticuerpos: El caplacizumab tiene un mecanismo de acción dirigido exclusivamente a bloquear la unión entre el factor von Willebrand (FvW) y las plaquetas; no corrige el déficit de ADAMTS13 ni elimina los autoanticuerpos. Al reducir significativamente el número de sesiones de TPE, se pierden oportunidades para la eliminación física de las IgG inhibitoras y la reposición de enzima exógena. Dado que la vida media de la IgG es de aproximadamente 21 días, sin el aclaramiento acelerado que proporciona el recambio plasmático, los anticuerpos permanecen en circulación por más tiempo.
- Enmascaramiento del "inhibitor boosting" (aumento de inhibidores): Se ha observado que algunos pacientes experimentan un rebote o aumento de los títulos de inhibidores tras iniciar el tratamiento (fenómeno de reactivación inmunológica). En la era pre-caplacizumab, esto se detectaba por una caída en las plaquetas (exacerbación), lo que obligaba a mantener el PEX. El caplacizumab "enmascara" esta actividad inmunológica al mantener las plaquetas normales a pesar de la persistencia de niveles altos de inhibidores y multímeros de FvW ultragrandes.
- Dependencia de la inmunosupresión potente: Al reducirse la dependencia del PEX, la recuperación de ADAMTS13 pasa a depender casi exclusivamente de la rapidez con la que la inmunosupresión detenga la producción de autoanticuerpos. En contextos donde el uso de rituximab se retrasa o no es de primera línea, la persistencia de los inhibidores se hace más evidente y prolonga el tiempo hasta que la actividad de ADAMTS13 alcanza niveles protectores mayores de un 20%.

En resumen, el caplacizumab altera los tiempos de recuperación principalmente porque desvincula la respuesta clínica (plaquetas) de la respuesta biológica (ADAMTS13), lo que lleva a una reducción del tratamiento sustractivo (PEX) y deja la normalización de la enzima supeeditada a la eliminación natural o farmacológica de los autoanticuerpos. Por ello, las guías enfatizan la importancia de monitorizar los niveles de ADAMTS13 para guiar de forma segura la interrupción del fármaco.

#### 4. TRATAMIENTO DE LA PTTA EN AUSENCIA DE RECAMBIO PLASMÁTICO (TPE)

Una de las tendencias actuales más disruptivas es el manejo de la PTTa sin TPE. Este enfoque podría estar indicado en casos de intolerancia grave al plasma o en pacientes con cuadros leves/moderados, aunque el TPE sigue siendo fundamental en casos con refractariedad inmunológica o complicaciones por infecciones (como CMV o VIH) que pueden retrasar la respuesta al caplacizumab.

Un estudio retrospectivo analizó 42 episodios de PTTa tratados con caplacizumab e inmunosupresión, pero omitiendo el TPE si las plaquetas aumentaban tras la primera dosis de caplacizumab. No se encontraron diferencias significativas en el tiempo de normalización de plaquetas o mortalidad frente al grupo con TPE. El estudio MAYARI es un ensayo

clínico fase 3 internacional en curso diseñado para evaluar formalmente la eficacia y seguridad de este régimen libre de TPE.

## 5. EVIDENCIA DE ADAMTS13 RECOMBINANTE EN PTT

El desarrollo de la forma recombinante de ADAMTS13 ha marcado un hito en la terapéutica de la enfermedad.

- **PTT Congénita:** En un ensayo fase 3, el ADAMTS13 recombinante (40 IU/kg) demostró alcanzar niveles de actividad cercanos al 100%, con una reducción significativa de las manifestaciones clínicas frente al tratamiento con plasma estándar y ausencia de desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Además, su administración es mucho más rápida y segura (pocos minutos frente a horas de infusión de plasma).
- **PTT Adquirida:** Se ha reportado el uso de ADAMTS13 recombinante como terapia de rescate en casos de iPTT refractaria. En un caso clínico crítico, su administración permitió saturar y neutralizar el autoanticuerpo circulante, logrando la remisión clínica cuando todas las demás terapias (incluyendo TPE doble volumen y caplacizumab) habían fallado.

## 6. MANEJO DE EXACERBACIONES Y RECAÍDAS

El grupo alemán de estudio de TTP (REACT-2020) ha incidido en que, bajo tratamiento con caplacizumab, los síntomas clásicos de recaída pueden estar enmascarados. Antes de etiquetar un fallo de tratamiento como refractariedad, se deben descartar infecciones concomitantes (p. ej., CMV o sepsis) y la falta de adherencia al tratamiento subcutáneo diario con caplacizumab tras el alta hospitalaria. Respecto a las exacerbaciones, en la época caplacizumab, la mayoría ocurren por la interrupción prematura del caplacizumab cuando la actividad de ADAMTS13 aún es indetectable. Las guías internacionales y españolas abogan por un enfoque guiado por ADAMTS13 para decidir el cese del tratamiento, no suspender si ADAMTS13 menor de 20%, si bien en pacientes con niveles persistentemente bajos en remisión clínica debe evaluarse caso a caso.

## 7. NOVEDADES EN LAS GUÍAS DE 2025 RESPECTO A LAS DE 2020

La actualización focalizada de la ISTH en 2025 introduce cambios significativos, especialmente en la PTT congénita (PTTc):

- **PTTc en remisión:** Se emite una nueva recomendación fuerte a favor del uso de ADAMTS13 recombinante sobre la infusión de plasma fresco congelado (FFP) para la profilaxis, basándose en una mayor eficacia y mejor perfil de seguridad.
- **Cambio en la dirección para PTTc:** Se pasa de una posición neutral a sugerir el uso de profilaxis con FFP sobre una estrategia de "esperar y ver" si no hay disponibilidad de enzima recombinante, debido al alto riesgo de daño orgánico acumulativo a largo plazo.
- **PTTa:** No se han modificado las recomendaciones de 2020 para la fase aguda, reafirmando la terapia triple (TPE, esteroides, capla-

cizumab y rituximab), pero se ha reforzado la evidencia sobre la rentabilidad del caplacizumab gracias al estudio capla 1000+. Este estudio confirma una reducción de hasta 4 veces en el riesgo de muerte a los 3 meses y una disminución significativa de la carga asistencial (menos sesiones de TPE y días de hospitalización). Además, se discute la posibilidad de regímenes libres de TPE (basados solo en caplacizumab e inmunosupresión) para casos seleccionados, aunque aún se consideran en fase de investigación.

- La guía de 2025 modifica ligeramente la declaración sobre el uso de antiagregantes y anticoagulantes. Se sugiere considerar la tromboprofilaxis (como heparina de bajo peso molecular) una vez que el recuento de plaquetas sea  $> 50 \times 10^9/L$ , especialmente en pacientes con riesgo aumentado de eventos venosos. Asimismo, se recomienda un enfoque multidisciplinar (neurología, cardiología) para manejar eventos trombóticos mayores en supervivientes de iTTP.

## 8. PROFILAXIS CON RITUXIMAB

El uso de rituximab de forma preventiva en fase de remisión es una estrategia clave avalada por el grupo de Viena y el registro francés. En una cohorte de 92 pacientes, el rituximab preventivo logró la recuperación de ADAMTS13 en el 85% de los casos y redujo drásticamente la incidencia de recaídas clínicas de 0.33 a 0 episodios por año. Esta estrategia es segura (efectos secundarios leves como reacciones infusionales o enfermedad del suero en el 20% de los casos) y probablemente coste-efectiva al evitar hospitalizaciones por episodios agudos.

El uso de rituximab como terapia preventiva de recaída en pacientes en los que los niveles de ADAMTS13 descienden por debajo de un 20-30% es una realidad clínica, si bien la evidencia es aún limitada. El tratamiento preemptivo logra prevenir la progresión a recaída clínica en aproximadamente el 85% de los casos. Se ha observado que un ciclo completo de 4 dosis proporciona un intervalo libre de retreatment más prolongado (mediana de 40 meses) en comparación con dosis únicas o dobles (mediana de 18 meses). El número Necesario a Tratar (NNT): Se estima que tratar a 1.6 pacientes con rituximab preemptivo evita una recaída clínica, y tratar a 32 pacientes evita una muerte relacionada con la enfermedad. En la fase aguda, el NNT para prevenir una recaída es de 3.3 pacientes.

Aproximadamente un 10-15% de los pacientes son refractarios al rituximab o presentan respuestas no sostenidas, lo que obliga a considerar alternativas como el bortezomib o fármacos dirigidos a células plasmáticas.

## 9. NO RECUPERAN ADAMTS13

El manejo de los pacientes con PTTa que no recuperan niveles protectores de ADAMTS13 (definido generalmente como una actividad  $< 20\%$  a pesar de la remisión clínica) es uno de los mayores retos actuales, ya que esta "recaída biológica" predice fuertemente una recaída clínica inminente. Mientras que el rituximab es el estándar para inducir la remisión de la enzima, aproximadamente un 10-15% de los pacientes presentan refractariedad o intolerancia a este fármaco, lo que obliga a emplear terapias dirigidas contra células plasmáticas o anticuerpos

anti-CD20 de nueva generación. Otras terapias empleadas en pacientes refractarios a anti-CD20 son:

- Bortezomib (Inhibidor del Proteasoma):
  - Mecanismo: Induce la apoptosis de las células plasmáticas auto-reactivas al bloquear el proteasoma 26S, alterando la homeostasis proteica.
  - Eficacia: En un estudio multicéntrico italiano, el bortezomib mostró una tasa de respuesta del 59% en pacientes refractarios a rituximab. Es particularmente eficaz cuando se usa en la fase aguda (82% de respuestas), permitiendo en muchos casos la suspensión del caplacizumab.
  - Esquema: Generalmente se administra en dosis de 1.3 mg/m<sup>2</sup> por vía subcutánea (días 1, 4, 8 y 11), pudiendo repetirse el ciclo cada 21 días.
  - Observación: La respuesta puede ser tardía, ocurriendo a veces hasta 4 meses después del tratamiento, lo que sugiere una estrategia de "espera vigilante" tras el primer ciclo.
- Daratumumab (Anti-CD38):
  - Mecanismo: Anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD38, altamente expresado en células plasmáticas, induciendo su eliminación por citotoxicidad mediada por el complemento y otros mecanismos.
  - Eficacia: En una serie de casos en Francia, el daratumumab logró la mejoría de ADAMTS13 en 8 de 9 episodios tratados, con normalización completa en 3 casos. Ha demostrado ser eficaz incluso tras el fallo de bortezomib y ciclosporina A.
  - Esquema: Dosis de 16 mg/kg IV semanalmente (o 1800 mg SC) durante 4 a 6 semanas.
- Anticuerpos Anti-CD20 de Nueva Generación
 

Cuando el paciente presenta reacciones de hipersensibilidad grave al rituximab (como la enfermedad del suero inducida por rituximab - RISS) o una respuesta muy transitoria, se han utilizado con éxito alternativas humanizadas: Obinutuzumab y Ofatumumab. En el Registro del Reino Unido, 15 pacientes recibieron estos fármacos con una tasa de remisión del ADAMTS13 del 93%. El obinutuzumab (tipo II) parece tener una mayor capacidad de inducir muerte celular directa que el rituximab. Se recomienda una dosis de prueba baja (100 mg de obinutuzumab o 300 mg de ofatumumab) antes de la dosis completa de 1000 mg para evaluar la tolerancia.
- Otras Opciones de Inmunosupresión
  - Ciclosporina A (CSA): Aunque el estudio controlado inicial sugirió una eficacia limitada frente a prednisona, datos recientes muestran que la CSA como terapia preemptiva logra normalizar el ADAMTS13 en el 93% de los pacientes con deficiencia persistente tras rituximab.
  - Vincristina y Ciclofosfamida: Siguen siendo opciones de rescate en casos de refractoriedad extrema, aunque su uso ha disminuido con la llegada de las nuevas terapias dirigidas.

## 10. COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

La PTT no es un evento agudo aislado; los supervivientes enfrentan una carga crónica importante:

- Neurológicas y Cognitivas: Hasta un 60% de los pacientes presenta déficits cognitivos persistentes (memoria, atención y velocidad de procesamiento). Se han identificado lesiones en la sustancia blanca y microinfartos cerebrales silentes en resonancia magnética.
- Cardiovasculares: Existe un riesgo aumentado de hipertensión arterial y eventos cardiovasculares mayores (MACE), como ictus e infartos de miocardio, que ocurren a edades más tempranas que en la población general.
- Psicológicas: Prevalencia muy alta de depresión (44-68%), ansiedad y trastorno de estrés postraumático (TEPT) debido al trauma del episodio agudo y el miedo a la recaída.
- Otras: Desarrollo de otras enfermedades autoinmunes (p. ej., lupus sistémico) en un 20% de los pacientes durante el seguimiento.

El abordaje de las secuelas cognitivas en los supervivientes de la Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) ha ganado relevancia conforme se ha empezado a reconocer la enfermedad como un trastorno crónico y no solo un evento agudo aislado. Actualmente, las estrategias para manejar estos efectos se centran en la detección precoz, la evaluación multidisciplinar y el uso de herramientas de cribado específicas.

Las principales formas en que se están abordando estas secuelas son:

- Incorporación de cribado anual sistemático: Dado que hasta un 60% de los pacientes presenta déficits cognitivos persistentes (especialmente en memoria, atención y velocidad de procesamiento), las guías y expertos recomiendan realizar una evaluación anual de la función cognitiva y del estado anímico durante la fase de remisión. Este seguimiento busca identificar problemas que a menudo pasan desapercibidos en las exploraciones físicas neurológicas convencionales.
- Uso de herramientas de evaluación validadas: Para medir el impacto real en los supervivientes, se están utilizando escalas específicas en las consultas de seguimiento:
  - MoCA (Montreal Cognitive Assessment): Recomendada para detectar deterioro cognitivo leve en pacientes en remisión.
  - FACT-Cog (Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function): Se ha empezado a utilizar para evaluar la función cognitiva autoinformada por el paciente, mostrando una fuerte correlación con la calidad de vida mental.
  - SF-36 y EQ-5D: Escalas de calidad de vida para medir el impacto global de la fatiga y el bienestar mental.
  - PHQ-9 y GAD-7: Herramientas breves para el cribado de depresión y ansiedad, que frecuentemente coexisten con el deterioro cognitivo.
- Manejo Multidisciplinar y Rehabilitación: El tratamiento de las secuelas está evolucionando hacia un modelo de atención multidisciplinar que incluye a hematólogos, neurólogos, psiquiatras, psicó-

logos y expertos en rehabilitación. Se plantea que la rehabilitación cognitiva y ciertos tipos de ejercicio físico podrían ayudar a mejorar la función de las regiones cerebrales afectadas (como la corteza cingulada y el lóbulo frontal). También se subraya la importancia de dar apoyo psicológico para tratar el trastorno de estrés posttraumático (TEPT) y los flashbacks, reportados por un alto porcentaje de supervivientes.

Existe un interés creciente en determinar si el uso precoz de fármacos como el caplacizumab puede prevenir estas secuelas a largo plazo al reducir el tiempo de exposición a la isquemia microvascular durante el episodio agudo. Aunque los datos preliminares muestran algunas mejoras numéricas en las puntuaciones cognitivas tras tres años, los resultados aún no son concluyentes y requieren estudios de seguimiento más prolongados. En el caso de caplacizumab al detener la agregación plaquetaria de manera casi instantánea, el caplacizumab protege los órganos, incluido el cerebro, de la isquemia microvascular durante la fase aguda del episodio. Se considera que el mayor beneficio para evitar secuelas neurológicas se obtiene cuando el fármaco se administra de forma precoz (idealmente en los primeros 3 días), evitando así una exposición prolongada a un entorno protrombótico. En el estudio de seguimiento Post-HERCULES, se observó una mejora numérica superior en las puntuaciones de la escala neurocognitiva RBANS tras 3 años en los pacientes tratados con caplacizumab frente a los que recibieron placebo (mejora de 4.2 vs. 2.1 puntos), aunque las puntuaciones iniciales eran similares.

## BIBLIOGRAFIA

- Gómez-Seguí I, Pascual Izquierdo C, Mingot Castellano ME, de la Rubia Comos J. An update on the pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Hematol*. 2023;16(1):17-32.
- Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2486-95.
- Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2496-502.
- 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.e1-14.
- Cuker A, Cataland SR, Coppo P, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood*. 2021;137(14):1855-61.
- Zheng XL, Al-Housni Z, Cataland SR, et al. 2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2025.
- Scully M, Antun A, Cataland SR, et al. Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2024;390(17):1584-96.
- Mingot-Castellano ME, García-Candel F, Martínez-Nieto J, et al. ADAMTS13 recovery in acute thrombotic thrombocytopenic purpura after caplacizumab therapy. *Blood*. 2024;143(18):1807-15.
- Kühne L, Knöbl P, Eller K, et al. Management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura without therapeutic plasma exchange. *Blood*. 2024;144(14):1486-95.
- Moore GW, Meijer D, Griffiths M, et al. A multi-center evaluation of TECHNOSCREEN® ADAMTS-13 activity assay as a screening tool for detecting deficiency of ADAMTS-13. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1686-94.
- Brodsky MA, Sukumar S, Selvakumar S, et al. Major adverse cardiovascular events in survivors of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2021;96(12):1587-94.
- Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2018;132(20):2143-53.
- Holmes S, Podger L, Bottomley C, et al. Survival after acute episodes of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) - cognitive functioning and health-related quality of life impact. *Hematology*. 2021;26(1):465-72.
- Saito K, Sakai K, Kubo M, et al. Persistent ADAMTS13 inhibitor delays recovery of ADAMTS13 activity in caplacizumab-treated Japanese patients with iTTP. *Blood Adv*. 2024;8(9):2151-59.
- Tanaka H, Sakai K, Tamura S, et al. Challenges in managing iTTP: insights into ADAMTS13 inhibitor boosting during caplacizumab therapy. *Ann Hematol*. 2025;104:1507-14.
- Coppo P, Bubenheim M, Benhamou Y, Völker L, Brinkkötter P, Kühne L, et al. Caplacizumab use in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an international multicentre retrospective Cohort study (The Capla 1000+ project). *EClinicalMedicine*. 2025 Mar 30;82:103168.



# SEVILLA

MORFOLOGÍA  
CLASIFICACIÓN OMS  
HEMATOLOGÍA



## CASOS CLÍNICO-CITOLÓGICOS



*J. Ferrer*



## Varón de 59 años: de la morfología al cariotipo, una translocación de tres vías

Dr. Abel Rosado Rodríguez

Hospital Universitario Jerez de la Frontera, Cádiz

Varón de 59 años que consulta en abril de 2021 por 10 días de mialgias, astenia, escalofríos con sudoración, febrícula y pérdida ponderal de 5 kg en una semana. Se objetivó 36.000 plaquetas, sin alteraciones en frotis, con alta a domicilio. Setenta y dos horas después reconsulta por persistencia clínica y epistaxis leve. LDH > 15.000 y 17.000 plaquetas. En el frotis de sangre periférica se objetivó desviación a la izquierda y un 5% de células con alta relación núcleo/citoplasma y nucléolo, compatibles con blastos, por lo que fue trasladado a nuestro centro ante sospecha de hemopatía aguda. A su llegada presentaba trombocitopenia, deterioro de la función hepática y elevación marcada de LDH. El TAC de 4 áreas mostró lesiones esplénicas (hasta 17 mm). El estudio de líquido cefalorraquídeo no evidenció infiltración.

En sangre periférica se identificó ~5% de células inmaduras linfoides, pleomorfas y de gran tamaño, citoplasma basófilo agranular, cromatina laxa y vacuolización leve en ~25%, con un subgrupo más redondeado y homogéneo con vacuolización más intensa. El aspirado medular mostró médula hiper celular con intensa infiltración por blastos de tamaño mediano-grande, pleomorfos, con vacuolización en aproximadamente un tercio, y megacariocitos disminuidos. La citoquímica fue negativa para mieloperoxidasa y PAS, el rojo al aceite resultó parcialmente positivo. La citometría de flujo evidenció ~81% de eventos en región blástica con fenotipo B maduro de centro germinal: CD19+, CD10+, CD38+, cCD79a+, sin marcadores de inmadurez (TdT-, CD34-), CD20 heterogéneo/débil o negativo (~50%), inmunoglobulinas de superficie negativas y restricción intracitoplasmática lambda positiva.

Ante la discordancia morfología-inmunofenotipo inicial, se planteó diagnóstico diferencial entre: 1) leucemia/linfoma linfoblástico B precursor (esperable TdT+ y/o CD34+, PAS en "bloques"); 2) neoplasia de Burkitt clásica (células medianas monomorfas, vacuolas lipídicas prominentes, inmunoglobulina de superficie positiva, BCL2 habitualmente negativo, MYC con gen de inmunoglobulina); y 3) neoplasia B madura agresiva con reordenamientos de BCL2 y BCL6 (espectro morfológico variable, "Burkitt-like", CD20 variable y confirmación por FISH).

El cariotipo inicial (ISCN 2016) fue 46,XY, add(4)(q35), t(14;18)(q32;q21), sugerente de IGH::BCL2. Reordenamientos negativos para ABL1, KMT2A, TCF3::PBX1 y ETV6::RUNX1). Se confirmó traslocación IGH::BCL2. Se solicitó FISH dirigido a MYC, demostrando IGH::MYC positivo. La revisión citogenética concluyó translocación recíproca de tres vías: 46,XY, add(4)(q35), t(8;14;18)(q24;q32;q21) [30], con participación simultánea de MYC (8q24), IGH (14q32) y BCL2 (18q21). En muestras de anatomía patológica se confirmó positividad para MYC y BCL2 y negativa para BCL6. Diagnóstico final: LLA-B madura/L3 con t(8;14;18) e IGH::MYC e IGH::BCL2, en el contexto de cariotipo complejo.

Se inició inducción según PETHEMA BURKIMAB-14 (abril-julio 2021), alcanzando remisión completa con EMR negativa, con indicación de trasplante alogénico. En agosto de 2021 presentó recaída pre-trasplante con infiltración medular ~72% y pérdida de CD20; LCR negativo. Se administró R-EPOCH y metotrexato intratecal. En septiembre recibió tercera línea con inotuzumab (en monoterapia y posteriormente combinado con hiper-CVAD), con neutropenia febril. En noviembre precisó rescate con FLAG-IDA, presentando complicaciones con síndrome de obstrucción sinusoidal tratado con defibrotide y hemorragia digestiva alta; se valoró trasplante frente a terapia con células CAR-T. Evolucionó con refractariedad, infecciones y deterioro clínico progresivo, falleciendo el 29/12/2021.

Teniendo en cuenta la clasificación actuales: aunque t(8;14;18) es una configuración estructural infrecuente, el rasgo definitorio es la coexistencia de reordenamientos de MYC y BCL2. En la OMS5 y en la ICC22, estos casos se encuadran dentro de neoplasias B maduras agresivas definidas por reordenamientos concomitantes de MYC y BCL2 (con o sin BCL6), que refinan el enfoque OMS 2016 de "doble/triple alteración". Por tanto, se interpreta como neoplasia B madura agresiva con reordenamientos MYC y BCL2, con morfología tipo Burkitt y presentación leucémica, más que Burkitt clásico.

# Linfocitosis, rash cutáneo grave y deterioro neurológico tras terapia CAR-T en LBDCG refractario: integración citológica en el diagnóstico diferencial

Dra. Carmen Lucena Arjona

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

## INTRODUCCIÓN

La terapia con células T modificadas con receptor quimérico frente a CD19 (CAR-T) ha supuesto un avance terapéutico significativo en el manejo del linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) refractario o en recaída. No obstante, su administración puede asociarse a toxicidades inmunomediadas potencialmente graves, como el síndrome de liberación de citocinas (CRS), la neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes (ICANS) y el síndrome hemofagocítico asociado a células efectoras inmunes (IEC-HS). Estas complicaciones pueden presentar manifestaciones clínicas y analíticas superponibles con infección sistémica o progresión tumoral, convirtiendo el periodo postinfusión en un escenario diagnóstico complejo. En este contexto, la integración de datos clínicos, analíticos, citomorfológicos e inmunofenotípicos resulta fundamental para orientar el diagnóstico diferencial.

## CASO CLÍNICO

### Historia Clínica

Varón de 56 años diagnosticado en marzo de 2025 de linfoma B difuso de células grandes fenotipo no centro germinal (CD10<sup>-</sup>/BCL6<sup>+</sup>/MUM1<sup>+</sup>), estadio IV-XB, con elevado índice proliferativo (Ki-67 90%) y afectación ganglionar y extranodal extensa. Presentaba un R-IPi de 3 puntos y un CNS-IPi de 4, indicativos de enfermedad biológicamente agresiva y alto riesgo de recaída en sistema nervioso central.

Tras tratamiento de primera línea con R-CHOP (6 ciclos) se objetivó progresión confirmada mediante PET-TAC y biopsia. Posteriormente recibió tratamiento puente con BRAM, polatuzumab y quimioterapia intratecal ante sospecha de afectación del sistema nervioso central, seguido de R-Pola-ICE ante nueva progresión, siendo finalmente candidato a terapia CAR-T anti-CD19.

El paciente ingresó para administración de terapia CAR-T en noviembre de 2025, iniciándose linfodepleción previa a la infusión celular. En el día +2 postinfusión desarrolló un CRS grado 3, requiriendo ingreso en UCI y tratamiento con tocilizumab, corticoterapia y soporte vasopresor.

Posteriormente presentó deterioro neurológico progresivo con descenso del ICE score hasta 0 puntos, inestabilidad hemodinámica y respuesta inflamatoria sistémica intensa, con rash petequeal y lesiones purpúricas. Ante esta evolución clínica se planteó un diagnóstico diferencial entre progresión tumoral, infección sistémica y toxicidad inmunomediada asociada a terapia CAR-T, lo que motivó la realización de estudios complementarios dirigidos.

### Pruebas complementarias

Analíticamente se observó leucopenia inicial con posterior linfocitosis compatible con expansión de células CAR-T. Destacaba una marcada elevación de ferritina, incremento de IL-6 y triglicéridos, elevación de dímero D y descenso progresivo del fibrinógeno, junto con citólisis y colestasis progresivas.

El aspirado de médula ósea mostró hipocelularidad con predominio de linfocitos grandes reactivos y hemofagocitosis, sin infiltración tumoral. La citometría de flujo en sangre periférica y médula ósea demostró expansión significativa de linfocitos T CD3<sup>+</sup>, con expresión del CAR frente a CD19 en aproximadamente el 80% de las células analizadas y predominio del fenotipo CD4<sup>+</sup>.

El estudio del líquido cefalorraquídeo evidenció pleocitosis mononuclear leve sin infiltración tumoral ni infección. La biopsia cutánea mostró dermatosis inflamatoria con necrosis epidérmica focal y ausencia de infiltración linfomatosa.

### Diagnóstico

La integración de los hallazgos clínicos, analíticos, citomorfológicos e inmunofenotípicos fue compatible con toxicidad inmunomediada grave post-CAR-T, consistente en síndrome de liberación de citocinas y neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes, asociadas a síndrome de activación macrofágica.

### Evolución

A pesar del tratamiento intensivo con bloqueo de IL-6, corticoterapia a altas dosis, anakinra y soporte hemodinámico avanzado, el paciente presentó progresión a fracaso multiorgánico refractario, falleciendo finalmente pocos días después.

### A RECORDAR

Las toxicidades inmunomediadas asociadas a terapia CAR-T representan un desafío diagnóstico en el periodo postinfusión, debido a su superposición clínica con infección o progresión tumoral. En este contexto, la citología medular permite identificar patrones reactivos y hemofagocitosis orientativos de activación inmunitaria sistémica, mientras que la citometría de flujo resulta esencial para demostrar la expansión de células CAR-T y descartar infiltración neoplásica. **En la era de la inmunoterapia celular avanzada, la interpretación experta de la morfología hematológica continúa siendo un pilar fundamental en la toma de decisiones clínicas.**

## FIGURAS

FIGURA 1: Rash cutáneo y lesiones purpúricas extensas en el periodo postinfusión tras terapia CAR-T. (A–C) Diferentes áreas corporales que muestran lesiones purpúricas confluentes

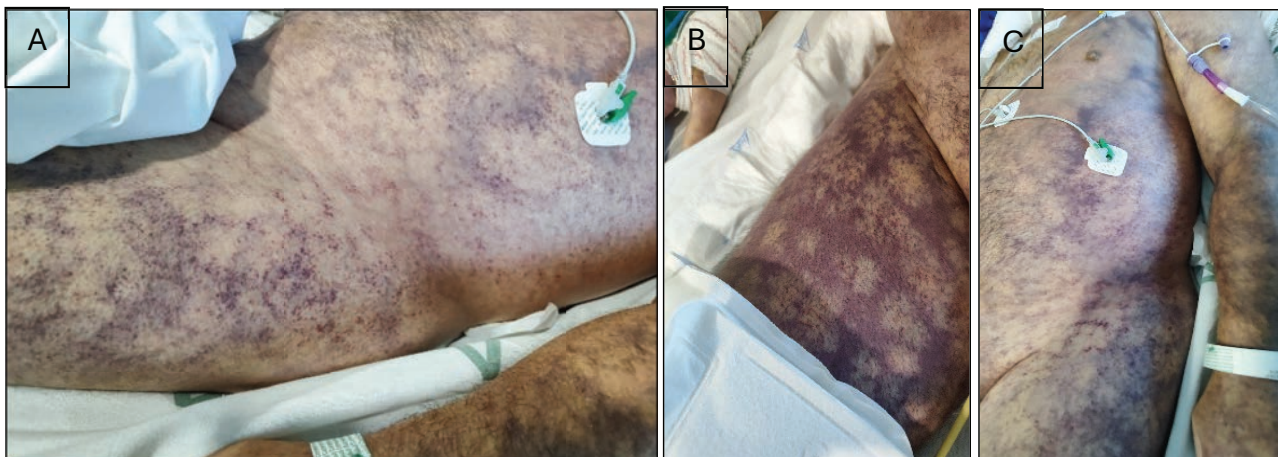
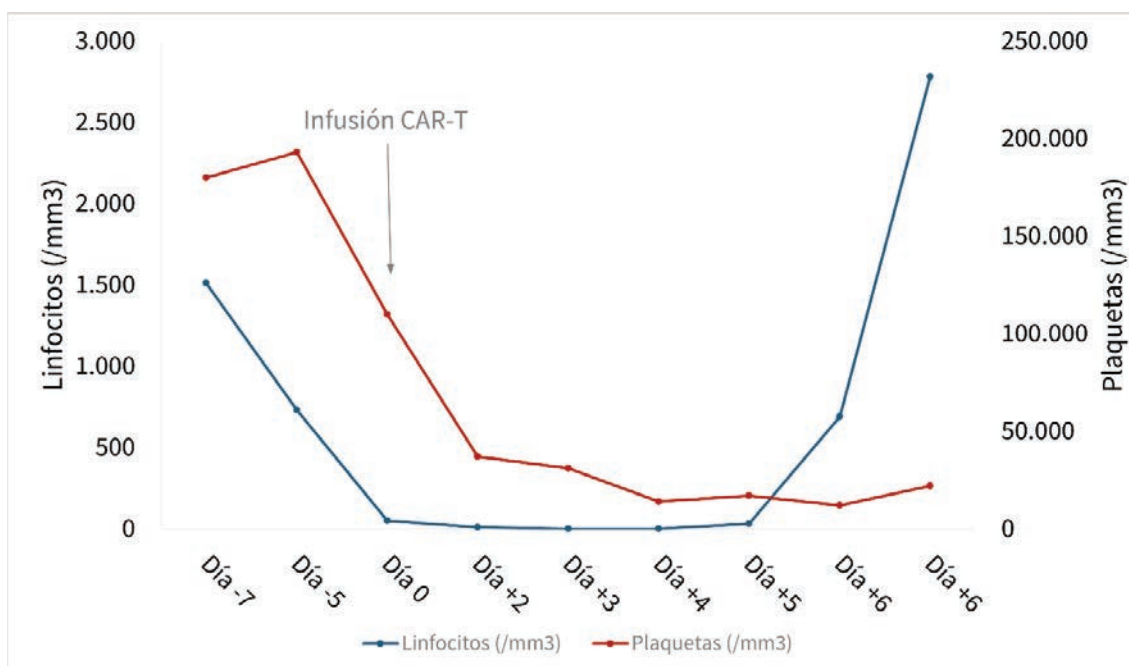
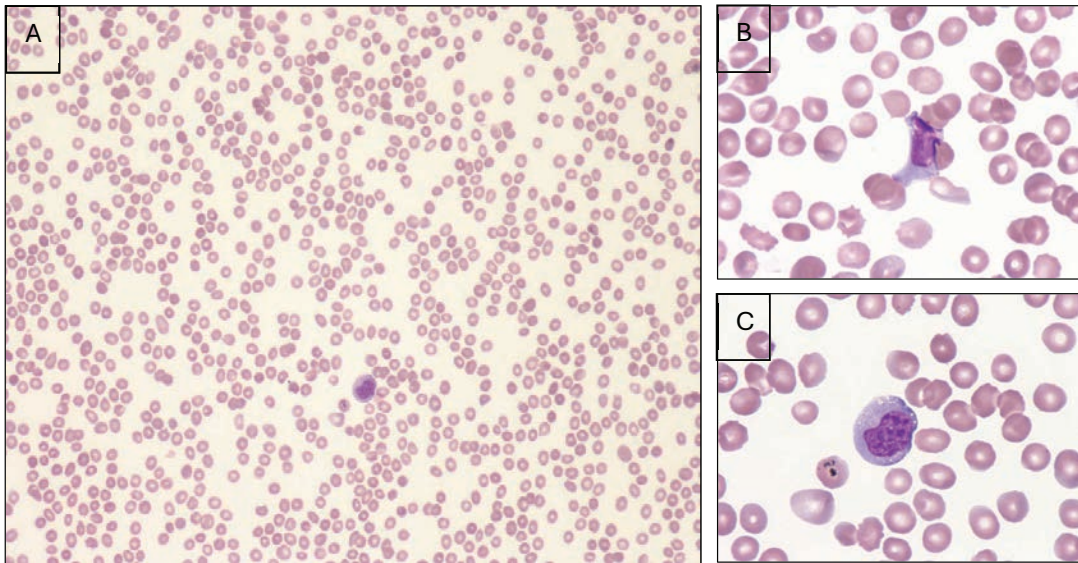


GRÁFICO 1: Evolución de linfocitos y plaquetas en sangre periférica en relación con la infusión de terapia CAR-T



FOTOGRAFÍA 1: Frotis de sangre periférica, linfocitos activados de morfología reactiva. (A) A 10x aumentos con Hematoxilina-eosina. (B-C) A 100x aumentos con Hematoxilina-eosina



FOTOGRAFÍA 2: Aspirado de médula ósea. MÉDULA REACTIVA 2ª A POSIBLE EXPANSIÓN DE CAR-T (A) A 10x aumentos con Hematoxilina-eosina. (B-C) A 20x aumentos con Hematoxilina-eosina. (D-E) Linfocitos activados a 100x aumentos con Hematoxilina-eosina. (G) Hemofagocitosis a 20x aumentos con Hematoxilina-eosina. (H-I) Hemogocitosis a 100x aumentos con Hematoxilina-eosina

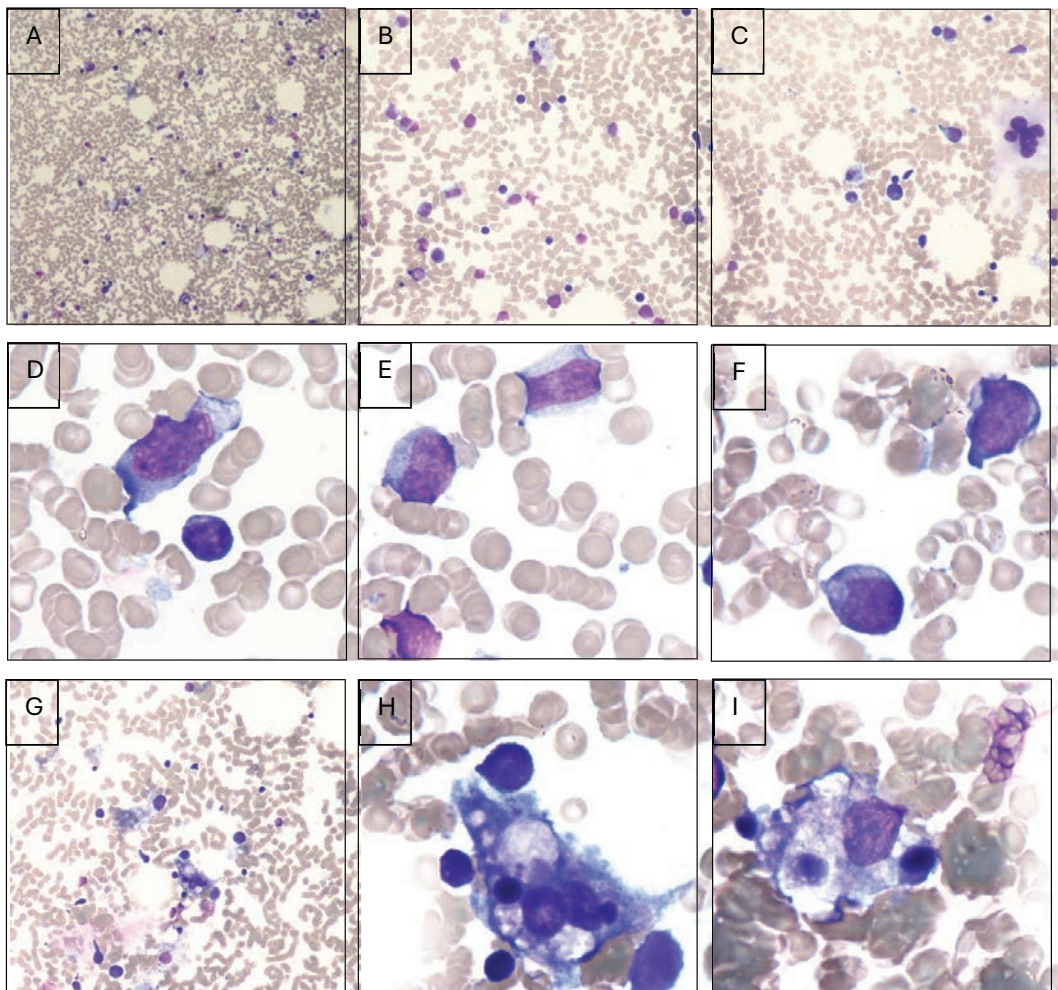


GRÁFICO 2: Citometría de flujo sangre periférica que muestra expansión de linfocitos T CD3+. El 80,8% de la población T expresa el receptor quimérico anti-CD19 (CAR), compatible con células CAR-T, con predominio del fenotipo CD4+ sobre CD8+. No se identifican poblaciones B patológicas ni blastos

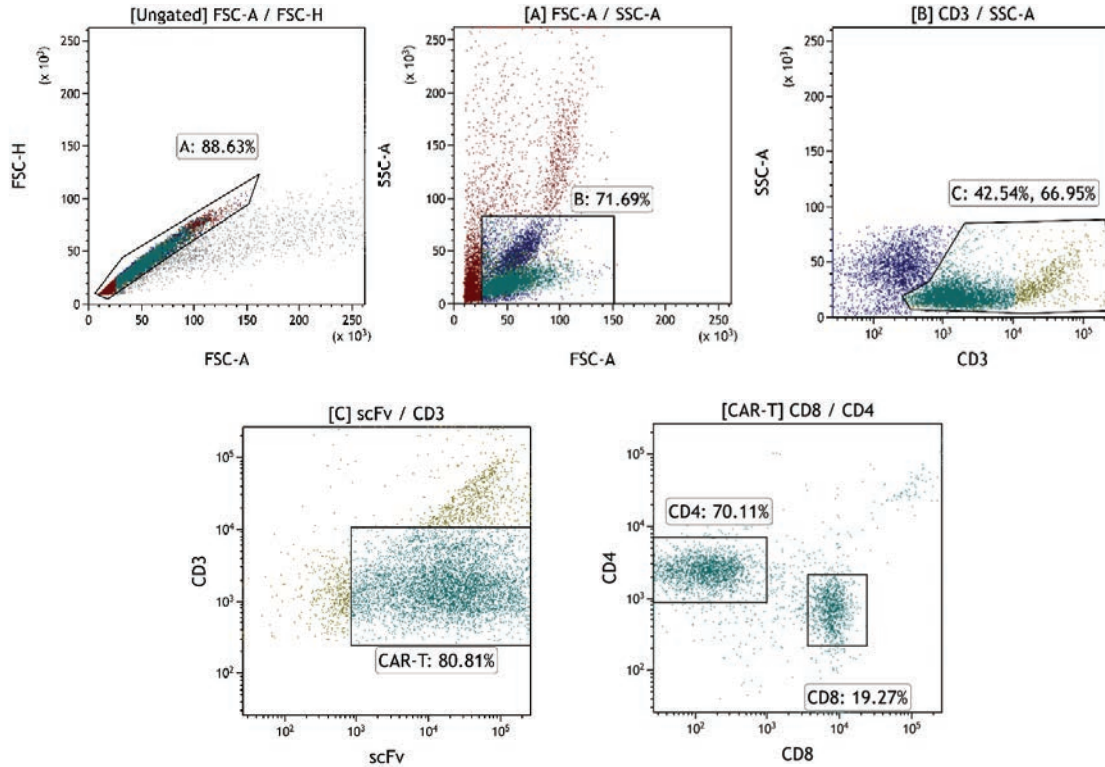
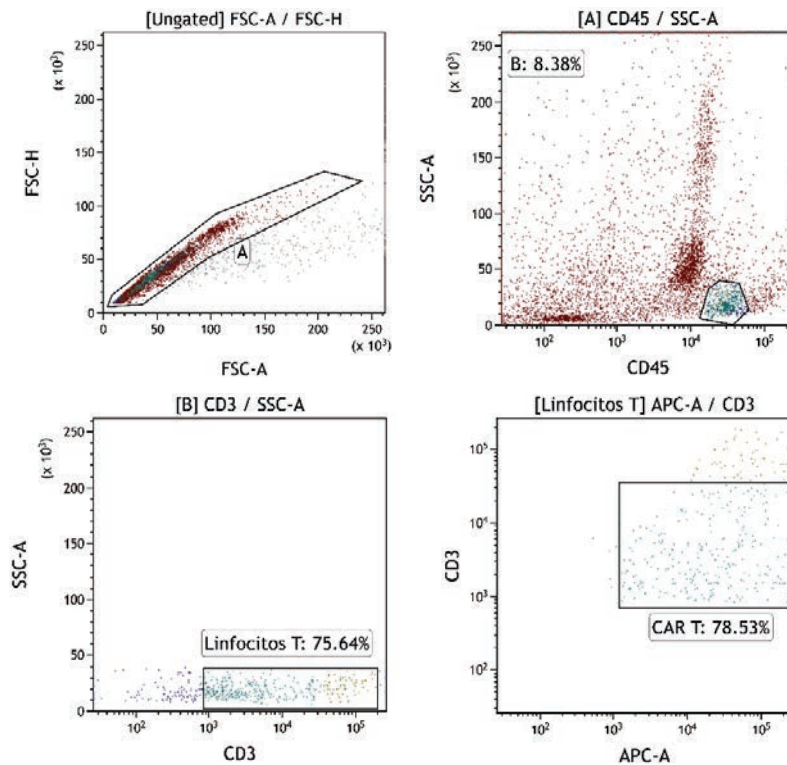


GRÁFICO 3: Citometría de flujo médula ósea. Estrategia de gating para la identificación de linfocitos T CD3+ y cuantificación de células CAR-T, con expresión de CAR en el 78,53% de la población CD3+



FOTOGRAFÍA 3: Frotis líquido cefalorraquídeo. Aislados linfocitos de aspecto maduro. (A) A 20x aumentos con Hematoxilina-eosina. (B) A 100x aumentos con Hematoxilina-eosina

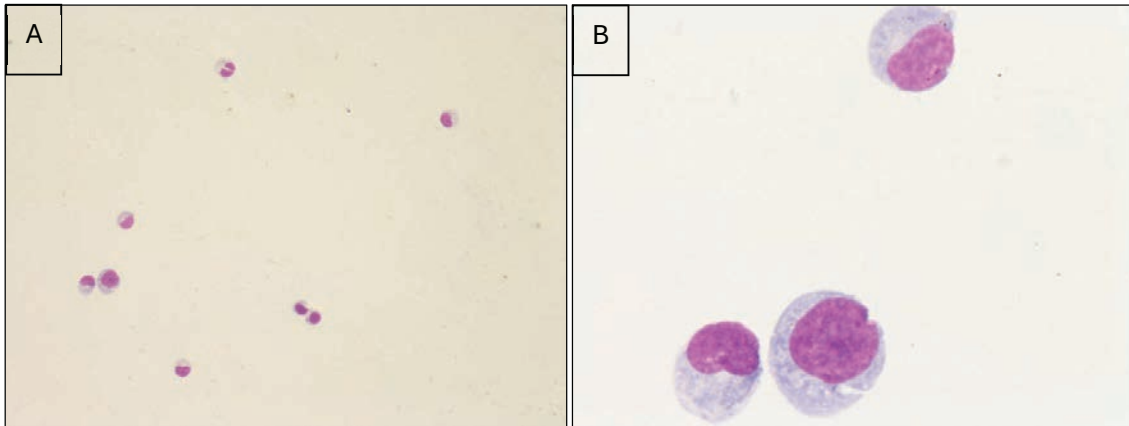
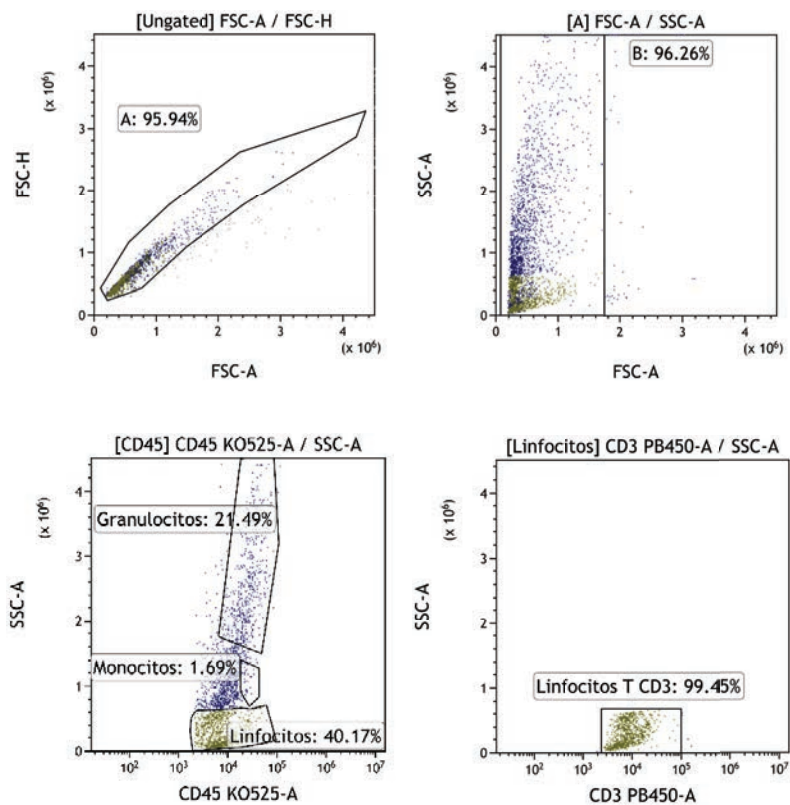
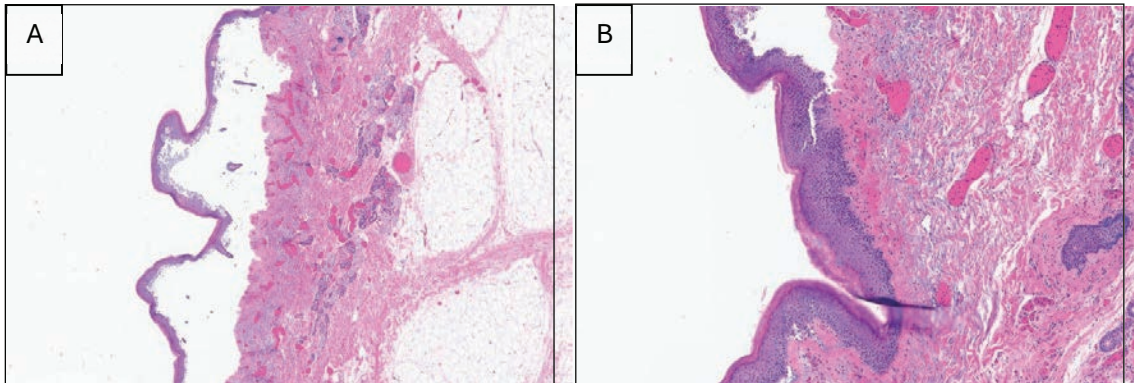


GRÁFICO 4: Citometría de flujo en líquido cefalorraquídeo que muestra predominio de linfocitos T CD3+ (99,45%) en contexto post-terapia CAR-T anti-CD19. No se evaluó marcador específico del CAR. Sin evidencia de población B



FOTOGRAFÍA 4: *Biopsia piel. Inflamación linfoide perivascular reactiva sin evidencia de infiltración neoplásica. (A) A 2x aumentos con Hematoxilina-eosina. (B) A 10x aumentos con Hematoxilina-eosina*



FOTOGRAFÍA 5: *Necropsia médula ósea. Médula con aumento significativo de histiocitos macrófagos, en los que se observan numerosas imágenes de hemofagocitosis a 40x aumentos con Hematoxilina-eosina*

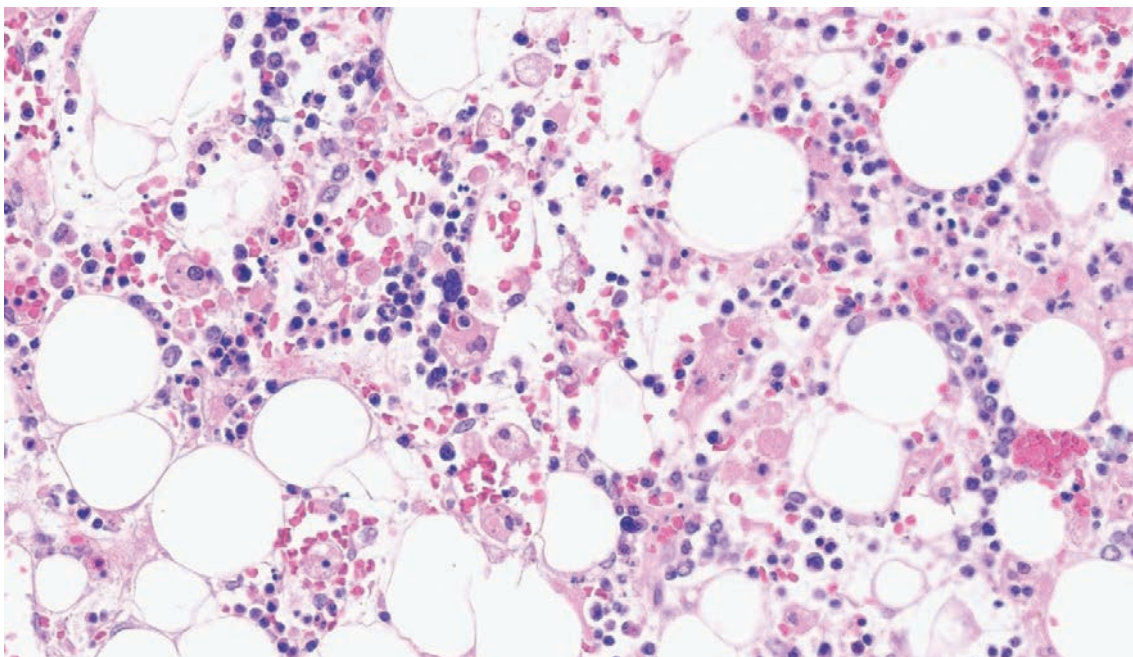


TABLA 1: Diagnóstico diferencial en toxicidad post-CAR-T

ENTIDAD	CLÍNICA	ANALÍTICA	MICROBIOLOGÍA	CITOLOGÍA/MO	CITOMETRÍA	ANATOMÍA PATOLÓGICA	INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA
<b>Recaída tumoral</b>	Enfermedad activa previa	LDH elevada	-	Sin infiltración neoplásica	Sin población B patológica	Piel sin infiltración neoplásica	No compatible
<b>Infección/ Sepsis</b>	Shock	PCR elevada	Cultivos negativos	MO reactiva	-	-	Poco probable
<b>CRS/ICANS</b>	Fiebre, hipoTA, neurotoxicidad	IL-6 y PCR elevadas	-	MO reactiva	Expansión CAR-T	Inflamación linfoide perivascular	<b>COMPATIBLE</b>
<b>IEC-HS/ SAM</b>	Citopenias, FMO, rash	Ferritina elevada, fibrinógeno descendido	-	Hemofagocitosis	Expansión CAR-T	Inflamación linfoide perivascular	<b>ALTAMENTE SUGESTIVO</b>
<b>CID</b>	Púrpura	Trombopenia, dímero D elevado	-	Sin hallazgos específicos	-	-	SECUNDARIA

## Del grano al gen: un reto diagnóstico ante una morfología atípica

Dr. Fernando Delgado Hidalgo

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

### MOTIVO DE CONSULTA

Hallazgo casual de neutropenia en mujer de 75 años con antecedentes de mieloma múltiple.

### HISTORIA CLÍNICA

Mieloma múltiple IgG kappa estadio ISS-R II en 2017. Recibe radioterapia locoregional en húmero y esquema CyBORD (ciclofosfárida-bortezomib-dexametasona) seguido de VTD (bortezomib-talidomida-dexametasona). Posteriormente, autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (TASPE) tras acondicionamiento con melfalán en 2018 y mantenimiento con lenalidomida hasta 2022, alcanzando respuesta completa estricta.

En junio 2025 presenta neutropenia de novo, asintomática y con exploración física normal.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Hemograma: hemoglobina 134 g/L, leucocitos  $4,9 \times 10^9/L$  (neutrófilos  $0,6 \times 10^9/L$ ), plaquetas  $195 \times 10^9/L$ .
- Bioquímica, perfil de mieloma y serología vírica: sin alteraciones.
- Ecografía abdominal y ecocardiografía: normales.
- Frotis de sangre periférica: 33% segmentados, 61% linfocitos, 1% monocitos, 5% blastos de tamaño mediano, algunos con granulación (*fig. 1*).
- Aspirado de médula ósea (MO): moderadamente hiper celular, con 88% de blastos de tamaño heterogéneo y núcleo de cromatina fina con 1-3 nucleolos (*figs. 2 y 3*). Citoplasma con granulación azurófila en 50% blastos (*figs. 4 y 5*) y vacuolas en un tercio de ellos (*fig. 6*). Hematopoyesis residual disminuida, sin displasia. Blastos negativos para mieloperoxidasa (MPO) y esterasa (ANAE) (*fig. 7*) y positivos para ácido periódico de Schiff (PAS).
- Citometría de flujo: perfil de linfoblasto B (CD45<sup>-</sup>, CD34<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>), sin expresión de marcadores linfoides T ni mieloides (*fig. 8*) compatible con leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B). Estudio centralizado con resultados concordantes, salvo cMPO -/+ en el 50% de los blastos, planteando diagnóstico diferencial entre linaje B y B/mieloide.
- Cariotipo: 46,XX,inc[10].
- Biología molecular: negativa para fusiones recurrentes de LLA. NPM1 y FLT3 no mutados. NGS con mutación en NF1 (VAF 12%).
- FISH: reordenamiento KMT2A positivo.
- SNP Array: monosomía 7 con delección completa de IKZF1; delección parcial de 9p con pérdida heterocigota de CDKN2A/2B; delecciones parciales de 3p y 4q; y trisomías 14 y 21.
- Mapeo óptico genómico: además de alteraciones previas, reordenamiento KMT2A:TLE1, con delección adicional de MGA, TET2 y PML.

### DIAGNÓSTICO

LLA B con reordenamiento de KMT2A (post terapia citotóxica), según la WHO 2022 y la ICC 2022.

### EVOLUCIÓN

Recibe inducción según esquema PETHEMA LAL-OLD-07 con profilaxis intratecal, alcanzando remisión completa con enfermedad medible residual (EMR) positiva en el día +14. Durante la fase de aplasia desarrolla infección respiratoria grave por Aspergillus y Citomegalovirus, falleciendo en el día +31.

### DISCUSIÓN

La leucemia linfoblástica aguda relacionada con terapia (t LLA) es una forma rara de LLA<sup>1</sup> que ocurre tras exposición a quimioterapia o radioterapia por una neoplasia previa.

La t-LLA suele afectar a mujeres de edad avanzada y presenta alteraciones citogenéticas de alto riesgo, siendo frecuentes las monosomías de los cromosomas 5 y 7 y los reordenamientos de KMT2A (especialmente si exposición a etopósido, antraciclinas y mitoxantrona)<sup>2,3,4</sup>.

En pacientes con mieloma múltiple se ha descrito un aumento del riesgo de t LLA, particularmente en aquellos tratados con quimioterapia, TASPE y lenalidomida<sup>5,6,7</sup>.

En nuestro caso, la morfología granular sugirió un linaje mielóide; sin embargo, la citometría de flujo mostró un perfil de linfoblasto B. Hubo discordancia interlaboratorio en la detección de MPO, lo que obligó a descartar una leucemia aguda de fenotipo mixto B/mieloide con expresión aislada de cMPO (isoMPO)<sup>9,10</sup>. Dado que la intensidad de fluorescencia de MPO era inferior al 50 % de la observada en neutrófilos y que no había otros marcadores mieloides (*fig. 9*), se clasificó como LLA-B.

Estudios genéticos avanzados revelaron múltiples alteraciones, incluyendo monosomía 7 y reordenamiento KMT2A con un partner (TLE1) no descrito previamente en el recombinoma de KMT2A<sup>11</sup>, lo que aporta singularidad al caso.

Consideramos que los hallazgos observados (morfología granular, expresión aberrante de MPO y múltiples alteraciones citogenéticas) podrían estar relacionados con la exposición previa a citotóxicos, apoyando el concepto emergente de t-LLA.

### PUNTOS CLAVE

- El diagnóstico de hemopatías complejas requiere integrar morfología, inmunofenotipo y genética. Los blastos granulares pueden

corresponder a raras formas de LLA, cuyo linaje se debe confirmar mediante citoquímica y citometría.

- Es esencial aplicar criterios estrictos de positividad en citometría para evitar errores en la asignación de linaje.
- Las leucemias linfoblásticas post terapia citotóxica son raras y no están reconocidas formalmente por las clasificaciones actuales. Se observan con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple tratados con quimioterapia, trasplante y lenalidomida y se asocian a alteraciones genéticas de alto riesgo y peor pronóstico.

## REFERENCIAS

1. Saygin C, et al. Therapy-related acute lymphoblastic leukemia is a distinct entity with adverse genetic features and clinical outcomes. *Blood Adv.* 2019 Dec 23;3(24):4228-4237.
2. Felix CA. Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1400(1-3):233-255.
3. Ldoss I, Pullarkat V. Therapy-related acute lymphoblastic leukemia: current insights. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(8):498-504.
4. Harrison CJ. Blood spotlight on cytogenetics and molecular genetics in acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015;125(22):3396-3405.
5. Palumbo A, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1919-1928.
6. McCarthy PL, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1770-1781.
7. Kallen ME, et al. Therapy-related B-lymphoblastic leukemia after multiple myeloma. *Leuk Res Rep.* 2022.
8. Morice WG, et al. Therapy-related acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(3):404-412.
9. Khoury JD, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1703-1719.
10. Weinberg OK, et al. Adult mixed phenotype acute leukemia (MPAL): B/myeloid MPAL isoMPO is distinct from other MPAL subtypes. *Int J Lab Hematol.* 2023 Apr;45(2):170-178.
11. Meyer C, et al. The KMT2A recombinome of acute leukemias in 2023. *Leukemia.* 2023 May;37(5):988-1005.

## FIGURAS

FIGURA 1: Frotis de sangre periférica (tinción May-Grünwald Giemsa x100). Célula blástica

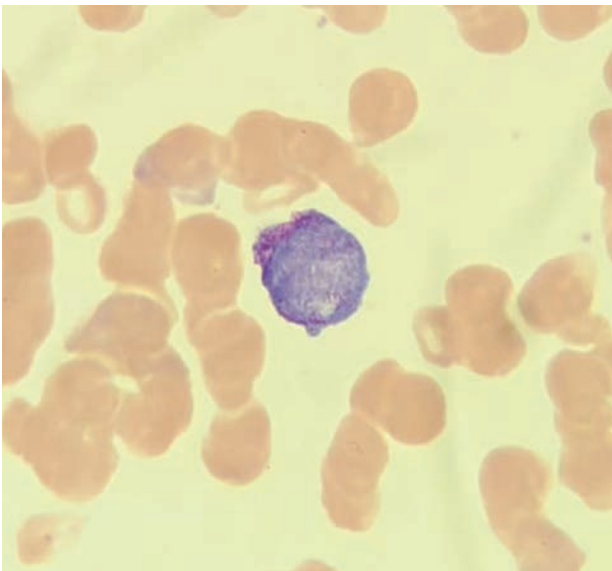


FIGURA 2: Aspirado de médula ósea (tinción May-Grünwald Giemsa x100). Celularidad blástica, con 1-3 nucleolos.

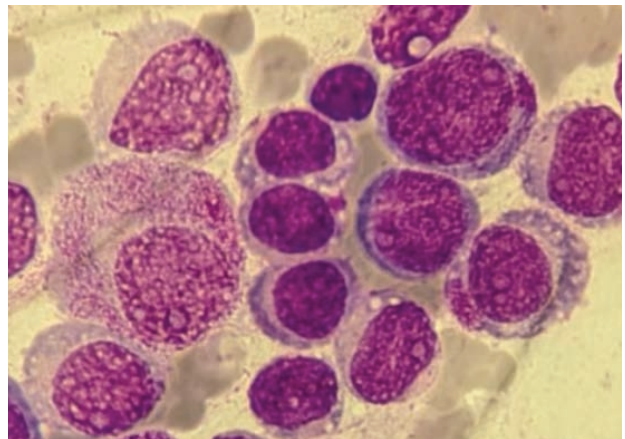
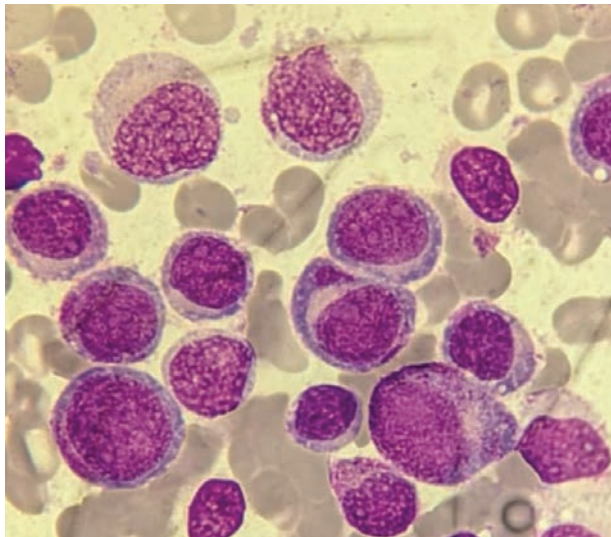


FIGURA 3: Aspirado de médula ósea (tinción May-Grünwald Giemsa x100). Celularidad blástica, tamaño variable, algunos núcleos excéntricos, con nucleolos



FIGURAS 4 y 5: Aspirado de médula ósea (tinción May-Grünwald Giemsa x100). Celularidad blástica de gran tamaño con granulación azurófila

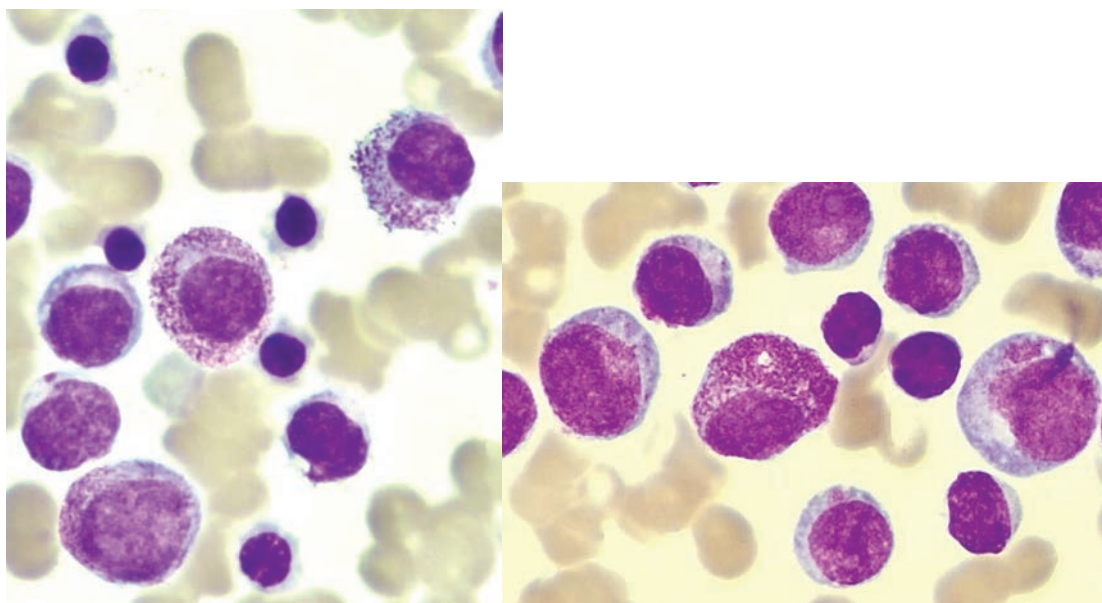


FIGURA 6: Aspirado de médula ósea (tinción May-Grünwald Giemsa x100). Celularidad blástica con nucleolos y citoplasma con vacuolas y/o granulación.

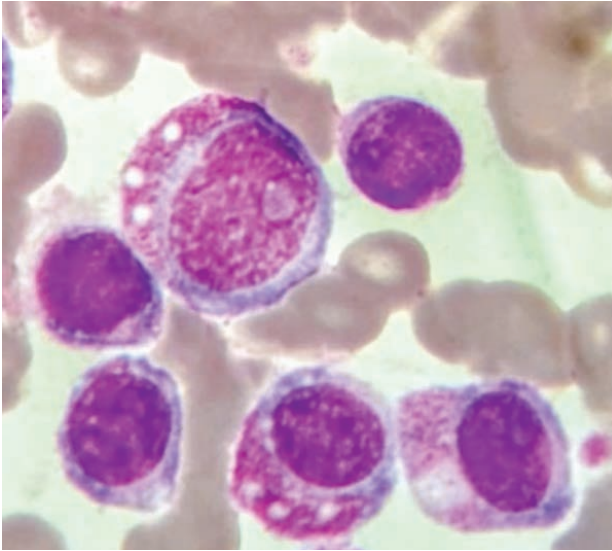


FIGURA 7: Aspirado de médula ósea (tinción mieloperoxidasa x100). Celularidad blástica negativa, dos granulocitos positivos.

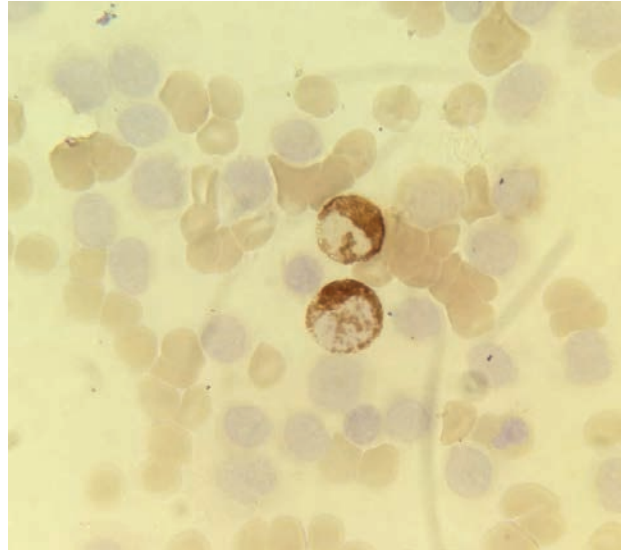


FIGURA 8: Aspirado de médula ósea, estudio de citometría de flujo, marcador MPO frente a complejidad (SSC). Resultados discordantes interlaboratorio: a la izquierda, estudio local con blastos (en rojo) con MPO negativa; a la derecha, estudio centralizado con blastos (rojo/rosa) con MPO positiva débil en el 50% blastos, pero sin cumplir criterios de asignación de linaje mielóide según la WHO 2022. Especificaciones técnicas del estudio local: cytMPO fluorocromo FITC de BD Biosciences en citómetro FACS Canto II. Estudio central: cytMPO fluorocromo FITC de BD Biosciences en citómetro FACS Lyric de 12 colores

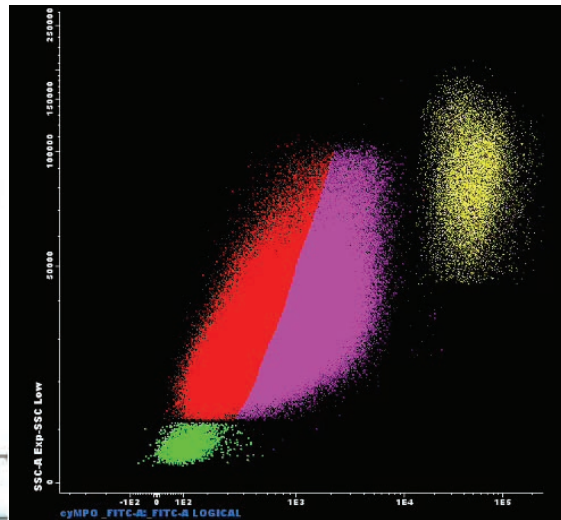
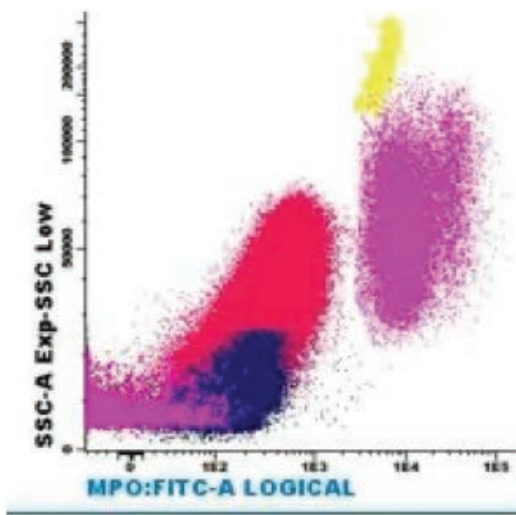


FIGURA 9: Criterios de asignación de linaje en leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL) según la clasificación de la WHO 2022. Extraída de Khoury JD, et al. *Leukemia* (2022)

	Criterion
<b>B lineage</b>	
CD19 strong <sup>a</sup>	1 or more also strongly expressed: CD10, CD22, or CD79a <sup>c</sup>
or,	
CD19 weak <sup>b</sup>	2 or more also strongly expressed: CD10, CD22, or CD79a <sup>c</sup>
<b>T lineage</b>	
CD3 (cytoplasmic or surface) <sup>d</sup>	Intensity in part exceeds 50% of mature T-cells level by flow cytometry or, Immunocytochemistry positive with non-zeta chain reagent
<b>Myeloid lineage</b>	
Myeloperoxidase	Intensity in part exceeds 50% of mature neutrophil level
or,	
Monocytic differentiation	2 or more expressed: Non-specific esterase, CD11c, CD14, CD64 or lysozyme

<sup>a</sup>CD19 intensity in part exceeds 50% of normal B cell progenitor by flow cytometry.  
<sup>b</sup>CD19 intensity does not exceed 50% of normal B cell progenitor by flow cytometry.  
<sup>c</sup>Provided T lineage not under consideration, otherwise cannot use CD79a.  
<sup>d</sup>Using anti-CD3 epsilon chain antibody.

## Mujer de 74 años con engrosamiento pleural

Dr. Manuel Vázquez García

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Mujer de 74 años con antecedentes de dos familiares de primer grado con cáncer de páncreas, en seguimiento por neumología por un nódulo pulmonar solitario desde 2014. El control de 2025 pone de manifiesto una masa de nueva aparición que depende de la zona pleural del lóbulo inferior izquierdo. Es derivada desde neumología por biopsia de dicha masa compatible con plasmocitoma de cadena ligera kappa. Clínicamente, la paciente refería dolor no limitante costal izquierdo de perfil pleurítico y astenia de dos meses de evolución.

Analíticamente presentaba un hemograma normal, salvo macrocitos leve (VCM: 100,5 fL), en el frotis no se observaron plasmocitos circulantes ni células atípicas. VSG de 8 mm/h (1 – 30). Bioquímica con función renal normal, Calcio: 8,9 mg/L (8,8 – 10,2), proteínas totales 6.5 g/dL (6,4 – 8,3), albúmina 4,63 g/dL (4,18 – 5,25), beta2-microglobulina 3,66 mg/L (0,6 – 2,64), LDH 198 U/L (125 – 220).

El estudio de proteínas evidenció un importante aumento de las cadenas ligeras kappa en suero 6979,79 mg/L con ratio kappa/lambda de 1102,64, con inmunofijación positiva isotipo kappa sin componente monoclonal medible e inmunoparesia. En orina se corroboró la proteinuria de 1016 mg/24h con un componente monoclonal Bence Jones kappa de 836,7 mg/24h.

Se realizó PET/CT donde se observó una masa hipermetabólica con baja-moderada tasa en base pulmonar izquierda que parece infiltrar la 9ª costilla con SUVmáx 3,43.

Se completó el estudio con un aspirado de médula ósea que mostró una médula hiper celular con un 70% de plasmocitos, con numerosas dismorfias como multinuclearidad, pérdida de arcoplasma y bordes irregulares con formación de algún pseudópodo. Destacaba que en torno al 5% de las células plasmáticas presentaban fenómenos de hemofagocitosis única o múltiple, en el 75% de plaquetas y en el 25% restante de hematíes. En la citometría se objetivó una gran infiltración (55%) por células plasmáticas, todas de fenotipo patológico (CD138+d, CD38+d, CD19-, CD45-, CD27-, CD56-, CD117+, CD28+, 2micro+) y clonales cykappa.

La citogenética de médula ósea presentó un cariotipo complejo hiperdiploide 48-50, X,-X,+3,del(6)(q?),+7,+9,add(16)(q23),+18,-20,+21.add(22)(q10),+mar,inc[cp10]/46,XX[3]. El estudio mediante FISH confirmó una t(14;16)(q32;q23) (IGH::MAF) y amplificación 1q21 (5 copias), con TP53 normal (se descartó delección de TP53 en la muestra del plasmocitoma). El SNP array confirmó un cariotipo complejo y la amplificación de 1q. La técnica de NGS demostró mutación en KRAS (VAF 24,41%). Estos hallazgos fueron compatibles con mieloma de alto riesgo, según el *International Myeloma Working Group 2025*.

El diagnóstico definitivo fue de mieloma múltiple de cadenas ligeras kappa ISS II, R-ISS II, R2-ISS III.

La paciente se incluyó en el ensayo clínico Eficacia y Seguridad del Anitocabtagene Autolecel en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (*GEM-AnitoFIRST*), actualmente ha finalizado la inducción con isatuximab, bortezomib, lenalidomida y dexametasona, pendiente de la infusión del CART anti-BCMA (anitocabtagene autoleucel).

La hemofagocitosis es una función característica de las células del sistema mononuclear-fagocítico siendo muy infrecuente su observación en la célula plasmática. En una revisión de 401 discrasias de células plasmáticas se describe en aproximadamente el 1,6%, con una proporción de hemofagocitosis por plasmocitos 0,2–25%. Por otro lado, la presencia de fagocitosis se ha documentado en diversas hemopatías como marcador de mal pronóstico. En el caso del mieloma este mal pronóstico podría asociarse a una citogenética de alto riesgo o características adversas como enfermedad extramedular.

Hasta donde conocemos, este constituye el primer caso descrito de mieloma múltiple con fagocitosis por células plasmáticas caracterizado mediante SNP-array y secuenciación masiva (NGS). Aunque la evidencia disponible es todavía limitada, la presencia de este fenómeno en algunos casos descritos sugiere una posible asociación con formas biológicamente más agresivas de la enfermedad.

## Componente monoclonal IgM y lesiones óseas líticas en paciente joven: integración citológica en el diagnóstico diferencial

Dra. Ana Martínez Penco

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

### RESUMEN DEL CASO

Se presenta el caso de una mujer de 49 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, derivada desde atención primaria para estudio de anemia macrocítica. La paciente refería cefalea ocasional y dorsolumbalgia persistente, refractaria a tratamiento analgésico. En la exploración física destacaba palidez mucocutánea, sin evidencia de adenopatías ni esplenomegalia.

El estudio analítico inicial evidenció anemia significativa (hemoglobina 6,3 g/dL) con volumen corpuscular medio elevado (107,2 fL), mientras que la función renal y los niveles de calcio sérico se mantenían dentro de la normalidad. El proteinograma sérico mostró un pico monoclonal en la fracción gamma con cuantificación de componente M de 4,3 g/dL. La inmunofijación sérica confirmó la presencia de una banda monoclonal IgM lambda, con niveles de IgM de 6.734 mg/dL. El estudio de cadenas ligeras libres séricas evidenció marcada restricción clonal con predominio lambda ( $\lambda$  81,92 mg/dL frente a  $\kappa$  0,39 mg/dL; ratio  $\kappa/\lambda \approx 0$ ). Asimismo, el análisis de orina de 24 horas mostró proteinuria de 3.777 mg, constituida en un 90 % por cadenas ligeras lambda. Se constató además inmunoparesia asociada, con niveles disminuidos de IgG e IgA. Según el International Staging System (ISS), la paciente se clasificó como estadio I, con 2-microglobulina de 2,78 mg/L y albúmina de 4,6 g/dL.

En las pruebas de imagen, la tomografía computarizada toracoabdominopélvica identificó múltiples lesiones óseas líticas en vértebras dorsales y pelvis, incluyendo lesiones en ambos huesos ilíacos y en los cuerpos vertebrales D9, D11 y D12, sin evidencia de adenopatías patológicas. Estos hallazgos, junto con la anemia, cumplían criterios CRAB indicativos de daño orgánico relacionado con mieloma.

El estudio de médula ósea mostró una médula normocelular con infiltración por un 69 % de células plasmáticas de pequeño tamaño con arcoplasma evidente. La citometría de flujo identificó un 37,8 % de células plasmáticas totales con fenotipo patológico, organizadas en dos subpoblaciones clonales: una mayoritaria con expresión de CD38 y CD138, CD45 bajo, CD19 positivo y ausencia de CD27, CD56 y CD117; y una subpoblación minoritaria con expresión de CD38, CD45 bajo y ausencia de CD19, CD27, CD56 y CD117, con expresión negativa de CD138, compatible con heterogeneidad inmunofenotípica dentro del clon plasmocitario.

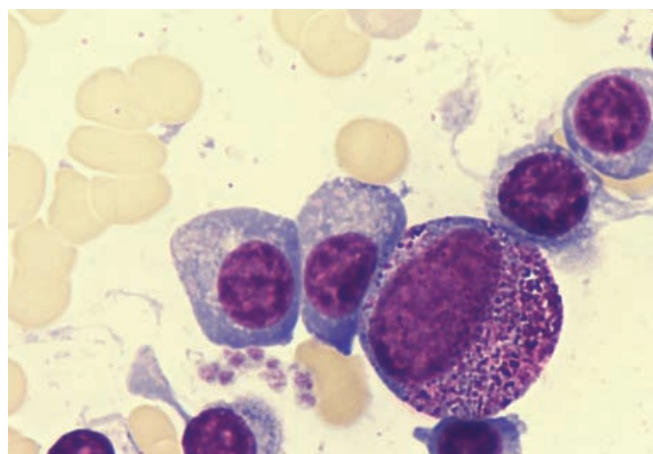
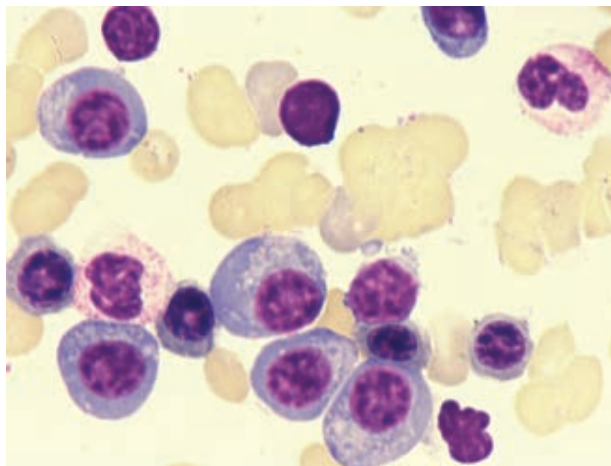
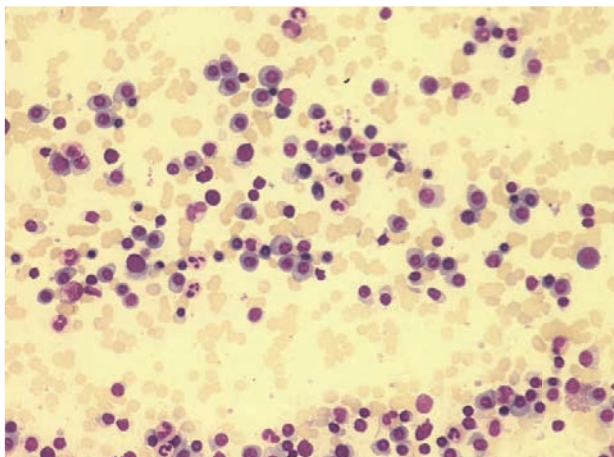
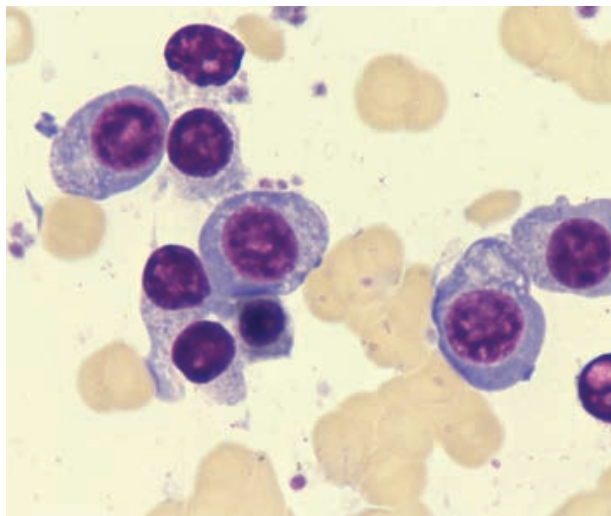
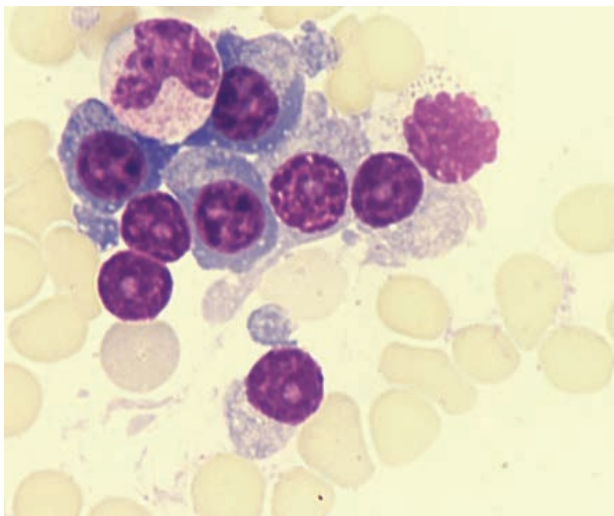
La biopsia de médula ósea demostró infiltración difusa por neoplasia de células plasmáticas con positividad inmunohistoquímica para CD138 y MUM1, negatividad para CD20 y restricción de cadenas ligeras lambda. El estudio citogenético reveló cariotipo 46,XX, mientras que el análisis mediante FISH identificó la translocación t(11;14)(q13;q32), anomalía característica del mieloma múltiple. Por otra parte, el estudio molecular para la mutación MYD88 L265P fue negativo, hallazgo relevante para descartar macroglobulinemia de Waldenström.

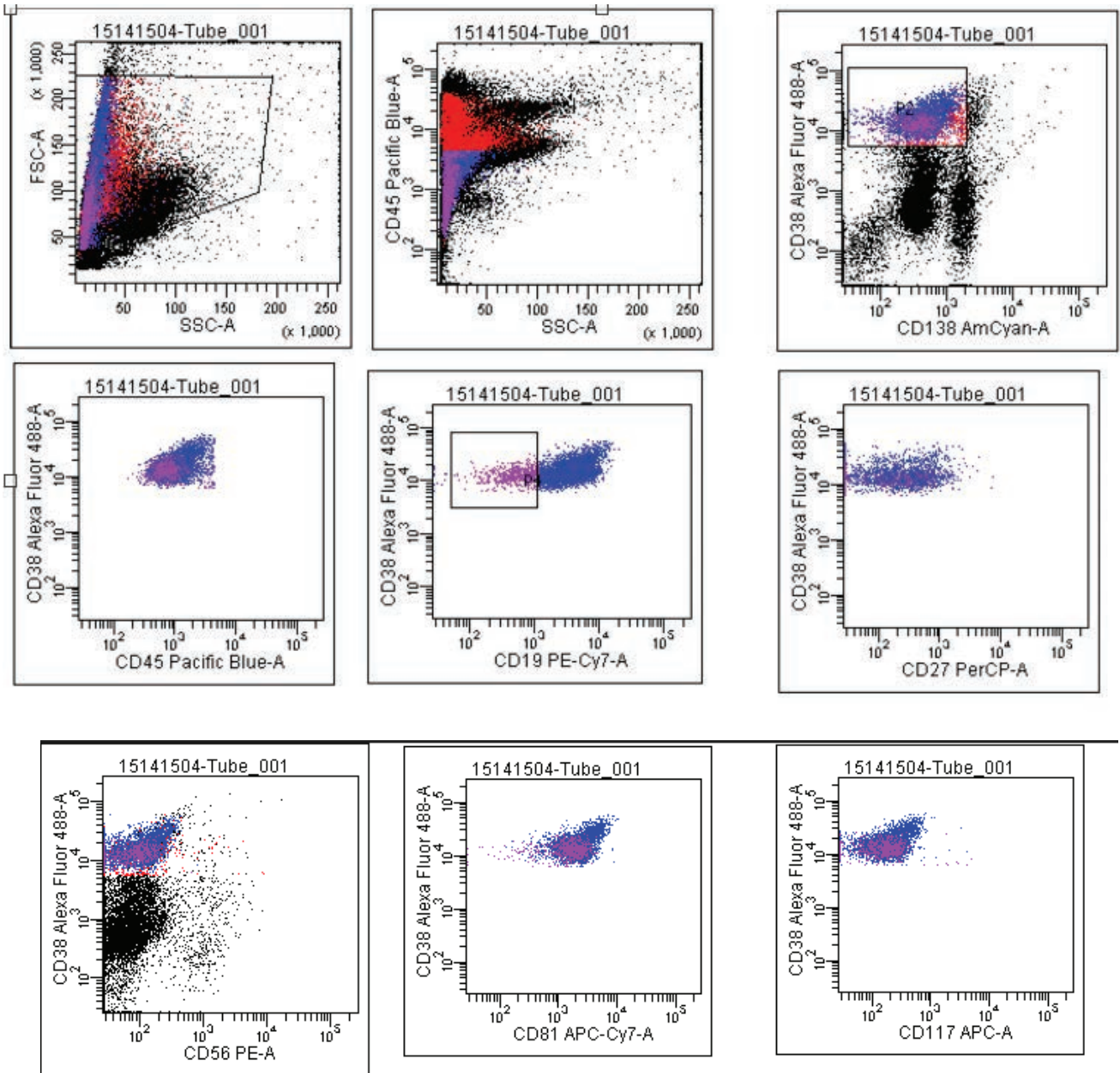
La integración de estos datos permitió establecer el diagnóstico de mieloma múltiple IgM lambda, sustentado por la presencia de componente monoclonal IgM, infiltración medular por más del 10 % de células plasmáticas, criterios CRAB (anemia y lesiones óseas) y características citogenéticas compatibles con mieloma. La ausencia de la mutación MYD88 y la presencia de t(11;14) constituyeron elementos clave para diferenciar esta entidad de otras gammapatías IgM.

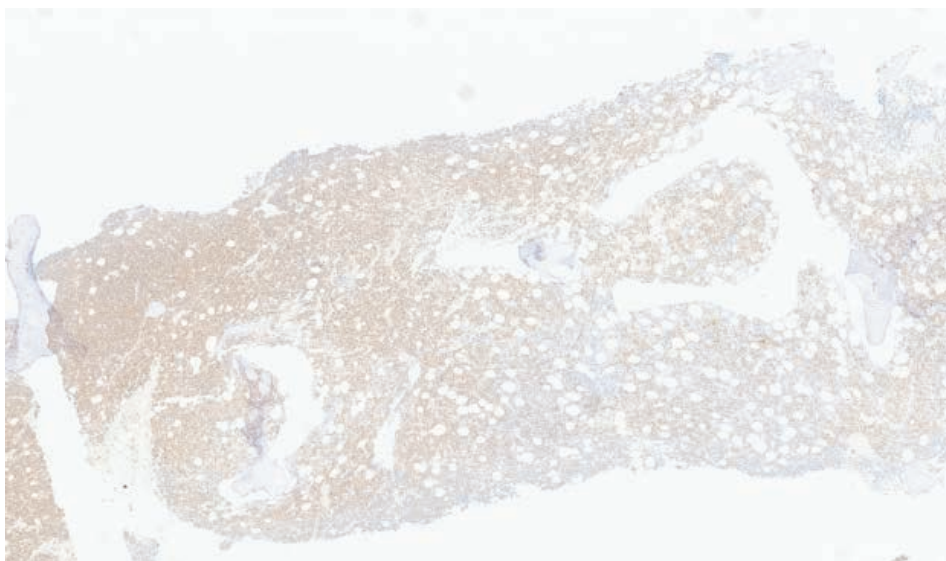
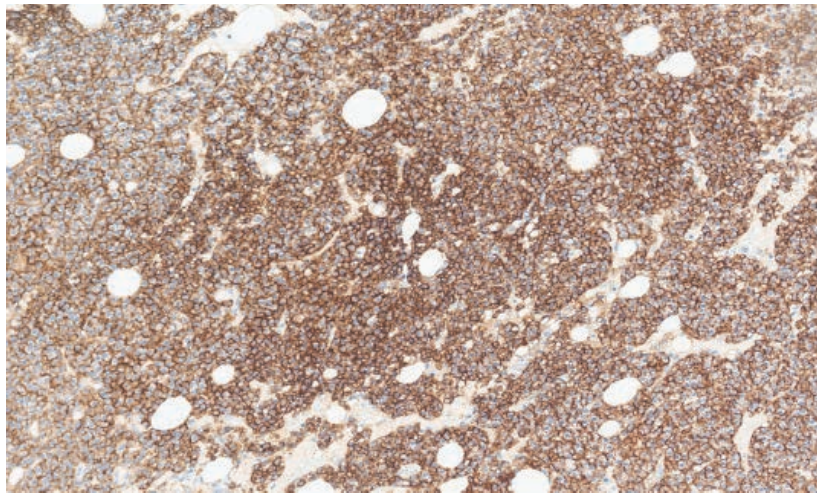
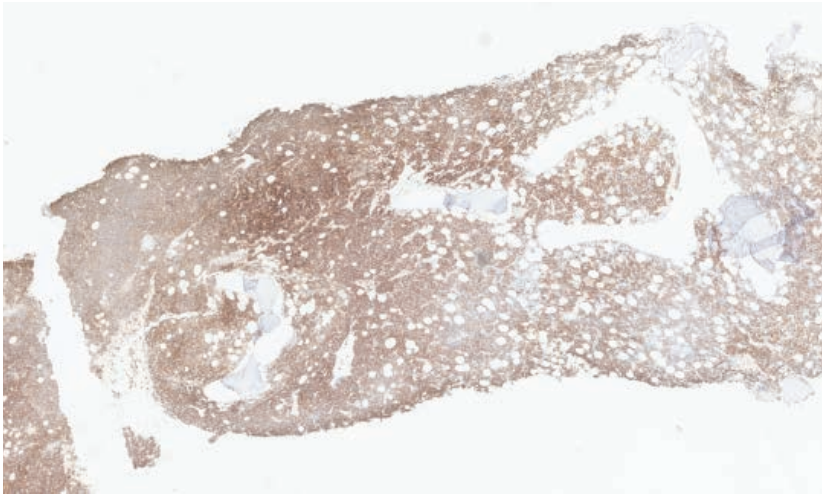
En cuanto al manejo terapéutico, la paciente inició tratamiento de primera línea con daratumumab, bortezomib, lenalidomida y dexametasona (Dara-VRD), completando seis ciclos. Durante la evolución se objetivó progresión de la enfermedad, confirmada mediante PET-TAC con persistencia de lesiones óseas hipermetabólicas, enfermedad mínima residual positiva por citometría de flujo y progresión morfológica en médula ósea con aumento de la infiltración plasmocitaria. Ante estos hallazgos se decidió intensificación terapéutica mediante trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Posteriormente, la paciente recibió dos ciclos de consolidación con el esquema Dara-VRD y, en la actualidad, continúa en tratamiento de mantenimiento con daratumumab y lenalidomida, habiendo completado tres ciclos hasta el momento.

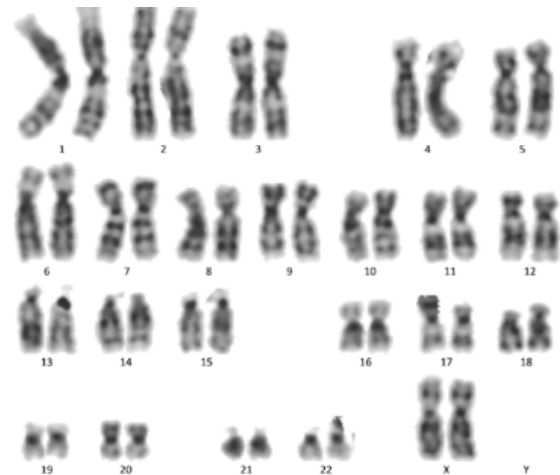
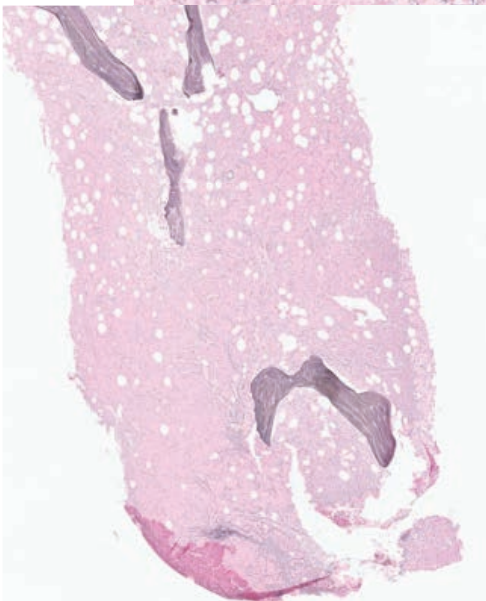
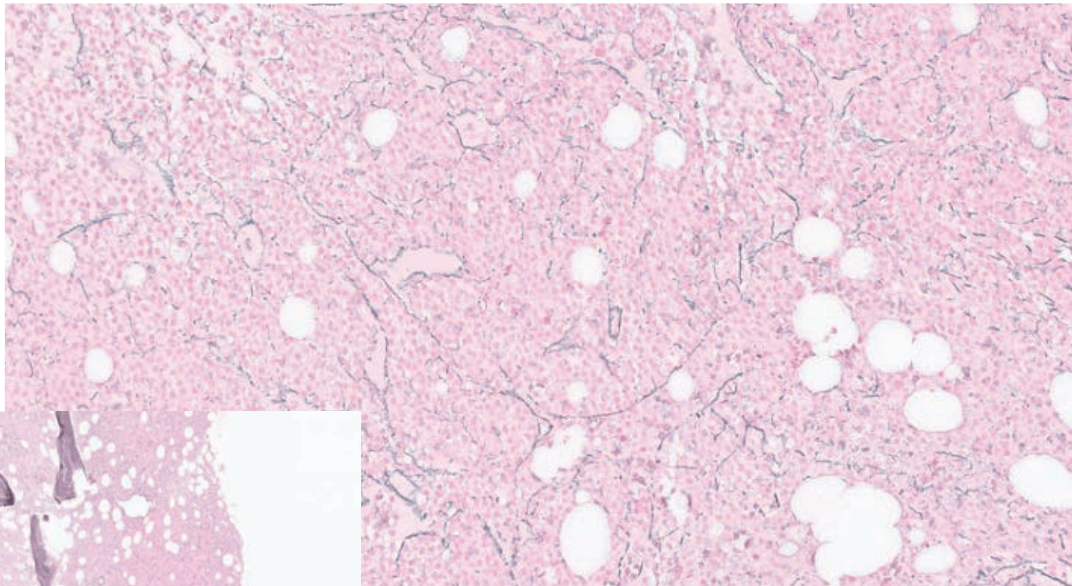
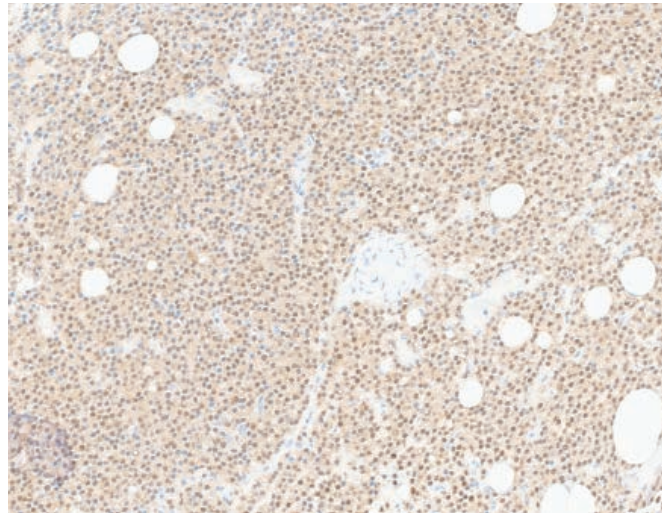
En conclusión, el mieloma múltiple IgM es una entidad infrecuente cuyo diagnóstico requiere una aproximación multidisciplinaria basada en la integración de criterios clínicos, morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos. La diferenciación respecto a la macroglobulinemia de Waldenström resulta fundamental debido a sus implicaciones pronósticas y terapéuticas. En este caso, la ausencia de MYD88 L265P y la presencia de t(11;14), junto con un fenotipo plasmocitario típico y manifestaciones clínicas propias del mieloma, permitieron establecer el diagnóstico definitivo y orientar el manejo conforme a las guías terapéuticas estándar del mieloma múltiple.

*Imágenes empleadas en el caso (citología, citometría, biopsia, biología molecular y cariotipo)*









Determinación	Nº núcleos analizados	Nº núcleos positivos	% núcleos alteradas	RESULTADO
Delección TP53	100	1	1	NEGATIVO
Delección 1p	100	8	8	NEGATIVO
Ganancia 1q (3 copias)	100	2	2	NEGATIVO
Amplificación 1q ( $\geq 4$ copias)	100	1	1	NEGATIVO
Reordenamiento IGH:: FGFR3	100	1	1	NEGATIVO
Reordenamiento IGH::MAF	100	2	2	NEGATIVO
Reordenamiento IGH::CCND1	100	32	32	POSITIVO

Resultado: Cut off:  $\geq 10\%$  = positivo.

## Paciente post-trasplantado renal con citopenias y fiebre: un reto diagnóstico en médula ósea

**Dra. Teresa Escudero Soler**

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*

### HISTORIA CLÍNICA

Paciente de 55 años trasplantado renal ingresa a cargo de Nefrología por sepsis de origen urinario. Durante el ingreso presenta fiebre persistente y pancitopenia junto con datos analíticos de síndrome hemofagocítico (elevación de ferritina, triglicéridos, fibrinógeno, enzimas hepáticas), motivo por el cual interconsultan con Hematología. Ante empeoramiento clínico con insuficiencia respiratoria aguda y shock séptico grave ingresa a cargo de UCI. Se realiza PET-TC que resulta compatible con síndrome linfoproliferativo y se decide realizar estudio medular.

### ASPIRADO MEDULAR

- **Mielograma:** 8% células de aspecto burkitt-like. Tendencia a la vacuolización del resto de serie granulocítica e incremento macrofágico en probable relación a proceso inflamatorio/sistémico tipo sepsis o inicio precoz de síndrome de activación macrofágica.
- **Citoquímica:** Las células burkitt-like se comportan como PAS, peroxidasa y esterasa negativas
- **Inmunofenotipo:** Linfocitos B 0,26%, 52% de serie mieloide madura con fenotipo anómalo (baja granularidad, débil expresión de CD10, expresión de HLADR, CD64+++, CD38+, CD4+, expresión débil de CD13).
- **FISH y cariotipo:** normal
- **NGS:** pendiente

### BIOPSIA MEDULAR

- **Morfología:** Infiltración intersticial focal por células de morfología 'sternbergoides' con inmunofenotipo de linfocito B activado con ex-

presión para C-MYC y negatividad para virus Epstein-Barr en relación con inmunodeficiencia/disregulación.

- **Inmunoquímica:** CD20+, PAX-5+, BCL6+, BCL2+, c-MYC OCT2+, BOB1+ y MUM-1. (marcadores de linfocito B activado).

### EVOLUCIÓN

Inicialmente, ante discordancia de la morfología con el inmunofenotipo del aspirado de médula ósea, se decide posponer el manejo del probable proceso linfoproliferativo e iniciar tratamiento del síndrome hemofagocítico con dexametasona e inmunoglobulinas. El paciente presenta evolución tórpida en los siguientes días con fallo multiorgánico por lo que se inicia también etopósido como tratamiento empírico de síndrome hemofagocítico.

Tras confirmarse el diagnóstico de linfoma B en la biopsia medular y ante la mejoría clínica del paciente tras tratamiento con etopósido, se inicia tratamiento con R-CVP presentando evolución favorable.

### CONCLUSIONES

La combinación de hallazgos citomorfológicos, expresión de marcadores de linfocito B activado (CD20+, PAX5+, BCL2+, c-MYC+, MUM1+, OCT2+, BOB1+) y virus Epstein-Barr negativo orienta hacia un linfoma B de alto grado tipo linfoma B difuso de alto grado/ Burkitt-like EBV-independiente.



# SEVILLA

MORFOLOGÍA  
CLASIFICACIÓN OMS  
HEMATOLOGÍA



## COMUNICACIONES ORALES

Hematología Clínica





## OR-001 Algoritmo de IA para el diagnóstico precoz de púrpura trombótica trombocitopénica

Luque Elena, M. (1); Fernández Sanz, T. (2); Morán Cortés, G. (3); Corrales Fernández, C. (3); Flores García, J.A. (4); Oviedo Madrid, M. (4); Herrero De Egaña Pérez, H. (5); Martínez Nieto, J. (6); Moreno Carracedo, M. (6)

(1) Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

(2) Hospital Provincial de Pontevedra

(3) Hospital la Princesa

(4) Hospital Universitario Marques de Valdecilla

(5) Hospital Universitario Fundación Alcorcón

(6) Hospital Clínico San Carlos

### INTRODUCCIÓN:

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una microangiopatía trombótica (MAT) grave que requiere tratamiento inmediato. La determinación urgente de la actividad de ADAMTS13 no suele estar disponible, obligando a decisiones basadas en criterios clínico-analíticos. Los scores actuales, como PLASMIC, presentan limitaciones diagnósticas. Los modelos basados en inteligencia artificial (IA) podrían mejorar la estratificación precoz del riesgo y el manejo inicial.

### OBJETIVO:

Desarrollar y validar un algoritmo basado en IA capaz de diferenciar PTT de otras MAT mediante variables clínicas y analíticas accesibles, y evaluar su rendimiento diagnóstico frente a scores clínicos clásicos.

### MATERIAL:

Estudio retrospectivo en una cohorte de 1.211 pacientes con sospecha de MAT del Hospital Clínico San Carlos. Se seleccionaron variables clínicas y analíticas según su frecuencia en PTT confirmada. El algoritmo clasifica la probabilidad de PTT en baja ( $\leq 1\%$ ), intermedia (1–90%)

y alta ( $\geq 90\%$ ). Las variables definitorias de baja y alta probabilidad correspondían a valores presentes en  $< 1\%$  y  $> 90\%$  de los pacientes con PTT, respectivamente. Se evaluó sensibilidad y valor predictivo positivo (VPP).

### RESULTADOS:

El algoritmo se aplicó en 110 pacientes con MAT. En el grupo de baja probabilidad alcanzó una sensibilidad del 95% y un VPP del 37%, permitiendo descartar PTT con alta seguridad. En el grupo de alta probabilidad, el VPP fue del 100% y la sensibilidad del 33%, identificando un subgrupo con elevada certeza diagnóstica. El rendimiento fue superior al de scores clínicos sin perder sensibilidad.

### CONCLUSIONES:

Este modelo basado en IA permite una estratificación temprana y clínicamente relevante del riesgo de PTT en pacientes con MAT y orienta la actitud terapéutica inicial según la probabilidad estimada, recomendando en todos los casos la determinación de ADAMTS13. Su aplicación podría mejorar la toma de decisiones urgentes y el manejo clínico de la PTT.



# SEVILLA

MORFOLOGÍA  
CLASIFICACIÓN OMS  
HEMATOLOGÍA



## COMUNICACIONES ORALES

Hemostasia y Trombosis





## OR-002 Alteraciones de la hemostasia en pacientes con rasopatías: análisis sistemático de una cohorte molecularmente caracterizada

Nieves Pérez-Yarza, A. (1); Gómez Gila, A.L. (2); Molinos Quintana, (1); Pérez Hurtado De Mendoza, J.M. (1); Pérez De Soto, C. (1)

(1) Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

(2) Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

Las RASopatías son trastornos genéticos causados por alteraciones en la vía RAS/MAPK; incluyendo el síndrome de Noonan, el síndrome de Leopard y el síndrome cardiofaciocutáneo (CFC). Diversos estudios sugieren su asociación con alteraciones de la hemostasia. Aunque la prevalencia, el patrón biológico y la correlación clínico-analítica permanecen aún mal definidos, esta vía influye en la función plaquetaria y en la regulación de factores de coagulación, apoyando la existencia de un sustrato fisiopatológico común.

### OBJETIVO:

Definir la prevalencia de alteraciones de la hemostasia primaria y de la coagulación plasmática en pacientes con RASopatías confirmadas genéticamente, analizar su distribución según la entidad y el gen mutado, y evaluar su correlación con la aparición de clínica hemorrágica.

### MATERIAL:

Estudio observacional transversal de 82 pacientes con RASopatía genéticamente confirmada en una Unidad de referencia. Cohorte: 47 mujeres (57,3%) y 35 varones (42,7%); edad media 16,9 años (rango 2–42). Se analizaron test coagulativos (TP, INR, TTPA, TT y pruebas de mezcla), fibrinógeno, factores, PFA (Col-EPI/Col-ADP), von Willebrand (Ag, RCo) y posible trombocitopatía (agregación, citometría de flujo). Se definió "alteración" como valor fuera del rango de normalidad. Se

recogió la clínica hemorrágica y su asociación con entidad clínica y gen mutado.

### RESULTADOS:

Un 35,4% de pacientes presentó  $\geq 1$  alteración hemostática y un 14,6%  $\geq 2$  ejes alterados. TTPA prolongado fue el hallazgo más frecuente (17/62; 27,4%), todos con corrección en test de mezcla. PFA alterado en 13/27 (48,1%). Se confirmó déficit de factores en 10 (2 multifactoriales), 8 hipofibrinogenemia, 3 vWF borderline y 6 trombocitopatía. El 23,2% de los pacientes presentó clínica hemorrágica (hematomas, sangrados postquirúrgicos y metrorragias), principalmente en fenotipo Noonan con mutación en PTPN11; el 73,7% mostró correlación analítica.

### CONCLUSIONES:

Nuestros resultados aportan evidencia en un grupo molecularmente bien definido y respaldan el papel de la vía RAS/MAPK en el equilibrio hemostático. Más de un tercio de los pacientes con RASopatías muestra alteraciones objetivas y casi una cuarta parte presenta clínica hemorrágica, mayormente en síndrome de Noonan y mutaciones en PTPN11. La elevada correlación clínico-analítica y la existencia de un subgrupo con alteraciones subclínicas apoyan la relevancia de realizar una evaluación sistemática de la hemostasia, especialmente antes de procedimientos invasivos.

TABLA 1: Distribución del fenotipo clínico en el total de la cohorte y en los pacientes con alteraciones analíticas de la hemostasia

DISTRIBUCIÓN POR ENFERMEDAD (TOTAL COHORTE; n=82)	ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ALTERACIONES HEMOSTÁSICAS (n = 29)
Noonan: 57 + 1 Noonan like	Noonan: 23
Leopard: 9	CFC: 3
CFC: 7	Noonan-like / solapados: 2
Formas solapadas: 7	Leopard aislado: 1
NF1 aislada: 1	

TABLA 1: Distribución de la localización de la sintomatología hemorrágica y análisis del fenotipo clínico y gen mutado de la RASopatía

**CLÍNICA HEMORRÁGICA**

En 19 pacientes (19/82 = 23.17%) se documentó clínica hemorrágica:

- Hematomas de repetición ante traumatismos mínimos: 13 pacientes
  - Todos ellos fenotipo Noonan:
    - 11 con mutación en PTPN11
    - 2 con mutación en RIT1
- Sangrados postquirúrgicos significativos: 2 pacientes
  - Ambos fenotipo Noonan:
    - 1 con mutación en PTPN11
    - 2 con mutación en KRAS
- Metrorragia sin patología orgánica uterina: 2 pacientes
  - 1 paciente fenotipo Noonan, con mutación en PTPN11
  - 1 paciente fenotipo CFC, con mutación en BRAF1
- Epistaxis de repetición: 1 paciente
  - Fenotipo Noonan, con mutación en PTPN11
- Rectorragia sin causa orgánica: 1 pacientes
  - El paciente era Noonan, con mutación en SOS1

# SEVILLA

MORFOLOGÍA  
CLASIFICACIÓN OMS  
HEMATOLOGÍA



## COMUNICACIONES ORALES

Hemoterapia e Inmunohematología





## OR-003 Análisis de la adecuación de la indicación de transfusión en un hospital de segundo nivel: auditoría de componentes sanguíneos y eficiencia de la solicitud

Moreno López, E.; Martín Carmona, A.; González Navarro, P.; Pérez Gutiérrez, E.M.

Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada

### INTRODUCCIÓN:

La optimización de la terapia transfusional es un pilar estratégico del *Patient Blood Management* (PBM). El uso de umbrales restrictivos, avalados por las guías **AABB (2025)** y la **SEHH**, busca minimizar riesgos y optimizar un recurso biológico escaso. Las autoauditorías son herramientas esenciales para identificar variabilidad clínica, evaluar la suficiencia de las solicitudes y mejorar la seguridad del paciente.

### OBJETIVO:

1. Evaluar la **adecuación de la indicación** transfusional de concentrados de hematíes y plaquetas en nuestro centro según guías vigentes.
2. Analizar la **eficiencia de la solicitud** mediante la tasa de ejecución respecto a las peticiones recibidas.

### MATERIAL:

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en nuestro centro. Se auditaron todas las solicitudes de componentes sanguíneos del **mes de abril de 2025**. La recogida de datos fue **ciega** mediante revisión manual de registros, analizando: componente, servicio, indicación, número de unidades solicitadas y transfundidas.

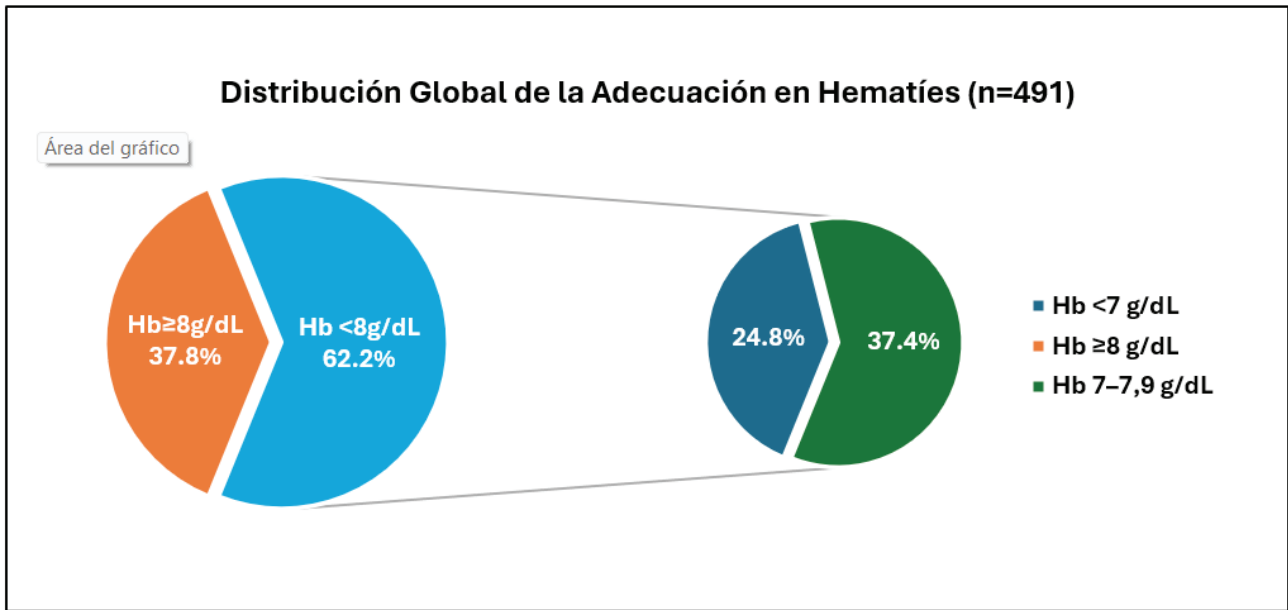
La adecuación se definió según los criterios de la **AABB/SEHH 2025**: dintel estricto de **Hb < 7g/dL** en pacientes estables y restrictivo general de **Hb < 8g/dL** y plaquetas **< 10.000/μL** para profilaxis plaquetaria.

### RESULTADOS:

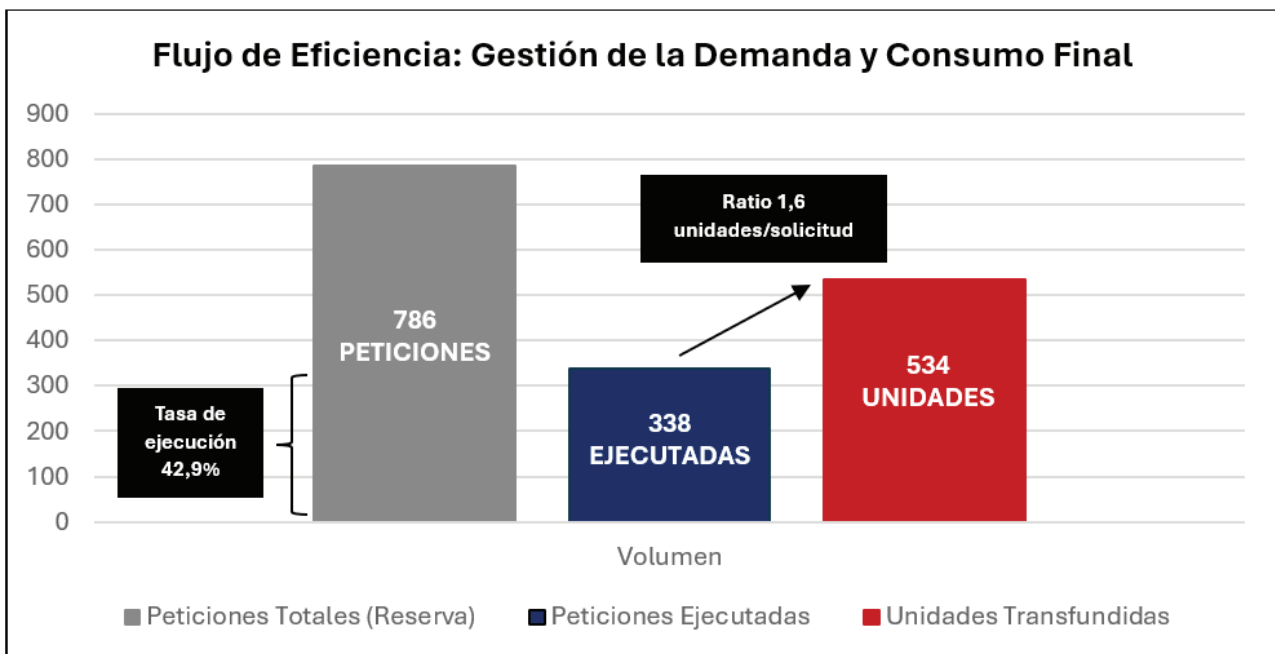
Se transfundieron 534 componentes sanguíneos (491 CH, 43 plaquetas). De 786 peticiones, se ejecutaron 338 (42,9%). En cuanto a CH, Urgencias (n=131) y Hematología (n=79) lideraron el consumo. La **adecuación restrictiva fue del 62,2%** (Hb < 8g/dL), mientras que el 37,8% (Hb > 8g/dL) se vinculó a áreas quirúrgicas y comorbilidad. El ratio de **1,6 unidades/solicitud** refleja adherencia parcial al Single Unit Transfusion. En cuanto a plaquetas, Hematología concentró el 55,8% del consumo, adecuándolo al dintel profiláctico estricto en un 50% de los casos.

### CONCLUSIONES:

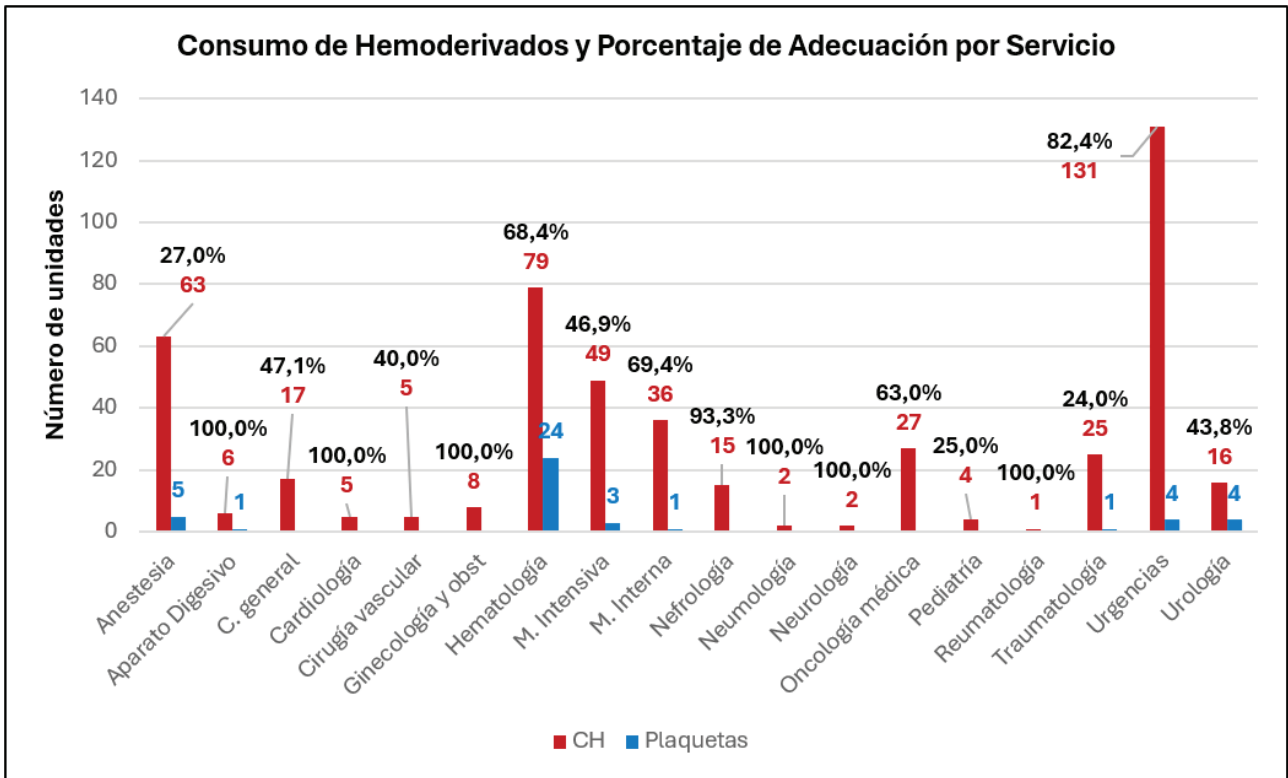
1. **Elevada sobre-solicitud global de componentes (tasa de ejecución del 42,9%)** a pesar de una gestión de plaquetas altamente eficiente.
2. Adherencia aceptable a **estrategias restrictivas en el uso de CH** (<8g/dL en 62,2%), con margen de mejora hacia el dintel estricto de 7g/dL.
3. El ratio de **1,6 unidades** sugiere persistencia de transfusión doble sistemática.
4. Es prioritario mejorar el registro de la indicación clínica para validar umbrales liberales en contextos de sangrado o comorbilidad.



**Figura 1. Distribución de la adecuación transfusional de hematíes según niveles de hemoglobina pretransfusional.** Se observa que el 62,2% de las transfusiones se mantienen bajo un **Umbral Restringido (Hb < 8g/dL)**. El sector correspondiente al **Umbral Liberal/Contextual (Hb ≥ 8 g/dL)** se vincula principalmente a pacientes quirúrgicos con sangrado activo o comorbilidad cardiovascular.



**Figura 2. Análisis del flujo de eficiencia: de la reserva a la transfusión real.** Representación de las etapas del proceso transfusional global. La diferencia entre las **Peticiones Totales (n=786)** y las **Peticiones Ejecutadas (n=338)** evidencia una tasa de ejecución del 42,9%, lo que refleja una elevada sobre-solicitud de reserva preventiva. El incremento hacia las **Unidades Transfundidas (n=534)** muestra una ratio de 1,6 unidades por evento transfusional, indicador clave para el seguimiento de la política de unidad única (Single Unit Policy).



**Figura 3. Análisis comparativo de consumo y calidad transfusional por servicios.** Las barras representan el volumen total de componentes transfundidos (eje izquierdo). Los porcentajes representan la adecuación de cada servicio a los dinteles institucionales en transfusión de CH de Hb < 8g/dL.



# SEVILLA

MORFOLOGÍA  
CLASIFICACIÓN OMS  
HEMATOLOGÍA



## COMUNICACIONES ORALES

Hematología Clínica





## OR-004 Análisis descriptivo del uso de Maribavir en pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos en una serie de hospitales de Andalucía. Proyecto Hematovir

Cuesta Casas, M. (1); Márquez Gómez, I. (2); González Sierra, P. (3); Olivencia, V. (4); García Torres, E. (5); Martín Domínguez, F. (6)

(1) Hematología. Hospital Regional Universitario de Málaga

(2) Infecciosas. Hospital Regional Universitario de Málaga

(3) Hematología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

(4) Hematología. Hospital Universitario de Jerez

(5) Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

(6) Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

La infección por citomegalovirus (CMV) refractaria y/o resistente (R/R), es una complicación grave del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). El Maribavir, agente antiviral oral, aprobado en noviembre de 2021, para el tratamiento del CMV R/R en TPH; ha supuesto una revolución, en el manejo de estos pacientes.

Los datos de manejo real sobre el uso de éste fármaco, en éste tipo de pacientes, son aún limitados.

### OBJETIVO:

Realizamos un estudio retrospectivo de los pacientes que recibieron Maribavir, para el tratamiento de la infección por CMV, en receptores de trasplante alogénico, de los diferentes centros de nuestra comunidad pertenecientes al Grupo Andaluz de Complicaciones Infecciosas (GAIN) de la AAHH.

### MATERIAL:

Estudio retrospectivo de pacientes que recibieron Maribavir en nuestros centros para el tratamiento de la infección por CMV, en el periodo comprendido entre noviembre 2023 - diciembre 2025

Recopilamos características clínicas, indicaciones y respuestas al tratamiento relacionado con la infección por CMV en cada caso. Realizando un estudio descriptivo.

Incluimos 46 pacientes, media edad 56.86 años. Seropositivos 97%, profilaxis con Letemovir 37%. Aparición de reactivación CMV 48.5 días de mediana. Colitis 18.2%, neumonitis 2.3%, E. diseminada 2.3%, viremia 77.3% (Tabla 1).

### RESULTADOS:

Observamos una mediana de días del trasplante hasta inicio de Maribavir, 69.5. Tratamientos previamente recibidos: Valganciclovir 37.2%, Ganciclovir 30.2%, Foscarnet 9.3% y combinaciones: 3%.

Indicación tratamiento: Refractariedad 62.2% casos, resistencia 2.7%, y toxicidad 29.7%.

Efectos secundarios: digeusia 9.8%, náuseas 9.8%, vómitos 2.4%. No se requirió ajuste, ni suspensión de tratamiento.

Mediana de días hasta negativizar cargas virales 29. Resolución de infección 84.1% de pacientes. Recaída tras tratamiento en 6 pacientes (14.3%). Resistencia emergente en cuatro. Mortalidad atribuible a la infección 5%.

### CONCLUSIONES:

1. La muestra incluye receptores de TPH seropositivos para CMV, con baja proporción en profilaxis con Letemovir, lo que refleja una población de alto riesgo.
2. El elevado porcentaje de respuestas y la baja tasa de recaída tras suspender Maribavir, junto con la práctica ausencia de nuevas resistencias, apoyan una eficacia sostenida.
3. Su perfil de seguridad parece favorable frente a mielo- y nefrotoxicidad.
4. El diseño retrospectivo, el tamaño muestral y la falta de control limitan las conclusiones.

**Tabla 1. Características de la muestra**

Edad (media)	56.8 años (16-75)
Sexo (hombre)	56.5%
Diagnóstico	
• Leucemia Aguda: 21 (45%)	21 (45.6%)
• SMD /SMPc	9 (19.5%)
• Linfoma	5 (10.8%)
• Aplasia MO	4 (8.8%)
• Neoplasia Plasmocelular	3 (6.5%)
• Otros	4 (8.8%)
Tipo de donante	
	16 (34.7%)
• Emparentado	25 (54.5%)
• No emparentado	5 (10.8%)
• Haploidentico	
Identidad HLA	
• 10/10	26 (56,2)
• Disparidad HLA	15 (32.6%)
• Haploidentico	5 (10.8%)
Profilaxis EICR	
• Basada en Ciclofosfamida	34 (75.6%)

## OR-005 Dinámica temprana de subpoblaciones CART-T CD8+ y su relación con la inflamación precoz y la respuesta metabólica en LBDCG

Vallejo Trujillo, M.A. (1); González Rubio, L. (1); García Torres, E (1); Aparicio Pérez, C (1); Bernardo Serrano, R. (2); Jurado Roger, A. (2)

(1) Hematología Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

(2) Inmunología Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

### INTRODUCCIÓN:

A pesar del impacto de la terapia CAR-T en el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), persiste una proporción significativa de pacientes con respuesta subóptima precoz y mayor toxicidad. La interacción entre reconstitución inmunológica temprana e inflamación sistémica precoz podría influir en la eficacia y seguridad de la terapia

### OBJETIVO:

Explorar la dinámica longitudinal de linfocitos T CAR-T CD3 CD8 de memoria efectora (TEM) y memoria central (TCM), junto con linfocitos T reguladores (Treg), su relación con marcadores de inflamación temprana (PCR) y su asociación con la respuesta metabólica precoz evaluada mediante PET-TC al mes (RC/RP), así como con recaída, supervivencia y toxicidad.

### MATERIAL:

Estudio observacional retrospectivo de 17 pacientes con LBDCG tratados con terapia CAR-T en el Hospital Universitario Reina Sofía (mayo/24–octubre/25).

Se aplicaron análisis no paramétricos. No fue posible establecer puntos de corte óptimos mediante curvas ROC, probablemente debido al tamaño muestral reducido. Se definieron puntos de corte de carácter exploratorio en el día +21 post-infusión para construir un perfil inmunológico combinado (favorable o desfavorable) y explorar su posible relación con los resultados clínicos.

### RESULTADOS:

Pacientes con respuesta metabólica precoz presentaron perfil inmunológico favorable: expansión progresiva de células CAR-TTCM, con pico en día+21 y mantenimiento posterior, y expansión de linfocitos reg controlada.

Pacientes RP (41%) presentaron perfil inmune heterogéneo. Se identificó un subgrupo con perfil desfavorable, definido por baja expansión de TCM, expansión de Treg y/o una menor proporción de CAR-T TEM, que concentró los peores resultados clínicos, con mayor tasa de recaída y menor SG y SLP.

### CONCLUSIONES:

Perfiles inmunológicos desfavorables se asociaron con mayor inflamación precoz (PCR día+7) y toxicidad severa (CRS/ICANS G3–4), aunque sin significación estadística en contexto de tamaño muestral limitado.

La integración de la inmunodinámica temprana de células CAR-T con la respuesta metabólica precoz muestra asociación exploratoria con resultados clínicos en LBDCG. Aunque los hallazgos deben considerarse exploratorios y requieren validación en estudios prospectivos con mayor N, este enfoque podría contribuir a identificar pacientes en RP el mes 1 que podrían beneficiarse de una estrategia terapéutica adicional.

## OR-006 Evaluación del impacto del envejecimiento de donantes emparentados en la actividad del establecimiento de tejidos

Blanco Gallardo, R.; Rojo Cubero, R.; Escamilla Gómez, V.; Rodríguez Torres, N.; Mezquita Romero, L.; Reguera Ortega, J.L.; Mingot Castellano, M.E.; Pérez Simón, J.A.

Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

El envejecimiento poblacional ha incrementado la edad media de los donantes emparentados, lo que plantea interrogantes sobre la seguridad, la eficacia de la movilización y el rendimiento de la colecta (1). Asimismo, la mayor prevalencia de comorbilidades cardiovasculares y metabólicas puede aumentar la complejidad del procedimiento y el consumo de recursos sanitarios. Además, resulta fundamental optimizar los criterios de selección y seguimiento clínico para garantizar resultados adecuados y minimizar riesgos a corto y largo plazo.

### OBJETIVO:

Evaluar el impacto de la edad del donante sano emparentado sobre la eficiencia de movilización de progenitores hematopoyéticos y el rendimiento de aféresis, así como caracterizar las tendencias temporales del envejecimiento del pool de donantes en nuestro centro.

Asimismo, analizar la influencia de variables clínicas y demográficas asociadas, incluyendo comorbilidades para identificar posibles predictores de baja movilización y optimizar las estrategias de selección y planificación del procedimiento.

### MATERIAL:

Estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico. Se analizaron 287 trasplantes alogénicos de donante emparentado de sangre periférica realizados en el Hospital Universitario Virgen del Rocío entre los años

2016 y 2025. Se recopilaron variables demográficas y clínicas de donantes y receptores, así como datos relacionados con la movilización y el procedimiento de aféresis, con el objetivo de evaluar resultados y posibles factores asociados al rendimiento de la colecta.

### RESULTADOS:

Se analizaron 287 donantes cuyas características demográficas se representan en la Tabla 1.

El 30,3% presentó  $\geq 1$  comorbilidad, más prevalente en  $\geq 60$  años, destacando por frecuencia hipertensión arterial (64.3% vs 10.7%), dislipemia (54.8% vs 7%) y EPOC (21.4% vs 2.8%).

Los donantes  $\geq 60$  años mostraron menor recuento de CD34+ circulante inicial y menor rendimiento de aféresis (Tabla 2). El análisis temporal evidenció un aumento significativo en la proporción de donantes  $\geq 60$  y correlación negativa entre edad y CD34+ (Figura 1).

### CONCLUSIONES:

El envejecimiento progresivo de la población de donantes se debe tener en cuenta, dado que la edad avanzada se relaciona con mayor carga de comorbilidades, descenso del rendimiento celular y la necesidad de procesar mayores volúmenes de aféresis para alcanzar la dosis objetivo de CD34+ /kg, lo que supone un desafío creciente para las Unidades de Colecta Celular.

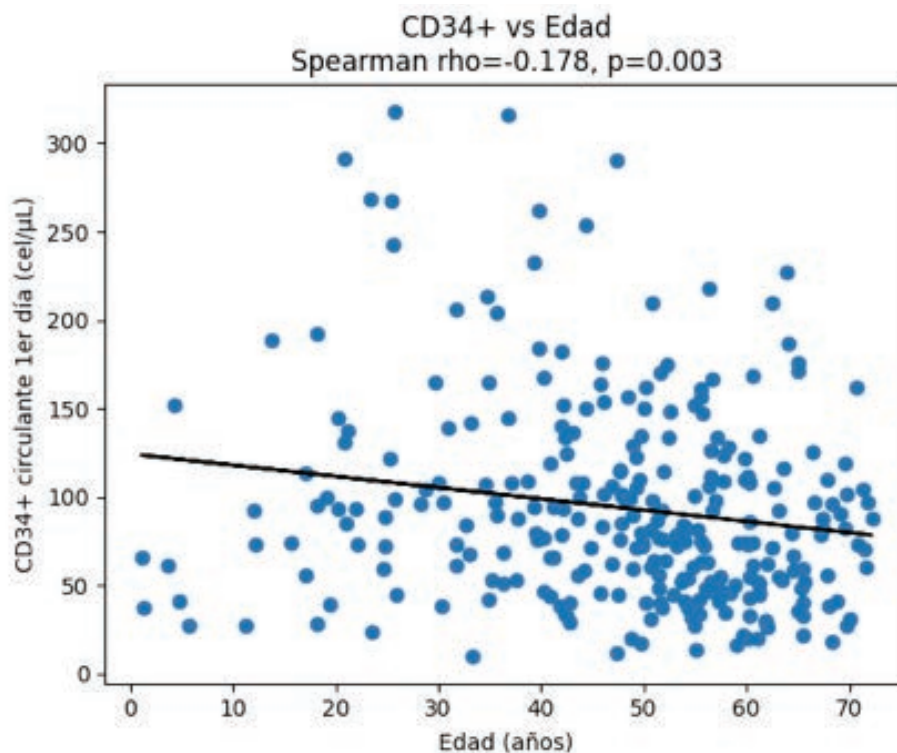
TABLA 1: Características demográficas de donantes y receptores según grupo etario

	<b>Total N= 287</b>	<b>Donantes &lt;60 años, n= 215</b>	<b>Donantes ≥60 años, n= 72</b>
<b>Donantes</b>			
Edad ( <i>mediana, rango</i> )	50 (1-73)	45 (1-59)	65 (60-73)
Sexo ( <i>n, %</i> )			
Varón	155 (54)	117 (54.4)	38 (52.8)
Mujer	132 (46)	98 (45.6)	34 (47.2)
Peso (kg) ( <i>mediana, rango</i> )	76 (9-136)	75 (9-136)	80 (45-100)
Edad <20 años ( <i>n, %</i> )	19 (6.6)	19 (8.8)	0
Edad 20–40 años ( <i>n, %</i> )	55 (19.1)	55 (25.6)	0
Edad 40–60 años ( <i>n, %</i> )	141 (49.1)	141 (65.6)	0
Edad ≥60 años ( <i>n, %</i> )	72 (25.1)	0	72 (100)
<b>Receptores</b>			
Edad ( <i>mediana, rango</i> )	53 (1-73)	48 (1-70)	63 (33-73)
Edad ≥60 años ( <i>n, %</i> )	75 (26.1)	30 (14)	45 (62.5)
Sexo ( <i>n, %</i> )			
Varón	165 (57.5)	127 (59.1)	38 (52.8)
Mujer	122 (42.5)	88 (40.9)	34 (47.2)
Peso (kg) ( <i>mediana, rango</i> )	75 (8-150)	75 (12-150)	75 (44-102)
Diagnóstico ( <i>n, %</i> )			
- LMA	113 (39.4)	83 (73,4%)	30 (26,5%)
- LLA	41 (14.3)	39 (95,1)	2 (4,8%)
- LNH	29 (10.1)	19 (65,5%)	10 (34,5%)
- LH	16 (5.6)	16 (100%)	0 (0%)
- MM	12 (4.2)	9 (75%)	2 (25%)
- MF	12 (4.2)	7 (58,3%)	5 (41,6%)
- SMD	41 (14.3)	25 (61%)	16(39%)
- Otras	23 (8)	18 (78,3%)	5 (21,7%)

TABLA 2: Resultados de colecta y rendimiento celular

	Total N= 287	Donantes <60 años, n= 215	Donantes ≥60 años, n= 72	p value
Volumen aféresis (mL) (media, rango)	211.9 (46.5- 592)	202.8 (46- 592)	283.9 (80- 527)	0.012
CNT/kg receptor (media, rango)	8.09 (0.7-23)	7.81 (0.7-20)	8.91 (2.6-23)	0.027
CD34+/kg receptor (media, rango)	6.5 (2.3-36.1)	6.70 (2.3- 36.1)	6.05 (3.2-10)	0.016
CD3+/kg receptor (media, rango)	270.7 (53.6- 883)	268.5 (64- 883)	275.1 (53.6- 607)	0.691
Nº colectas	344	254	90	-
Tasa de colectas/paciente	1.19	1.18	1.25	0.60
Segunda colecta (n, %)	54 (15.7)	37 (14.5)	17 (18.8)	-
Tercera colecta (n, %)	2 (0.6)	1 (0.4)	1 (11.1)	-
% que alcanza objetivo CD34+ en 1ª colecta (n, %)	288 (83.7)	216 (85)	72 (80)	-

FIGURA 1: CD34+ circulante primer día vs edad (correlación de Spearman)



## OR-007 Implementación del cribado sistemático de isoimmunización ABO en sangre de cordón: impacto en la detección precoz y gestión de la fototerapia neonatal

Alcalde Mellado, P. (1); Verdú Velasco, A. (1); Turquesa, M.J. (2); Varela Rubio, E. (2); Pérez Pérez, A. (2); Rodríguez Torres, N. (2); Pérez Simón, J.A. (3); Mingot Castellano, M.E. (3)

(1) Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS/CSIC). Sevilla

(2) Neonatología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

(3) Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS/CSIC). Universidad de Sevilla. Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

La incompatibilidad ABO feto-materna sigue siendo una causa relevante de hiperbilirrubinemia neonatal y necesidad de fototerapia, con potencial impacto en la seguridad transfusional y la utilización de recursos hospitalarios. Tradicionalmente, el diagnóstico se realiza de forma reactiva, una vez instaurada la ictericia, combinando determinación de bilirrubina y pruebas de compatibilidad, lo que puede demorar la estratificación del riesgo y la planificación del manejo. La Asociación Española de Pediatría (AEP) y de la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) plantea la sistematización del tipaje ABO y del Coombs directo en sangre de cordón de recién nacidos (RN) hijos de madre grupo O podría permitir un diagnóstico más precoz de la isoimmunización, optimizar la indicación de fototerapia y racionalizar la utilización de camas de Neonatología, sin incrementar la necesidad de procedimientos invasivos ni de hemocomponentes.

### OBJETIVO:

Evaluar el impacto de la implantación de la determinación sistemática de grupo sanguíneo y Coombs directo en sangre de cordón en RN de madres grupo O sobre el perfil clínico, la indicación y uso de fototerapia y la utilización de recursos asistenciales en una unidad neonatal de tercer nivel.

### MATERIAL:

Estudio cuasiexperimental, observacional, antes–después, realizado en la Unidad de Neonatología de un hospital terciario. Se compararon dos cohortes consecutivas de RN de madres grupo O. Los controles fueron recién nacidos consecutivos preintervención, con ictericia neonatal por lo que se solicita prueba de antiglobulina (PAD) que resulta positiva e isoimmunización ABO confirmada. Los casos fueron sujetos consecutivos nacidos de madres O en nuestro centro. Se recogieron variables demográficas y perinatales, grupo ABO materno y del RN, Coombs indirecto y directo, presencia de ictericia y criterio de fototerapia, bilirrubina máxima, tipo de ingreso, uso y días de fototerapia, días de ingreso, anemia, transfusión y exanguinotransfusión. El análisis estadístico empleó  $\chi^2$  de Pearson, t de Welch y U de Wilcoxon según tipo

de variable. Tamaño muestral para alcanzar diferenciación estadística 128 sujetos (1 caso: 1 control), pérdida estimada 20%. El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación Provincial. El cálculo de coste de prueba se realizó en base a *Orden de 24 de mayo de 2024, por la que se establece el importe de los servicios, actividades y bienes de naturaleza sanitaria, prestados en centros sanitarios del Sistema Sanitario Público de Andalucía, que deben ser retribuidos mediante precios públicos por los terceros obligados legalmente al pago (BOJA Número 108 - Miércoles, 5 de junio de 2024)*.

### RESULTADOS:

Entre septiembre 2024 y septiembre 2025 se evaluaron un total de 2009 neonatos de madres O, de los cuales 64 presentaron grupo distinto de O con PAD positiva y presencia de isoaglutininas AntiA y/o AntiB en el neonato. Solo 55 de ellos pudieron ser comparados por información clínica incompleta. Se recogieron 64 controles consecutivos nacidos entre noviembre 2020 y agosto 2024. En la tabla adjunta se describen los principales hallazgos. Tras la intervención, se incrementó el porcentaje de RN con criterio de fototerapia, presentando bilirrubinemias más elevadas tras la intervención (ver tabla). No obstante, no se observaron diferencias en variables de seguridad críticas como ictericia visible (73% vs. 80%;  $p=0,60$ ), transfusión de hematíes ( $p=0,60$ ), exanguinotransfusión ( $p>0,90$ ), días de fototerapia ( $p=0,60$ ) ni días de ingreso ( $p=0,30$ ) entre ambos grupos de afectos. La mayoría de los sujetos fueron tratados en el área de Maternidad por diagnosticarse previo al alta. El aumento de costes se produjo en el laboratorio de Hematología ya el resto de variables de ingreso y consumos de recursos hospitalarios no se modificó. Este aumento fue de 28.973,88 euros/año.

### CONCLUSIONES:

La implantación de la determinación sistemática de grupo ABO y Coombs directo en sangre de cordón en RN de madres grupo O incrementó la indicación/uso de fototerapia, sin cambios en la aparición del momento de la ictericia, días de ingreso, días de fototerapia o transfusión, no resultando una medida coste eficiente en nuestro medio para optimizar el tratamiento de la ictericia neonatal secundaria a hemólisis por incompatibilidad ABO fetomaterna.

TABLA: Comparación de la adopción de transfusión single unit por servicio (primer trimestre 2022 vs 2025)

Servicio	% single unit 2021	% single unit 2025	p (2021 vs 2025)
Global hospital	45,60%	56,00%	<0,001
Oncología	43,00%	37,80%	0,214
Anestesia	26,90%	58,10%	<0,001
Cirugía cardiovascular	56,60%	51,00%	0,223
Aparato Digestivo	43,50%	55,00%	0,005
Cirugía General	37,60%	53,10%	<0,001
Nefrología	48,40%	65,80%	<0,001
Pediatría	86,00%	85,20%	0,817
Traumatología	45,30%	56,50%	<0,001
Medicina Interna	37,40%	50,20%	<0,001
Urgencias	34,90%	42,10%	<0,001
Hematología	47,20%	54,00%	<0,001
Cuidados Intensivos	50,80%	65,70%	<0,001

## OR-008 Riesgo de GMSR en pacientes con GMSI: cohorte de 503 casos y propuesta de algoritmo de cribado

Hernández Sánchez, P.; Rossi Vargas, B.; Hidalgo Cáceres, M.; Ruz Velázquez, R. (1); Gazón López, S.

Hospital Universitario Jerez de la Frontera

### INTRODUCCIÓN:

La gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR) agrupa nefropatías por Ig monoclonales de clones subclínicos sin criterios de mieloma u otros SLP. El diagnóstico es complejo y depende de biopsia renal, infrautilizada por disponibilidad, riesgos y falta de guías. Parámetros como proteinuria  $\geq 1,5$  g/24 h, ratio de cadenas ligeras anormal, hipoalbuminemia, C3 bajo y hematuria predicen riesgo. Proponemos cribado sistemático en GMSI para derivación nefrológica precoz y selección de biopsia dirigida, optimizando diagnóstico temprano y tratamiento clonal dirigido en pacientes seleccionados.

### OBJETIVO:

- Determinar la prevalencia de disfunción renal en pacientes con GMSI.
- Explorar el valor del cociente  $\kappa/\lambda$  y de las CLL (absolutas y ajustadas por función renal) como marcadores de riesgo.
- Estandarizar qué variables deben incluirse desde el diagnóstico de GMSI para facilitar un seguimiento adecuado.
- Establecer un algoritmo de derivación a Nefrología.

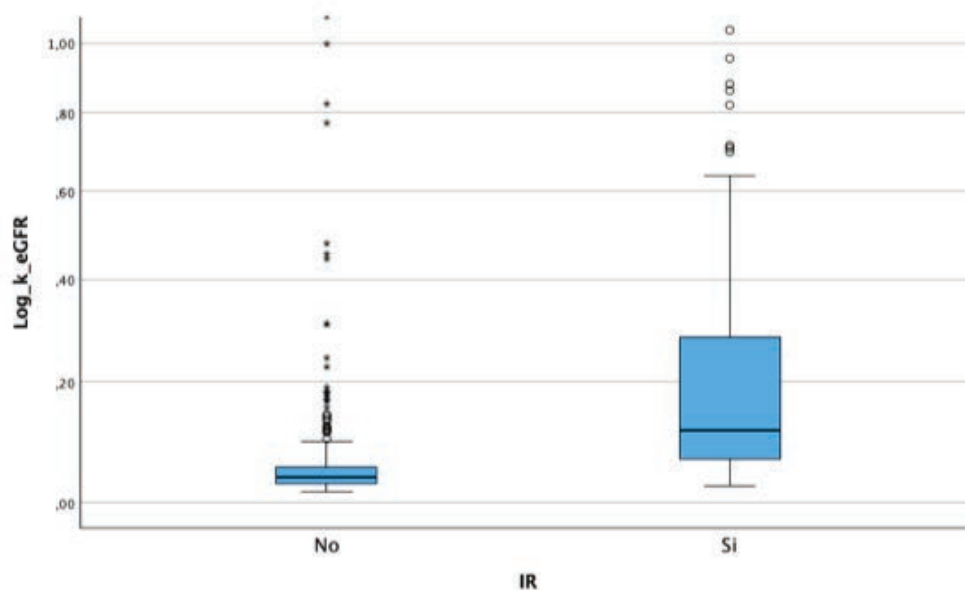
### MATERIAL:

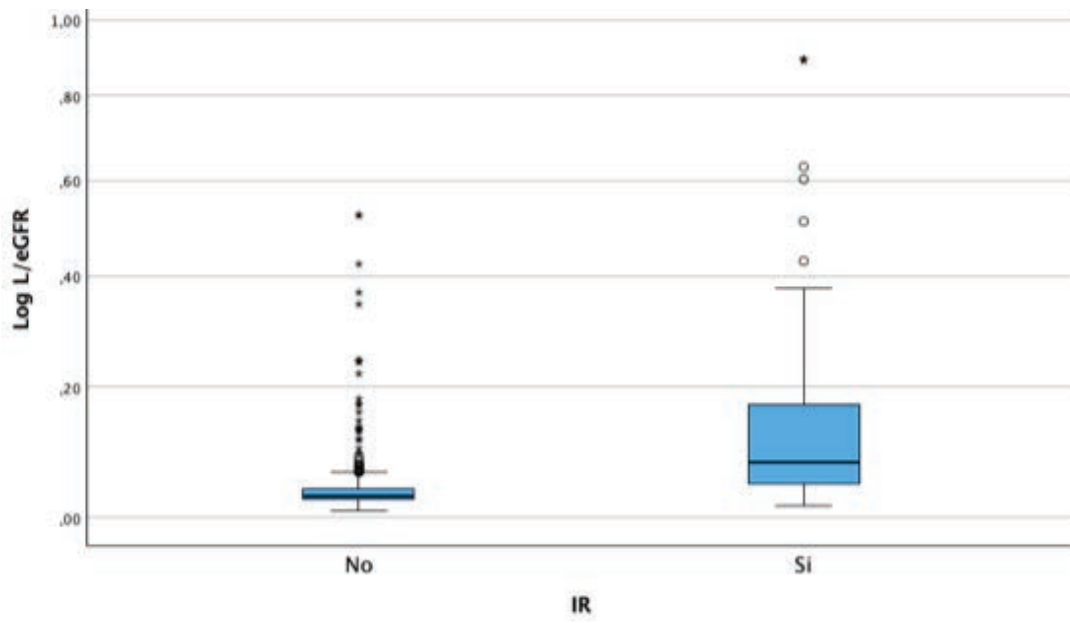
Estudio observacional retrospectivo, unicéntrico, realizado en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Se incluyeron 503 pacientes

diagnosticados de GMSI entre 2018 y 2024. Se recopilaron variables demográficas, bioquímicas y hematológicas, centrándose en eTFG (CKD-EPI), CLL y  $\kappa/\lambda$ . Dado que en gran parte de los pacientes no se dispone de proteinuria ni hematuria (al no solicitarse sistemáticamente al diagnóstico), estos parámetros no se han podido analizar. Se realizó el análisis con SPSS mediante técnicas no paramétricas (Shapiro-Wilk, Mann-Whitney U).

Resultados: Cohorte con mediana de 73 años; 61%  $\geq 70$ ; 51,9% mujeres. Isotipos: IgG 60%, IgA 18,7%, IgM 15,9%, cadenas ligeras 3,4%, biclonal 2%. Presentó insuficiencia renal (IR) el 28,8% (eTFG  $< 60$ ) y significativa el 7,2% (eTFG  $< 30$ ). El ratio  $\kappa/\lambda$  estuvo alterado en el 39,4%, más frecuente sin IR. Las CLL absolutas y ajustadas por eTFG fueron significativamente mayores en pacientes con IR.

Conclusiones: La GMSI presenta una elevada carga de insuficiencia renal ( $\approx 29\%$ ), justificando un cribado renal proactivo. La ratio  $\kappa/\lambda$  alterada es más frecuente sin IR por retención simétrica de cadenas y ampliación de rangos, por lo que debe interpretarse junto a CLL absolutas y ajustadas por eTFG. Las CLL y los índices  $\ln \kappa/\lambda$  eTFG y  $\ln \lambda/\kappa$  eTFG fueron significativamente mayores en pacientes con IR ( $r \approx 0,6$ ), sugiriendo hiperproducción clonal y apoyando su valor como biomarcadores predictivos de GMSR.





# SEVILLA

MORFOLOGÍA  
CLASIFICACIÓN OMS  
HEMATOLOGÍA



## COMUNICACIONES POSTERS

Gestión y Automatización en Hematología





## P-001 Resultados de competencia técnica y mejora con la acreditación según norma uno-en ISO 15189:2023 en el servicio de transfusión de nuestro centro

García Ruiz, A.; Pinedo Cobo, M.I.; Escudero Soler, M.T.; Pérez Zenni, F.J.; Puerta Puerta, J.M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

### INTRODUCCIÓN:

La norma actual de acreditación para los laboratorios clínicos es la ISO 15189:2022, que establece los requisitos particulares garantizando la existencia de un sistema de gestión de calidad (SGC) y que reconoce la competencia técnica del laboratorio. La finalidad es la definición y cumplimiento de requisitos de estructura, responsabilidades, actividades, recursos humanos y de instalaciones, control documental, que deben garantizar que las actividades realizadas cumplen con los requisitos de calidad especificados en la norma aplicada, legales e internos del laboratorio.

### OBJETIVO:

Nuestro servicio partía de la certificación según estándares FCAT, la herramienta más útil y potente disponible para garantizar la calidad de la transfusión sanguínea. Se propuso la acreditación según los requisitos de la norma UNE-EN ISO 15189:2023 de las técnicas de inmunohematología en diferentes metodologías de trabajo, tubo, tarjeta de aglutinación en columna y sistema automatizado, para garantizar una mejor eficiencia de la calidad de sus procesos (preanalítico, analítico y postanalítico) y de competencia técnica del laboratorio.

### MATERIAL:

El proceso incluyó varias fases: planificación del proyecto (situación de partida, recursos necesarios y equipo responsable), alcance acreditación, elaboración de documentación, garantía de calidad (controles de calidad internos, externos e intercomparaciones), formación y cualifica-

ción de personal, actividades de seguimiento y mejora (auditorías internas, revisión por dirección, indicadores, y acreditación por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC). Para desarrollo y mantenimiento del SGC, se instaló una aplicación (gestor documental). Se establecieron indicadores para todo el proceso analítico según estándares FCAT.

### RESULTADOS:

Tras la implantación de la norma se logró mejorar la eficiencia de procesos. Fase preanalítica: disminución progresiva de incidencias preanalíticas en estudios inmunohematológicos no transfusionales y pruebas transfusionales. En fase analítica se obtuvo un 100% de resultados correctos en los controles de calidad internos, controles de calidad externos e intercomparaciones. En fase postanalítica, disminución en tiempos de respuesta real y en porcentaje de peticiones fuera de tiempo.

### CONCLUSIONES:

La acreditación según UNE-EN ISO 15189:2023 y la certificación FCAT ha mejorado las fases: preanalítica, analítica y postanalítica, del laboratorio clínico mediante procedimientos normalizados, métodos validados e informes para una interpretación clínica correcta.

Su implantación ha incrementado la fiabilidad de los resultados, reducido errores y reforzado la seguridad del paciente. Ha consolidado un sistema de gestión de calidad eficaz, mejorado la competencia profesional, optimizado recursos y garantizado una comunicación segura y confidencial de los resultados.



# SEVILLA

MORFOLOGÍA  
CLASIFICACIÓN OMS  
HEMATOLOGÍA



## COMUNICACIONES POSTERS

Hematología Clínica





## P-002 Amiloidosis al hepática asociada a mieloma múltiple en paciente largo respondedor con recaída de amiloidosis renal asociada a síndrome linfoproliferativo crónico

Martin Carmona, A.; García Cabrera, I.; Moreno López, E.

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada

### INTRODUCCIÓN:

La amiloidosis AL se diagnostica en el 10–15% de los pacientes con mieloma múltiple, constituyendo una complicación relevante de las discrasias de células plasmáticas. La afectación hepática aparece en aproximadamente el 20% de los casos, típicamente como hepatomegalia con elevación de fosfatasa alcalina y escasos hallazgos radiológicos. En contraste, la amiloidosis AL asociada a síndromes linfoproliferativos crónicos es infrecuente (<5–10%), planteando retos diagnósticos y la necesidad de reevaluación clonal periódica.

### OBJETIVO:

Presentar un caso de amiloidosis AL-kappa inicialmente atribuida a mieloma múltiple con afectación hepática que, tras más de nueve años de evolución y múltiples líneas terapéuticas, se reclasificó como amiloidosis AL asociada a un síndrome linfoproliferativo crónico, poniendo de relieve la posible coexistencia clonal prolongada, modulada por tratamientos previos, y la necesidad de una reevaluación clonal sistemática ante recaídas orgánicas o cambios en el patrón clínico.

### MATERIAL:

Varón de 69 años, sin antecedentes relevantes, con síndrome constitucional y colestasis disociada. Presentaba componente monoclonal IgG-kappa 2,45 g/dL, ratio kappa/lambda 10,6, anemia leve y lesiones líticas. NT- proBNP 616 pg/mL con ecocardiografía normal. Imagen:

hepatomegalia quística y adenopatías inespecíficas. Médula ósea con 13% de células plasmáticas. Biopsia hepática compatible con amiloidosis AL- kappa. Diagnóstico de mieloma múltiple IgG-kappa estadio IIIA, ISS II, con amiloidosis hepática.

### RESULTADOS:

Recibe VMD y Benda-VD, seguido de TASPE y mantenimiento prolongado (> 5 años) con LD. Progresión bioquímica tratada con Dara-VD. Desarrolla un síndrome nefrótico y se realiza nueva biopsia medular evidenciándose amiloidosis AL-kappa asociada a SLPC, planteándose que la evolución prolongada de más de nueve años con mínimas incidencias hasta progresión fuera porque el SLPC pudiera haber permanecido controlado durante años con los tratamientos previos, particularmente bendamustina, conocida por su eficacia en trastornos linfoproliferativos de bajo grado.

### CONCLUSIONES:

Este caso ilustra la complejidad diagnóstica de la amiloidosis AL asociada a SLPC y la importancia de la reevaluación periódica del clon subyacente. La bendamustina pudo haber enmascarado el SLPC durante años, permitiendo una evolución prolongada relativamente favorable. La identificación tardía del componente linfoide modificó el enfoque terapéutico hacia rituximab, destacando que en pacientes con paraproteína IgG o evolución atípica debe considerarse evaluación para linfoma de bajo grado.

## P-003 Amiloidosis al lambda con mutación KRAS: presentación de un caso con afectación multiorgánica estadio IV

Martín Carmona, A.; García Cabrera, I.M.; Lamarca Eraso, L.; Moreno López, E.

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada

### INTRODUCCIÓN:

La amiloidosis AL es una enfermedad sistémica causada por depósito de cadenas ligeras monoclonales que forman fibrillas amiloides, afectando principalmente corazón (70-80%) y riñón (60-70%). La incidencia es aproximadamente 10 casos por millón de habitantes/año. El estadio IV mayo 2012 presenta el peor pronóstico. Las mutaciones KRAS son infrecuentes en AL comparado con mieloma múltiple (54% vs 10%), sugiriendo un evento molecular tardío asociado con mayor carga tumoral y peor supervivencia.

### OBJETIVO:

Presentar un caso de amiloidosis AL lambda estadio IV mayo 2012 con mutación KRAS positiva, destacando la relevancia pronóstica de esta alteración molecular. Las mutaciones KRAS se asocian con mayor carga tumoral y peor pronóstico en discrasias de células plasmáticas,- Su prevalencia en amiloidosis AL es significativamente menor que en mieloma múltiple, sugiriendo un evento de progresión tardía con implicaciones pronósticas adversas que requieren mayor investigación.

### MATERIAL:

Varón de 64 años con fracaso renal agudo y proteinuria que evoluciona a síndrome nefrótico con hipoalbuminemia, edemas y disnea progresiva. Componente monoclonal de cadenas ligeras lambda con Bence-Jones positiva y 2-microglobulina elevada. Ecocardiograma compatible

con miocardiopatía infiltrativa, NT-proBNP marcadamente elevado y gammagrafía DPD grado I. Biopsias yugal y medular confirmaron amiloidosis AL lambda con afectación multiorgánica (cardíaca, renal, hematológica y digestiva), estadio IV mayo 2012. Estudio molecular reveló mutación KRAS positiva. Inició tratamiento con D-VCD.

### RESULTADOS:

La presencia de mutación KRAS en este paciente con amiloidosis AL estadio IV constituye un hallazgo molecular de potencial impacto pronóstico adverso. En mieloma múltiple, las mutaciones KRAS se asocian a mayor carga tumoral, LDH elevada, estadio avanzado y menor supervivencia global. En amiloidosis AL son menos frecuentes, lo que sugiere posible evento de progresión clonal. El esquema D-VCD constituye el tratamiento estándar actual, con tasas de respuesta hematológica superiores al 65%.

### CONCLUSIONES:

Este caso ilustra una amiloidosis AL lambda estadio IV asociada a mutación KRAS, alteración molecular infrecuente en esta entidad y potencialmente relacionada con peor pronóstico. En mieloma múltiple, las mutaciones KRAS se vinculan a mayor agresividad y menor supervivencia, lo que podría extrapolarse a amiloidosis AL. El esquema D-VCD constituye el tratamiento estándar en primera línea, con elevadas tasas de respuesta hematológica. Son necesarios estudios prospectivos que definan el impacto de KRAS en supervivencia y respuesta terapéutica.

## P-004 Análisis descriptivo de pacientes con mielofibrosis en el complejo hospitalario HUPM-HSC

Fernández Holguín, F.; Valenzuela Caballero, A.

Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

### INTRODUCCIÓN:

La mielofibrosis (MF) es una enfermedad dentro del grupo de neoplasias mieloproliferativas crónicas filadelfia negativas que puede ser primaria o secundaria a una policitemia vera o trombocitemia esencial. Se caracteriza por la proliferación clonal de una célula madre hematopoyética pluripotente y la liberación aberrante de citocinas, lo que conduce a fibrosis medular y hematopoyesis extramedular, principalmente esplénica y hepática.

### OBJETIVO:

Describir las características clínicas, moleculares y terapéuticas de pacientes con MF, así como la toxicidad del tratamiento en la práctica clínica habitual.

### MATERIAL:

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y multicéntrico que incluye pacientes diagnosticados de MF entre los años 2016 y 2026 en dos hospitales de Cádiz.

Se recogieron variables demográficas, tipo de MF, mutación driver, índices pronósticos, grado de fibrosis medular (OMS), tamaño esplénico al diagnóstico, tratamiento administrado y toxicidades del mismo.

### RESULTADOS:

N: 14; 78,5% varones, 21,5% mujeres. Mediana edad 65,5 años (rango 54-81).

Mutaciones drivers: JAK2 V617F (71,4%), CARL (14,3%), MPL (7,1%), mutación no clásica (7,1%). NGS sin otras mutaciones clonales en 35,7%, el resto asoció principalmente TET2, SRSF2, ASXL1.

Riesgo pronóstico figura 1.

Fibrosis medular predominante 2-OMS (78,5%). Mediana tamaño bazo diagnóstico: 16cm. 71,4% síndrome constitucional al diagnóstico (as-tenia)

Tratamientos: Ruxolitinib (71,4%). Momelotinib (21,5%), Hidroxiurea (7,1%). Soporte con EPO en 50%. Soporte transfusional 7,1%. Toxicidad más registrada anemia (50%).

FIGURA 1

Categoría	Riesgo	N(%)
IPSS	Bajo	3 (21,4%)
	Intermedio -1	5 (35,7%)
	Intermedio-2	1 (7,14%)
	Alto	5 (35,7%)
DIPPS	Bajo	2 (14,3%)
	Intermedio-1	7 (50%)
	Intermedio-2	4 (28,6%)
	Alto	1 (7,14%)
DIPPS- plus	Bajo	2 (14,3%)
	Intermedio-1	7 (50%)
	Intermedio-2	3 (21,4%)
	Alto	2 (14,3%)
MIPSS70	Bajo	1 (7,14%)
	Intermedio	8 (57,1%)
	Alto	5 (35,7%)
MIPSS70+v2	Muy bajo	1 (7,14%)
	Bajo	5 (35,7%)
	Intermedio	1 (7,14%)
	Alto	4 (28,6%)
	Muy alto	3 (21,4%)

### CONCLUSIONES:

En la cohorte de pacientes con MF, predominó perfil masculino de edad avanzada, mutación driver JAK2 V617F y fibrosis medular 2-OMS. Más de la mitad de pacientes presentó mutaciones adicionales en NGS, lo que evidencia heterogeneidad molecular.

La elevada frecuencia de síndrome constitucional y esplenomegalia refleja carga clínica significativa al diagnóstico.

Abordaje terapéutico fundamentalmente con inhibidores de JAK. Necesidad relevante de soporte hematológico, que pone de manifiesto la complejidad del tratamiento integral de estos pacientes y necesidad de manejo individualizado.

## P-005 Avatrombopag como alternativa de rescate en SMD: experiencia de vida real en pacientes refractarios a terapias convencionales

Lara, J.; González, C.; Carrasco, S.; Rodríguez, A.

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

Los TPO-RA son una alternativa para la trombocitopenia grave en SMD refractario. Mientras romiplostim y eltrombopag disponen de experiencia clínica, los datos con avatrombopag son casi inexistentes. Aprobado en PTI y hepatopatía crónica, también se ha descrito su utilidad en el escenario post-aloTPH. Analizamos su eficacia como terapia de rescate en dos pacientes de edad avanzada y refractariedad a líneas convencionales.

### OBJETIVO:

Evaluar la eficacia (respuesta plaquetaria), seguridad y beneficio clínico de avatrombopag en condiciones de vida real como terapia de rescate en pacientes de edad avanzada con SMD de riesgo bajo (IPSS-R < 3.5) y trombocitopenia grave refractaria.

### MATERIAL:

Estudio descriptivo retrospectivo de dos pacientes (>85 años) con SMD con displasia unilínea según OMS 2017 y riesgo bajo (IPSS-R < 3.5). Avatrombopag se administró como uso compasivo tras fracaso a corticoides, inmunoglobulinas, hipometilantes y danazol. La respuesta se evaluó según criterios IWG 2023, monitorizando recuentos periféricos

e independencia transfusional. Dada la edad avanzada y estabilidad clínica, no se realizó reevaluación medular de seguimiento.

### RESULTADOS:

- Ambos pacientes lograron un aumento sostenido de plaquetas >50.000/ $\mu$ L e independencia transfusional.
- Tras una mediana de seguimiento de 11 meses (rango 9-13), se observó excelente tolerancia y adherencia. Sin datos analíticos de progresión.
- Se emplearon dosis de 20 mg (diarias o intermitentes) sin asociar eventos trombóticos.

### CONCLUSIONES:

En nuestra experiencia, y dada la ausencia de toxicidad y la excelente respuesta en estos pacientes, el avatrombopag es una opción que debería considerarse para el rescate de la trombocitopenia en SMD de bajo riesgo, especialmente en pacientes de edad avanzada donde la polifarmacia y la fragilidad limitan otras opciones. No obstante, esta experiencia debe ser refrendada por ensayos clínicos prospectivos con mayor número de pacientes.

Característica	Caso 1 (86 años)	Caso 2 (88 años)
Morfología (MO)	SMD-SLD (Blastos 0,4%)	SMD-SLD (Blastos 1,6%)
Cariotipo	46XX	46XY
NGS (Secuenciación de Nueva Generación)	TET2, PHF6, PRPF8, EZH2	SRSF2 (46,6%), TET2 (x4)
Score IPSS-R	3.06	3.1
Score IPSS-M	0.47	-0.35
Líneas Previas	CE, IGIV	AZA, CE, Danazol
Plaquetas Basal	10.000 / $\mu$ L	24.000 / $\mu$ L
Tiempo a la respuesta	2 meses	1 mes
Dosis respuesta	20 mg (4 días/semana)	20 mg (3 días/semana)
Clínica hemorrágica	No	No

## P-006 Azacitidina-Venetoclax como terapia puente a trasplante alogénico. Experiencia en nuestro centro

Atencia García, R.; Masana Flores, E.; Moratalla López, L.; López Fernández, E.; González Sierra, P.; Puerta Puerta, J.M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

### INTRODUCCIÓN:

El tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica (LMA) en pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva ha cambiado con azacitidina-venetoclax (VENAZA), tras el ensayo VIALE-A, demostrando mejoras en supervivencia global y libre de progresión. Aunque presenta mayor toxicidad hematológica e infecciosa, existen protocolos que permiten su manejo ambulatorio seguro. Con tasas de respuesta superiores al 60%, se posiciona como alternativa terapéutica de terapia puente a trasplante alogénico, especialmente en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades.

### OBJETIVO:

Presentar la experiencia en nuestro centro del uso del esquema azacitidina-venetoclax como puente a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) en pacientes candidatos que han fracasado a una o más líneas de tratamiento previas.

### MATERIAL:

Estudio descriptivo retrospectivo de 11 pacientes tratados con 1–6 ciclos de azacitidina-venetoclax (2024–2025) como puente a aloTPH. Mediana de edad 61 años (40–68). El 82% LMA y el 18% SMD/LMA con manejo equivalente. Según ELN-2022, el 64% era de alto riesgo (SMD/LMA con alteraciones asociadas a mielodisplasia, incluyendo un caso TP53mut, LMA con t(9;22) o reordenamiento NUP98); 18% riesgo

intermedio (NPM1+/FLT3+) y 18% bajo riesgo (NPM1+/FLT3wt). 3 pacientes habían recibido un TPH previo. Mediana de líneas previas: 1 (1–3).

### RESULTADOS:

El 45% inició VEN a dosis plenas; la mayoría requiere ajuste por azoles/citopenias, completando  $\geq 21$  días/ciclo. Neutropenia G4 90%, trombopenia G4 63%, con aplasias prolongadas (mediana 40 días, hasta  $> 120$ ). La mediana de ciclos fueron 2; 4 pacientes necesitaron  $\geq 3$  ciclos por programación TPH o despistaje de segundas neoplasias. Tasas de RC tras C1 63%; 4 pacientes profundizaron EMR— pre- trasplante. En total, 72% alcanzaron respuesta procediendo a TPH. Supervivencia global de la serie 63,6% (exitus: 3 progresión y 1 infección).

### CONCLUSIONES:

El esquema VENAZA presenta resultados superponibles a los protocolos habituales de inducción como puente a alotrasplante en pacientes con LMA con indicación de TPH, suponiendo especial ventaja en pacientes con quimiorrefractoriedad primaria o comorbilidades dado perfil de toxicidad manejable; a tener en cuenta citopenias prolongadas. Como principal limitación de nuestro estudio encontramos el corto seguimiento de los pacientes no siendo valorables los resultados a mediano-largo plazo de la SV post- trasplante, así como una población de estudio reducida y heterogénea.

## P-007 Brentuximab vedotina en linfoma T periférico con disfunción hepática grave: a propósito de un caso

Carpio León, T.; Rodríguez Rodríguez, J.N.; Ramírez García, S.; Vaz Siva, C.

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva

### INTRODUCCIÓN:

El linfoma T periférico no especificado (PTCL-NOS) es una neoplasia agresiva con mal pronóstico en recaída precoz. La coexistencia de insuficiencia hepática limita de forma significativa las opciones terapéuticas. La experiencia con brentuximab vedotina en pacientes con disfunción hepática grave es muy limitada, según se recoge en la ficha técnica y en la literatura. Se presenta un caso clínico tratado con brentuximab vedotina a dosis plena, con quimioterapia ajustada a la función hepática.

### OBJETIVO:

Comunicar la experiencia clínica y analítica del uso de brentuximab vedotina en una paciente con PTCL-NOS en recaída y disfunción hepática grave, un escenario con escasa evidencia en la literatura.

### MATERIAL:

Paciente de 43 años con diagnóstico de PTCL-NOS estadio IV-B y afectación hepática, esplénica, mamaria, medular y en sangre periférica. Tras primera línea con CHOEP (6 ciclos), presentó recaída precoz confirmada por citometría de flujo, con ictericia e insuficiencia hepática grave. Al

inicio del tratamiento presentaba bilirrubina total de 11,4 mg/dL y elevación marcada de transaminasas (GOT 1181 U/L, GPT 424 U/L). Se administró brentuximab vedotina a dosis plena (1,8 mg/kg), asociada a quimioterapia ajustada a la función hepática.

### RESULTADOS:

Tras el primer ciclo se objetivó mejoría analítica inicial, con descenso de bilirrubina y transaminasas, sin toxicidad hepática ni hematológica relevante. Tras el segundo ciclo, administrado a las tres semanas, la mejoría analítica se acentuó de forma transitoria, alcanzando a los diez días bilirrubina total de 2,35 mg/dL, AST 55,4 U/L y ALT 90,6 U/L, asociándose a evolución clínica favorable, sin deterioro de la función hepática durante el tratamiento.

### CONCLUSIONES:

En nuestra experiencia, cuando la insuficiencia hepática se asocia a progresión tumoral activa y las opciones terapéuticas son limitadas, el tratamiento dirigido frente al linfoma, como brentuximab vedotina, puede considerarse de manera individualizada, priorizando el control de la enfermedad y siempre bajo estrecha monitorización clínica y analítica.

FIGURA 1: Evolución de la bilirrubina total en relación con las dosis de brentuximab vedotina

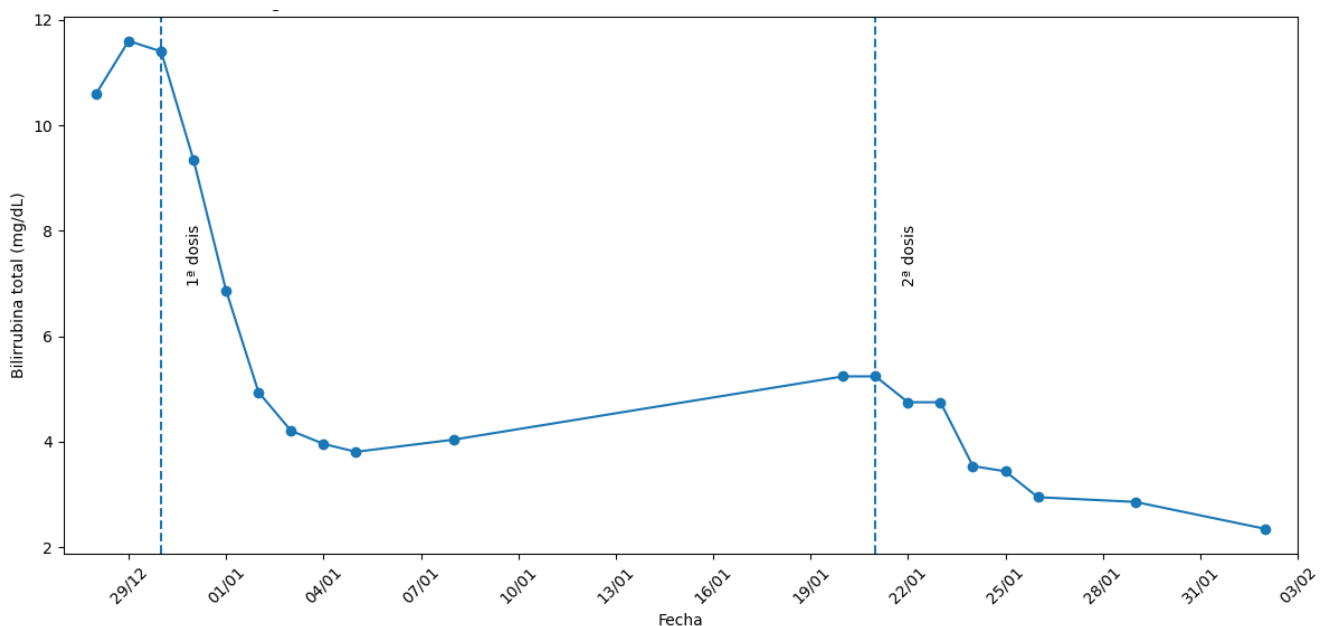
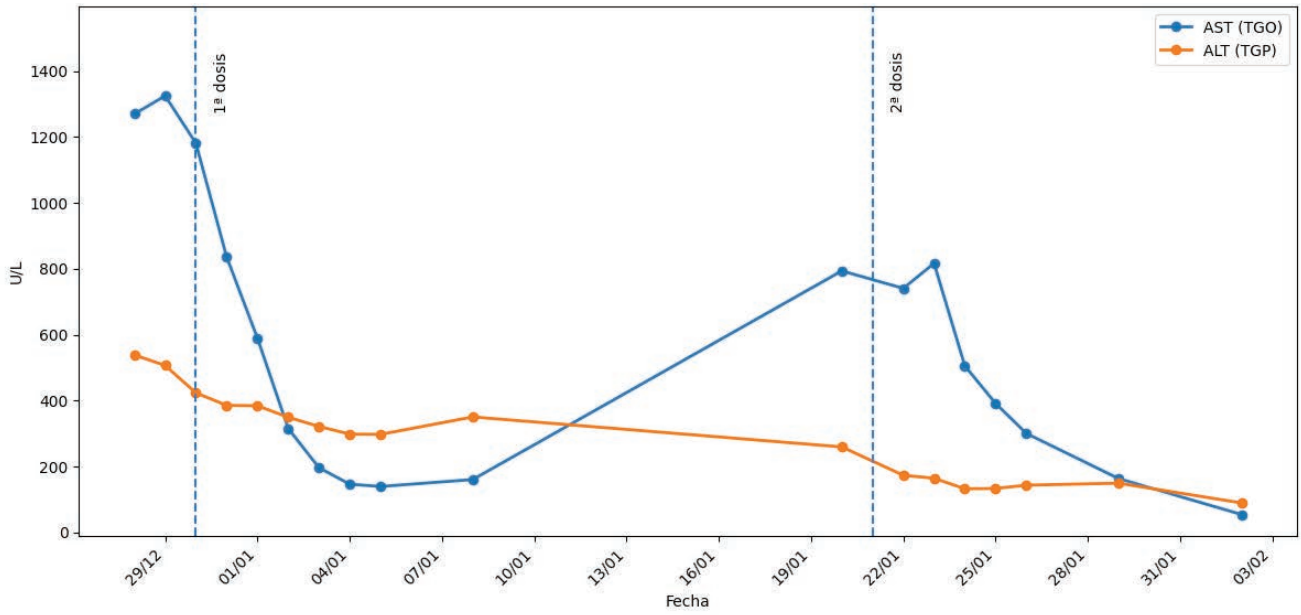


FIGURA 1: Evolución de AST y ALT en relación con Brentuximab vedotina



## P-008 Caracterización biológica en una cohorte andaluza de leucemia linfática crónica en pacientes con necesidad de tratamiento

Gordillo Fernández, M.; Martín Gómez, R.; Calama Ruiz-Mateos, V.P.; Couto Caro, M.D.C.; Ríos Herranz, E.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

La leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia de células B caracterizada por heterogeneidad biológica determinada por la interacción entre alteraciones genómicas y características inmunogenéticas. El estado mutacional de IGHV constituye un factor pronóstico clave. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan receptores de célula B (BCR) estereotipados, lo que sugiere mecanismos de selección antigénica y subgrupos biológicos diferenciados. Sin embargo, la relación entre citogenética clásica y patrones de reordenamiento VDJ no está completamente definida.

### OBJETIVO:

Caracterizar el perfil biológico de una cohorte andaluza de pacientes con LLC en necesidad de tratamiento, evaluando la interacción entre alteraciones citogenéticas, estado IGHV y patrones VDJ.

### MATERIAL:

Estudio observacional retrospectivo unicéntrico de pacientes con LLC en necesidad de primera línea de tratamiento. Se analizaron variables clínicas, FISH, estado IGHV, TP53 y repertorio VDJ. Las comparaciones se realizaron mediante  $\chi^2$  o test exacto de Fisher, con estimación de

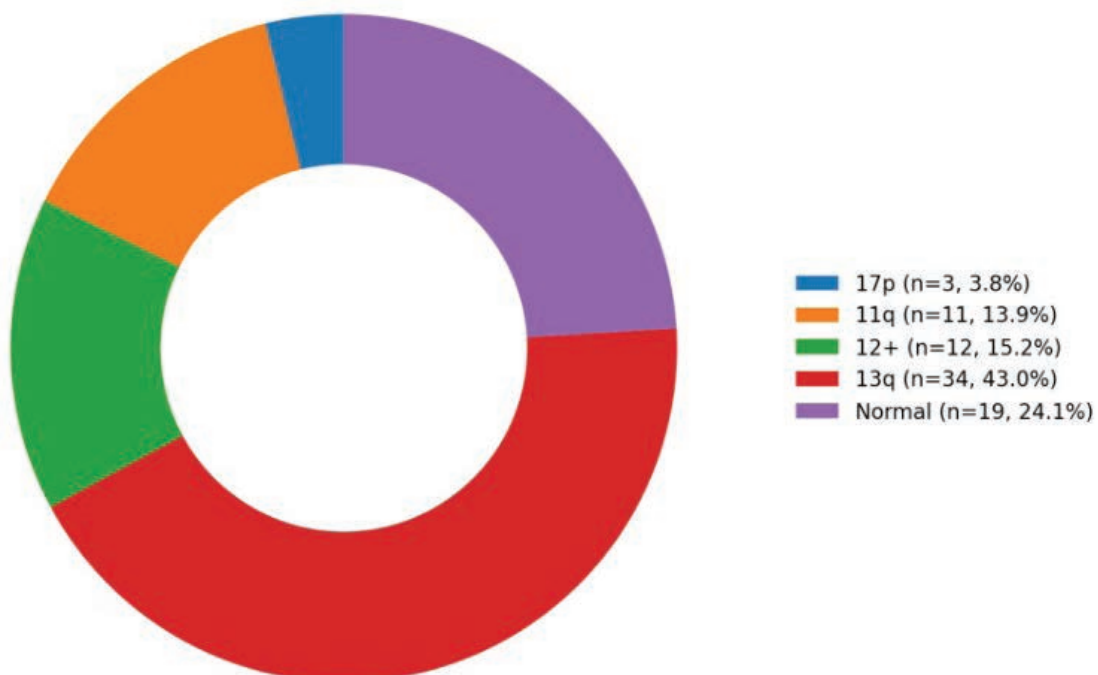
tamaño de efecto (V de Cramer) y corrección por multiplicidad (Benjamini-Hochberg). Se consideró  $p < 0,05$  significativo.

### RESULTADOS:

Mediana 64 años; 72,8% varones. El 56,7% presentó CLL-IPI alto/muy alto. IGHV no mutado en 60,5% y TP53 mutado en 11,1%. Las alteraciones FISH más frecuentes fueron del(13q) (51,9%) y trisomía 12 (21,0%). No hubo asociación entre sexo y biomarcadores individuales, salvo con la jerarquía de Döhner ( $p=0,0118$ ). Edad  $\geq 70$  se asoció con menor FISH normal ( $OR \approx 0,27$ ). La asociación más robusta fue del(11q)/IGHV no mutado; se observó exclusión +12/del(13q) y co-ocurrencia TP53/del(17p). Predominaron IGHV3/1/4, con señales exploratorias en +12.

### CONCLUSIONES:

La integración de citogenética, estado IGHV y repertorio inmunogenético permitió explorar su interrelación en LLC. La asociación exclusiva entre del(11q) e IGHV no mutado fue el hallazgo más sólido. La exclusión trisomía 12/del(13q) y la co-ocurrencia TP53/del(17p) apoyan asociaciones genómicas no aleatorias. Aunque no se observaron asociaciones globales significativas en el repertorio VDJ, la trisomía 12 mostró asociaciones exploratorias con determinados alelos que deberán confirmarse en cohortes más amplias.



## P-009 Caracterización epidemiológica de la leucemia linfoblástica aguda del adulto en nuestro centro (2015-2025)

Cabrera Romero, A.; Colacio Moyano, E.; Flores González, J.C.; Macías, A.; López, L.

Hospital Universitario de Jaén

### INTRODUCCIÓN:

La leucemia linfoblástica aguda del adulto es una neoplasia linfóide heterogénea, clasificada por la OMS y registrada mediante CIE-O con más de sesenta subtipos. Su pronóstico es peor que en población pediátrica, con mayor recaída y mortalidad. En España existen pocos datos poblacionales y escasean estudios de centro único sobre incidencia, supervivencia y distribución de LAL-B y LAL-T. Analizar nuestra cohorte permite describir perfil epidemiológico, comorbilidad, citogenética, tratamientos y resultados en práctica real, e identificar oportunidades de mejora.

### OBJETIVO:

Describir el perfil epidemiológico de LAL en adultos en el Hospital Universitario de Jaén en los últimos 10 años.

### MATERIAL:

Se realizó una búsqueda a través del sistema electrónico Diraya de pacientes diagnosticados de leucemia aguda linfoblástica T y B entre enero de 2015 y diciembre de 2025 y se recogieron variables como sexo, fecha y edad al diagnóstico, tipo de LAL, tratamiento, recaída y tratamiento de esta y situación actual.

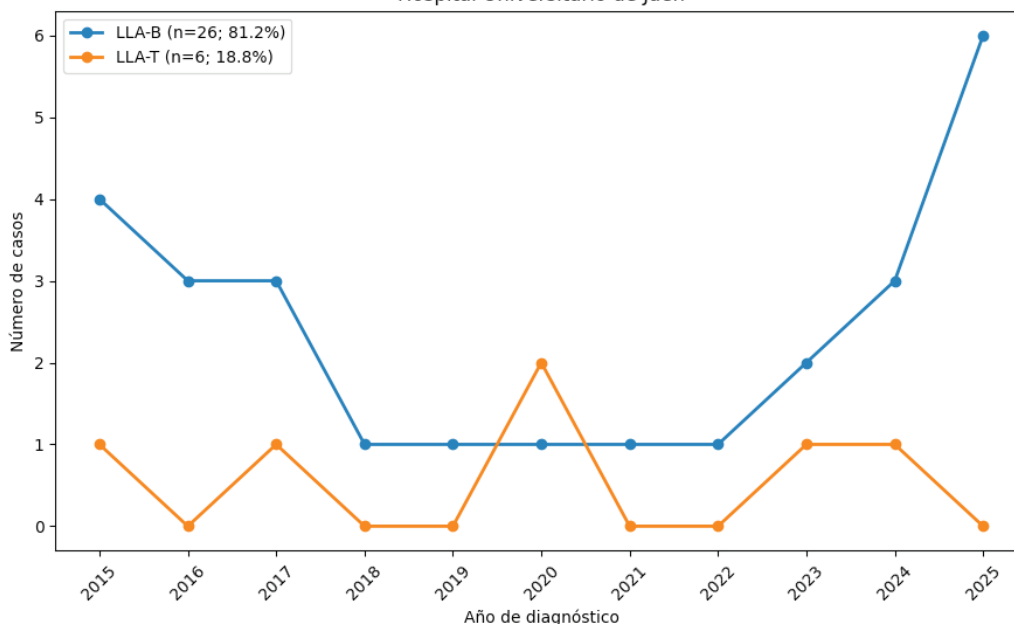
### RESULTADOS:

Se identificaron 32 adultos ( $\geq 16$  años) con leucemia linfoblástica aguda; 65,6% varones y mediana de edad 38 años (16–79). El 84,4% presentó LAL-B y el 15,6% LAL-T. Todos recibieron inducción según protocolos PETHEMA, ajustados por edad, riesgo y cromosoma Philadelphia. Hubo recaída en 31,2% y refractariedad primaria en 12,5%; 9 pacientes recibieron trasplante alogénico. La mortalidad fue 46,9%, principalmente por progresión o infecciones, mayor en pacientes de edad avanzada y alto riesgo.

### CONCLUSIONES:

La LAL del adulto en nuestro centro muestra una elevada tasa de recaída y mortalidad, pese al empleo de protocolos cooperativos y trasplante alogénico en pacientes seleccionados. La edad avanzada y el alto riesgo biológico condicionan peor evolución. Nuestros resultados reflejan la complejidad del manejo en práctica real y evidencian la necesidad de optimizar la estratificación pronóstica e incorporar nuevas estrategias inmunoterápicas y dirigidas para mejorar la supervivencia, estando inminente la publicación de nuevos protocolos.

Incidencia anual de LLA en adultos (2015-2025)  
Hospital Universitario de Jaén



## P-010 Cinética tumoral precoz y riesgo citogenético como predictores de respuesta profunda pretrasplante en mieloma múltiple

Ruz Velázquez, R.; Hidalgo Cáceres, M.; Verdugo Cabeza De Vaca, V.; Fé Bitaubé, R.; Garzón López, S.

Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

### INTRODUCCIÓN:

La negatividad de la enfermedad mínima residual (EMR) constituye uno de los principales objetivos terapéuticos en el mieloma múltiple candidato a trasplante, dada su sólida asociación con supervivencia. No obstante, la identificación precoz de pacientes con alta probabilidad de alcanzar respuestas profundas continúa siendo limitada. La cinética tumoral tras el primer ciclo de inducción podría reflejar la sensibilidad clonal inicial al tratamiento y aportar información pronóstica temprana para optimizar la estratificación de riesgo

### OBJETIVO:

El objetivo fue evaluar el valor predictivo de la reducción temprana de la proteína monoclonal intacta y de las cadenas ligeras libres (FLC), integradas con el riesgo citogenético, para anticipar la respuesta profunda pretrasplante.

### MATERIAL:

Estudio retrospectivo que incluyó 52 pacientes consecutivos con mieloma múltiple candidato a trasplante. Se analizaron los porcentajes de reducción de proteína intacta y FLC tras el primer ciclo, determinándose los puntos de corte óptimos mediante curvas ROC ( $\geq 90\%$  y  $\geq 96\%$ , respectivamente). Se desarrollaron modelos de regresión logística penalizada integrando biomarcadores continuos y riesgo

citogenético para predecir respuesta completa (RC) y EMR negativa. La discriminación se evaluó mediante el área bajo la curva (AUC) y se estimaron odds ratios (OR).

### RESULTADOS:

La edad media fue 57,9 años; 60% varones. IgG fue el subtipo más frecuente (46%); 29% presentaban alto riesgo y 46% recibieron anti-CD38. El modelo integrando cinética tumoral y riesgo mostró adecuada discriminación para RC (AUC 0,74) y EMR negativa (AUC 0,77). La reducción de proteína intacta predijo RC (OR $\approx$ 1,07), mientras que la reducción de FLC (OR $\approx$ 1,02) y el alto riesgo (OR $\approx$ 0,24) se asociaron independientemente con EMR negativa. El anti-CD38 se vinculó a mayor profundidad cinética y EMR negativa.

### CONCLUSIONES:

La cinética tumoral tras un único ciclo de inducción proporciona información pronóstica relevante en pacientes con mieloma múltiple candidato a trasplante. Mientras la reducción de proteína intacta predice principalmente la profundidad serológica, la reducción extrema de FLC integrada con el riesgo citogenético identifica pacientes con alta probabilidad de alcanzar EMR negativa pretrasplante. La incorporación de biomarcadores dinámicos podría facilitar estrategias terapéuticas adaptadas a la respuesta y optimizar la estratificación precoz del riesgo.

TABLA 1: Características generales de la población

Variable	Total (N=51)	Sin anti-CD38 (n=28)	Con anti-CD38 (n=23)	p
Edad mediana (rango)	58.0 (38.4–71.8)	57.9 (41.8–70.5)	58.5 (38.4–71.8)	0.96
Sexo, n (%)				
Hombre	31 (60.8)	16 (57.1)	15 (65.2)	0.76
Mujer	20 (39,1)	12 (42,9)	8 (34,8)	
Tipo de mieloma, n (%)				
IgG	23 (45.1)	12 (42.9)	11 (47.8)	0.76
IgA	10 (19.6)	7 (25.0)	3 (13.0)	
CL	16 (31.4)	8 (28.6)	8 (34.8)	
Otros	2 (3.9)	1 (3.6)	1 (4.3)	
Alto riesgo citogenético, n (%)	15 (29.4)	8 (28.6)	7 (30.4)	1.00
Cadena intacta medible, n (≥0,5 gr/dL)	35	20	15	
Cadena ligera medible, n (≥10 mg/dL)	45	22	23	
Reducción C. Intacta C1 % mediana (RIC)	86.4 (64.0–91.3)	86.3 (62.4–90.0)	88.1 (75.9–92.1)	0.58
Reducción FLC ciclo 1, mediana (RIC)	94.1 (82.7–98.4)	87.0 (60.9–97.0)	96.8 (91.9–99.4)	<b>0.0067</b>
≥MBRP pretrasplante n (%)	12 (23.5)	4 (14.3)	8 (34.8)	0.17
EMR negativa pretrasplante n (%)	18 (35.3)	5 (17.9)	13 (56.5)	<b>0.0099</b>

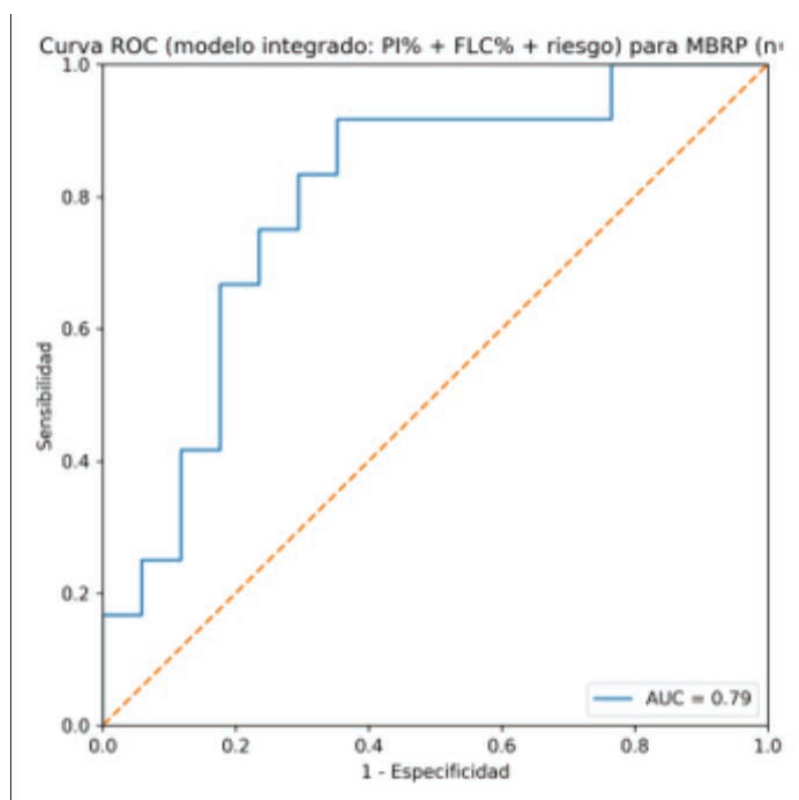


TABLA 2: Sensibilidad, Especificidad y OR de los % de reducción de la proteína intacta y la cadena ligera afectada tras primer ciclo para la predicción de consecución de  $\geq$ MBRP y EMR negativa pretrasplante

RESPUESTA PRETRASPLANTE	punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	OR (IC95%)
$\geq$ MBRP	CI $\geq$ 72,8%	66,7	34,8	1,07 (0,24–4,66)
	FLC $\geq$ 84,6%	91,7	33,3	5,50 (0,63–48,23)
EMR negativa	CI $\geq$ 80,5%	75,0	43,5	2,31 (0,49–10,82)
	FLC $\geq$ 95,8%	70,6	78,6	8,80 (2,21–34,96)

## P-011 Creación de una unidad multidisciplinar de mastocitosis sistémica: características clínicas, circuitos de derivación y rendimiento diagnóstico en una cohorte inicial con dos años de seguimiento

Serrano García, N. (1); Mena Santano, A.M. (1); Martín Téllez, S. (1); Labella Álvarez, M. (2); Salas Cassinello, M. (2)

(1) Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional Universitario de Málaga

(2) Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional Universitario de Málaga

### INTRODUCCIÓN:

La mastocitosis sistémica (MS) es una enfermedad rara y clínicamente heterogénea, con afectación multisistémica que favorece retraso diagnóstico y derivaciones fragmentadas. La creación de una unidad multidisciplinar pretende optimizar el circuito asistencial y el diagnóstico integrado.

### OBJETIVO:

Describir características clínicas, analíticas y hallazgos diagnósticos de pacientes con MS tras la implantación de una unidad multidisciplinar.

### MATERIAL:

Desde la creación de la unidad en enero de 2024 a la actualidad, se realiza seguimiento de 52 pacientes: 33 pacientes con diagnóstico de MS, 8 mastocitosis cutáneas y 2 síndromes de activación mastocitaria. Los 9 pacientes restantes se encuentran en estudio actualmente.

Se analizan los 33 pacientes con MS en seguimiento.

### RESULTADOS:

Las derivaciones procedieron principalmente de Dermatología (33.3%) y Alergología (24.2%).

El 93.9% de los pacientes presentaron MS no avanzada: 54.5% MS indolentes y 39.4% MS de médula ósea. Se identificaron 2 (6.1%) MS avanzadas: 1 MS agresiva y 1 MS asociada a hemopatía, con progresión a leucemia de mastocitos.

Se realizaron en nuestra unidad 10 nuevos diagnósticos (30.3%), los pacientes restantes se diagnosticaron en otros centros.

La edad media al diagnóstico fue  $50.2 \pm 12.4$  años, con un 60,6% de varones.

La mediana de tiempo hasta el diagnóstico fue 4 años desde el inicio de síntomas.

La afectación cutánea estuvo presente en el 63.6%, siendo el síntoma principal en el 54.5%. Se registraron anafilaxias en 39.4% de los pacientes: 46.1% por himenópteros, 30.8% por fármacos, 15.4% por alimentos y 7.7% por otros insectos; constituyendo el motivo de derivación en el 36.3%.

Los síntomas hematológicos representaron un 6.1%.

La triptasa basal osciló entre 5 y 1220  $\eta\text{g/mL}$ , con una media de  $51.3 \pm 43.9$   $\eta\text{g/mL}$ , en formas indolentes y  $701 \pm 721$   $\eta\text{g/mL}$  en avanzadas.

Se observó osteopenia en 27.3% y osteoporosis en 33.3% de los pacientes; hepatoesplenomegalia en un 21.2% y citopenias en los 2 casos avanzados. Se documentaron 3 hemopatías asociadas (SMD, SMD/LMA y LNH-B).

En los pacientes diagnosticados en el centro, todos presentaron KIT D816V positivo en sangre periférica (VAF media  $3.2 \pm 6.6\%$ ), siendo positivo en médula ósea en el 90% (VAF  $3.1 \pm 6.4\%$ ).

Se detectaron marcadores aberrantes en el 90% por inmunohistoquímica y el 57.1% por citometría, que identificó población mastocitaria en el 90% (recuento medio  $0.14 \pm 0.23\%$ ).

### CONCLUSIONES:

La unidad multidisciplinar facilita el diagnóstico y seguimiento de una patología infradiagnosticada, con alta heterogeneidad clínica. Nuestros datos apoyan el valor de circuitos coordinados y del diagnóstico integrado, incluyendo detección de KIT D816V y caracterización inmunofenotípica.

		N (%)
<b>DIAGNÓSTICO</b>	MASTOCITOSIS DE MÉDULA ÓSEA	13 (39.4)
	MASTOCITOSIS SISTÉMICA INDOLENTE	18 (54.5)
	MASTOCITOSIS AGRESIVA	1 (3.0)
	MASTOCITOSIS ASOCIADA A HEMOPATÍA	1 (3.0)
<b>NUEVO DIAGNÓSTICO EN LA UNIDAD</b>	SI	10 (30.3)
	NO	23 (69.7)
<b>MOTIVO DE DERIVACIÓN</b>	SÍNTOMAS CUTÁNEOS	16 (48.5)
	SÍNTOMAS ALÉRGICOS	13 (39.4)
	SÍNTOMAS HEMATOLÓGICOS	2 (6.1)
	SÍNTOMAS GENERALES	1 (3.0)
	OTROS	1 (3.0)
<b>SERVICIO DE DERIVACIÓN</b>	DERMATOLOGÍA	11 (33.3)
	ALERGOLOGÍA	8 (24.2)
	URGENCIAS	5 (15.2)
	HEMATOLOGÍA	3 (9.1)
	ATENCIÓN PRIMARIA	3 (9.1)
	MEDICINA INTERNA	1 (3.0)
	OTROS SERVICIOS	2 (6.1)

Tabla 1: características de derivación de los pacientes con mastocitosis sistémica en seguimiento por la unidad

		<i>N (%)</i>		
<b>SEXO</b>	HOMBRE	20 (60.6)		
	MUJER	12 (39.4)		
<b>EDAD (años)</b>	50 (39-51)			
	Mediana (RIC)			
<b>TIEMPO HASTA EL DIAGNÓSTICO (años)</b>	5 (0-35)			
	Media±DS			
<b>AFECTACIÓN CUTÁNEA</b>	SI	21 (63.6)		
	NO	12 (36.4)		
<b>TIPO DE SÍNTOMAS PRINCIPALES</b>	CUTÁNEOS	18 (54.4)		
	ALÉRGICOS	12 (36.4)		
	HEMATOLÓGICOS	2 (6.1)		
	SÍNTOMAS GENERALES	1 (3)		
<b>ANAFILAXIAS</b>	SI	13 (39.4)	Picadura de himenópteros	6 (46.1)
			Fármacos	4 (30.8)
			Alimentos	2 (15.4)
			Otros	1 (7.7)
	NO		20 (60.6)	
<b>NIVELES DE TRPTASA BASAL (ng/mL)</b>	41.6 (5-1220)			
	Media±DS			
<b>DENSITOMETRÍA ÓSEA</b> <i>perdidos=5</i>	OSTEOPENIA	9 (27.3)		
	OSTEOPOROSIS	11 (33.3)		
	SIN ALTERACIONES	8 (24.2)		
<b>HEPATOESPLENOMEGALIA</b> <i>perdidos=2</i>	SI	7 (21.2)		
	NO	24 (72.7)		
<b>CITOPENIAS ASOCIADAS</b>	SI	2 (6.1)		
	NO	31 (93.9)		
<b>HEMOPATÍA ASOCIADA</b>	SI	3 (9.1)		
	NO	30 (90.9)		

Tabla 2: características clínicas de los pacientes con mastocitosis sistémica

		N (%)
POSITIVIDAD DE C-KIT EN SANGRE PERIFÉRICA	SI	10 (100)
	NO	0
VAFC-KIT D816 EN SANGRE PERIFÉRICA (%)	3.2+6.6	
	<i>Media+DS</i>	
POSITIVIDAD DE C-KIT D816V EN MÉDULA ÓSEA	SI	9 (90.0)
	NO	1 (10.0)
VAFC-KIT D816V EN MÉDULA ÓSEA (%)	3.08+6.4	
	<i>Media+DS</i>	
IDENTIFICACIÓN DDE MASTOCITOS POR CITOMETRÍA	SI	9 (90.9)
	NO	1 (10.0)
RECuento MASTOCITARIO POR CITOMETRÍA (%)	0.14+0.23	
	<i>Media+DS</i>	
PRESENCIA DE ABERRANCIAS POR CITOMETRÍA	SI	4 (40)
	NO	3 (30)
	<i>perdidos=3</i>	
MASTOCITOS ATÍPICOS EN BIOPSIA	SI	10 (100)
	NO	0
PRESENCIA DE ALTERACIONES EN INMUNOHISTOQUÍMICA	SI	9 (90.0%)
	NO	1 (10.0%)

Tabla 3: características de los pacientes diagnosticados en nuestra unidad

## P-012 Crisis blástica extramedular aislada en SNC en paciente con LMC en respuesta molecular mayor

Gómez Molina, T. (1); Torres Mantilla, H.A. (1); Márquez Lorente, C. (1); Ramos Burgos, M. (1); Rosell Mas, A.I. (1); Sanz Rekalde, L. (2); Mata Vázquez, M.I. (2)

(1) Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de La Victoria. Málaga

(2) Servicio de Hematología. Hospital Costa del Sol. Málaga

### INTRODUCCIÓN:

La LMC en fase crónica presenta excelente supervivencia con inhibidores de tirosina quinasa (ITK). No obstante, la progresión a fase blástica continúa siendo un desafío clínico. La recaída extramedular aislada es infrecuente y el sistema nervioso central (SNC) puede comportarse como una localización con penetración subóptima del tratamiento sistémico. La afectación exclusiva del SNC con médula ósea en remisión es poco frecuente y puede retrasar el diagnóstico, al no ser la primera opción a valorar en el diagnóstico diferencial.

### OBJETIVO:

Describir un caso de LMC de alto riesgo que, pese a alcanzar respuesta molecular mayor (RMM) bajo Dasatinib, presentó progresión aislada en SNC en forma de infiltración blástica del LCR y masa paravertebral, sin infiltración en médula ósea.

### MATERIAL:

Varón de 51 años con LMC alto riesgo (BCR-ABL1 b2a2), tratado con Dasatinib, alcanzando RMM (BCR-ABL1 0,03% a 3 meses; 0,019% a 6 meses). A los 10 meses presentó cefalea intensa e hipoacusia, inicial sospecha de proceso infeccioso, sin mejoría tras antibioterapia. En IF por LCR: 15,9% blastos mieloides y pérdida de RMM (BCR-ABL1 3,5%

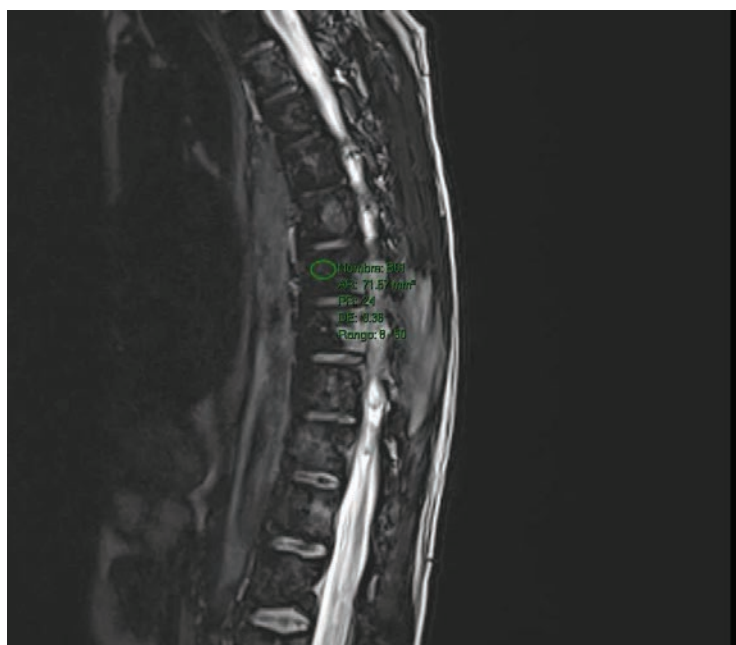
y posteriormente 9%) con hemograma normal. Se solicita RM que evidenció masa paravertebral izquierda D7-D11. Aspirado medular sin infiltración blástica.

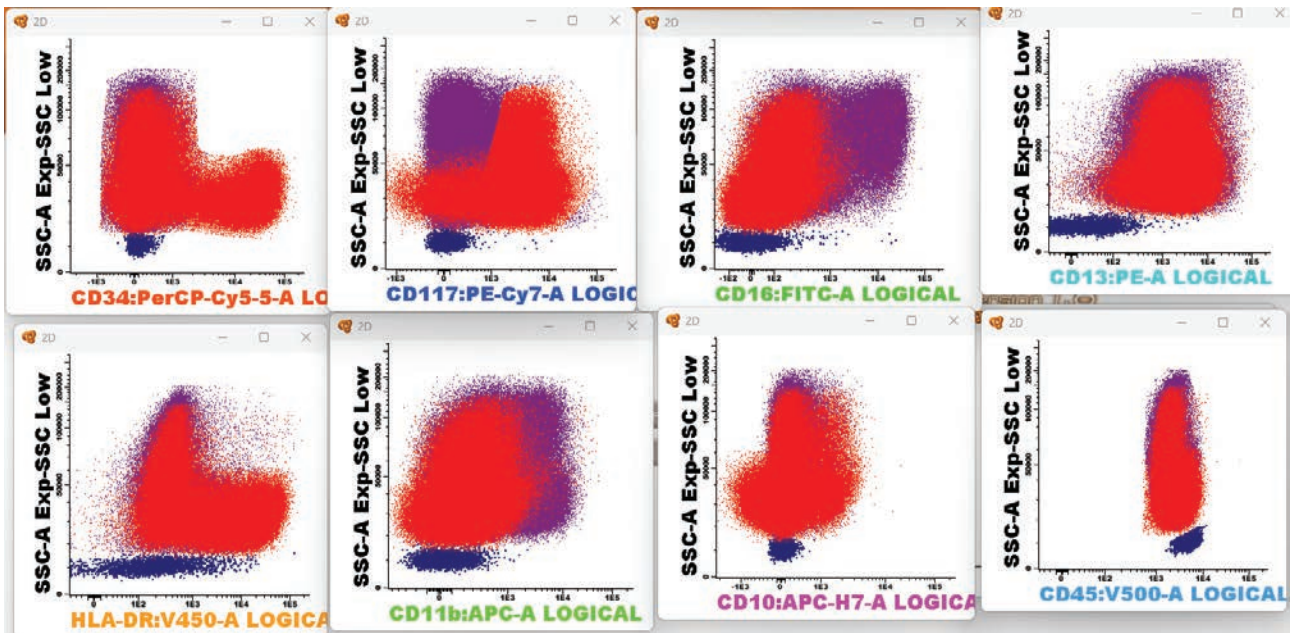
### RESULTADOS:

Es derivado a nuestro centro tras confirmar infiltración en LCR. La repetición de mismo en nuestro centro evidenció un 55% de blastos mieloides. Se inició ponatinib, quimioterapia intensiva con esquema FLAG-Ida y triple terapia intratecal (TIT). Tras la primera TIT se observó una gran disminución de la población blástica inicial. El aspirado medular repetido confirmó ausencia de blastos. No obstante, el paciente desarrolló pancitopenia grave secundaria al tratamiento con shock séptico polimicrobiano, falleciendo en día +17.

### CONCLUSIONES:

La progresión aislada en SNC puede presentarse pese a RMM y médula ósea en remisión. La pérdida súbita de respuesta molecular debe alertar sobre recaída extramedular. El abordaje requiere ITK de tercera generación, quimioterapia intensiva y tratamiento intratecal, aunque con elevada morbimortalidad infecciosa. Este caso destaca la necesidad de vigilancia estrecha de síntomas neurológicos en pacientes con LMC de alto riesgo, ya que aunque la recaída en SNC es infrecuente, puede darse en algunos casos y requiere tratamiento urgente.





## P-013 Cuando la evolución clínica obliga a replantear el diagnóstico: Fibrosis medular a propósito de un caso

Pérez López, O. (1); Ordóñez Vahí, S. (1); Navas García, N. (2); Iglesias Salgado, J.L. (3); Sevilla Moreno, I. (4); Anglada Pintado, J.C. (4)

(1) Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de Jerez

(2) Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Jerez

(3) Reumatología, Hospital Universitario de Jerez

(4) Medicina Interna, Hospital Universitario de Jerez

### INTRODUCCIÓN:

La fibrosis medular es un proceso patológico caracterizado por el aumento de fibras reticulínicas y/o colágenas en la médula ósea, con alteración de la hematopoyesis. Puede ser de origen clonal, asociada a neoplasias hematológicas, o reactiva, secundaria a enfermedad autoinmunes, fármacos, otras neoplasias o infecciones. Su presentación clínica es variable e incluye citopenias y esplenomegalia. El diagnóstico requiere correlación clínica, analítica y estudio histológico medular.

### OBJETIVO:

Describir un caso de pancitopenia y esplenomegalia con diagnóstico inicial de mielofibrosis prefibrótica, con evolución tórpida que requirió el manejo multidisciplinar para llegar a un diagnóstico y tratamiento certeros.

Resaltar la importancia del diagnóstico diferencial de la fibrosis medular reactiva.

### MATERIAL:

Mujer de 56 años con pancitopenia, esplenomegalia y astenia. Estudio inicial con biopsia medular compatible con mielofibrosis prefibrótica. Reevaluación en consulta especializada sin detectar clonalidad por PCR, FISH, NGS y con citogenética normal. Seguimiento clínico, analítico e histológico seriado, estudios autoinmunes, radiológicos y cardiológicos, biopsia renal y valoración multidisciplinar. Repetición de biopsias

medulares y ecocardiografía transtorácica. Estudio serológico dirigido ante hallazgos valvulares.

### RESULTADOS:

El estudio molecular fue negativo, lo que hizo repetir el estudio medular por duda diagnóstica: mielofibrosis autoinmune (MF-1). Evolución con ictus e insuficiencia renal, con sospecha de enfermedad autoinmune tipo LES. Tras descartar dicho diagnóstico, sospecha de vasculitis, tratada con esteroides y ciclofosfamida, sin respuesta. Posteriormente desarrolló insuficiencia cardiaca con vegetaciones valvulares. Serología positiva para Bartonella henselae. Tras antibioterapia específica y recambio valvular, normalización del hemograma, desaparición de la esplenomegalia y normalización de la histología medular.

### CONCLUSIONES:

- La fibrosis medular y las citopenias no clonales requiere amplio diagnóstico diferencial.
- La ausencia de mutaciones driver, sin hallazgos citogenéticos ni moleculares de otra índole, debe hacernos sospechar de la presencia de una posible enfermedad no hematológica.
- La endocarditis por Bartonella puede inducir fibrosis medular reactiva y reversible, siendo un hallazgo muy inusual y apenas descrito.
- El enfoque multidisciplinar y la repetición de estudios fueron la clave para el diagnóstico correcto y el tratamiento curativo.

## P-014 De la evidencia a la práctica clínica: experiencia con Acalabrutinib en leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico de células pequeñas en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

Cevallos Valdivieso, K.S.; Villatoro García, S.C.; Vallejo Trujillo, M.A.; Luque Elena, M.; Fernández De La Mata, M.

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

### INTRODUCCIÓN:

Acalabrutinib es un inhibidor covalente de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK) de segunda generación. Ha demostrado eficacia en pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) y linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP), tanto en primera línea (1ªL) como en recaída/refractoriedad (R/R), con un perfil de seguridad favorable.

### OBJETIVO:

Describir las características clínicas, pronósticas y evolutivas de pacientes con LLC/LLP tratados con acalabrutinib en vida real.

### OBJETIVO:

### MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo de 17 pacientes diagnosticados de LLC/LLP y tratados con acalabrutinib en 1ªL en nuestro centro entre Octubre/22 y Diciembre/25. Se analizaron variables demográficas y clínicas, factores pronósticos, factores de riesgo cardiovascular (FRCV), eventos adversos, reducciones de dosis, discontinuaciones del tratamiento y evolución.

### MATERIAL:

### RESULTADOS:

Se incluyeron 17 pacientes. 47% eran varones. La mediana de edad fue 67 años (rango: 52–82). 88,2% eran LLC y 11,8% LLP.

76,5% tenían beta2microglobulina  $\geq 3,5$  mg/L y 35,2% filtrado glomerular

El estudio de datos pronósticos se realizó en el 100% de los pacientes.

### Tabla 1.

88,2% presentaba al menos un FRCV, los más frecuentes la dislipemia y la hipertensión arterial (47%). 2 (11,7%) tenían fibrilación auricular (FA) previa y estaban anticoagulados y otros 2 (11,7%) antiagregados

### Resultados:

Los eventos adversos se recogen en la **Tabla 2.**

No hubo reducciones de dosis ni discontinuaciones por eventos adversos.

De los 13 pacientes evaluables, 2 presentaron respuesta completa (11,8%), 10 respuesta parcial (58,8%) y 1 progresión (5,9%).

Con una mediana de seguimiento de 33,35 meses (rango: 0,62-39,3), la mediana de SLP no se ha alcanzado. (**Gráfico 1**)

### CONCLUSIONES:

Los resultados de nuestro estudio confirman la eficacia y tolerabilidad del tratamiento de LLC/LLP con acalabrutinib, dada la elevada tasa de respuestas y la ausencia de reducciones de dosis y discontinuaciones por eventos adversos. Aunque el tamaño muestral es bajo y con escaso seguimiento, los resultados respaldan su uso en vida real.

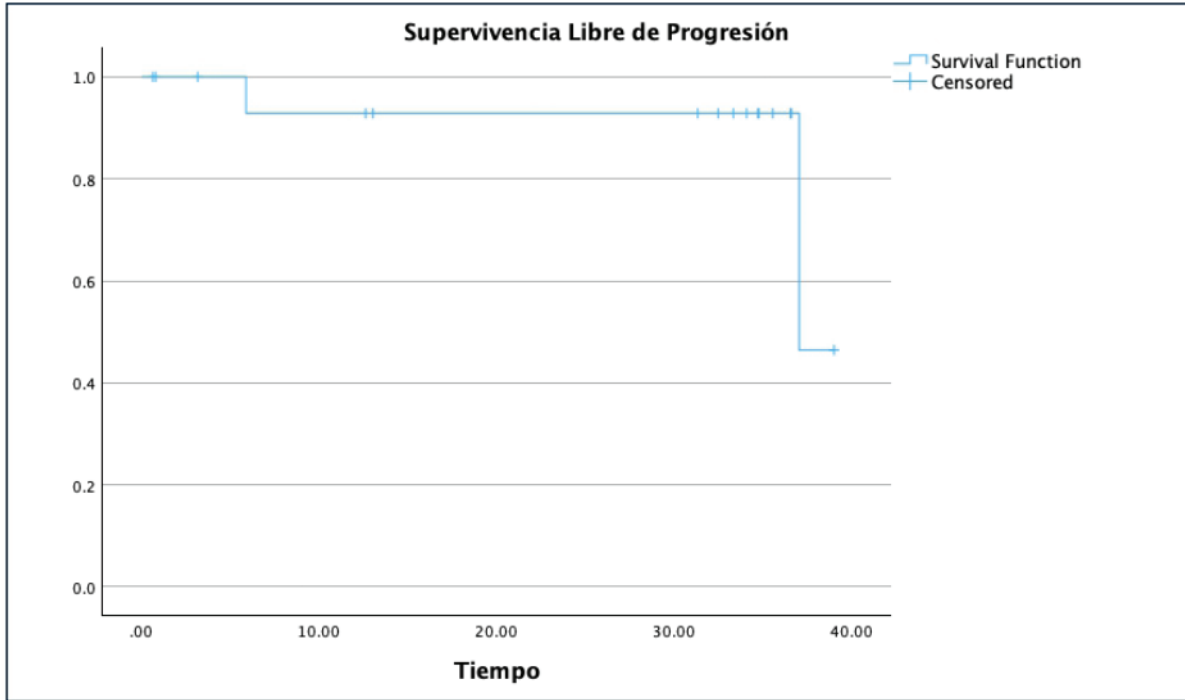
TABLA 1: Factores pronósticos

n=17	
<b>IGHV, n (%)</b>	
No Mutado	12 (70,6)
Mutado	3 (17,6)
No valorable	2 (11,8)
<b>TP53, n (%)</b>	
No mutado	15 (88,2)
Mutado	2 (11,8)
<b>CARIOTIPO, n (%)</b>	
No realizado	14 (82,4)
Menos de 3 alteraciones	2 (11,8)
Normal	1 (5,9)
<b>FISH, n (%)</b>	
Otras	9 (52,9)
Del17p	5 (29,4)
Del11q	2 (11,8)
<b>CLL-IPI, n (%)</b>	
Bajo	0 (0)
Intermedio	2 (11,8)
Alto	8 (47,1)
Muy alto	5 (29,4)
No aplicable	2 (11,8)

TABLA 2: Eventos adversos

EVENTOS ADVERSOS	CUALQUIER GRADO	GRADO $\geq$ 3
Hemorragias	7 (41,2)	1 (5,9)
Neutropenia	3 (17,6)	1 (5,9)
Neutropenia febril	1 (5,9)	1 (5,9)
Infecciones bacterianas	4 (23,5)	1 (5,9)
Infecciones virales	5 (29,4)	0 (0)
Anemia	2 (11,8)	0 (0)
Diarrea	2 (11,8)	0 (0)
Hipertensión	2 (11,8)	0 (0)
Trombopenia	1 (5,9)	0 (0)
Fibrilación auricular	1 (5,9)	0 (0)
Dispepsia	1 (5,9)	0 (0)
Artralgias	1 (5,9)	0 (0)

GRÁFICO 1



## P-015 Elastografía hepática para diagnóstico precoz en la enfermedad veno-oclusiva hepática post-TPH, experiencia vida real

Luque Camacho, P. (1); Gómez Casado, M. (2); Cevallos Valdivieso, K.S. (1); Aparicio Pérez, C. (1); Pacheco Reyes, A. (1); Martín Calvo, C. (1); García Torres, E. (1)

(1) Hematología Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

(2) Aparato Digestivo Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

### INTRODUCCIÓN:

Dado que los criterios clínico-analíticos actuales para la enfermedad veno-oclusiva hepática (EVOH) suelen ser tardíos o inespecíficos, resulta necesario explorar herramientas no invasivas que permitan un diagnóstico precoz y potencialmente una intervención terapéutica temprana.

### OBJETIVO:

Determinar correlación entre aumento de rigidez hepática medida en kilopascales(kPa) y diagnóstico de EVOH.

### MATERIAL:

Se incluyeron 18 pacientes sometidos a TPH(alo/auto) entre 2023 y 2025 con al menos una medición de mediante elastografía hepática (Fibroscan®).

13 pacientes disponían de medición basal pre-TPH; 4 requirieron una nueva medición por sospecha de EVOH y en otros 5 pacientes se realizó Fibroscan® en el contexto de sospecha clínica sin tener medición basal.

En el análisis estadístico usamos el test Pearson para comprobar correlación con y diagnóstico de EVOH y curvas ROC para valorar la capacidad diagnóstica del Fibroscan®.

### RESULTADOS:

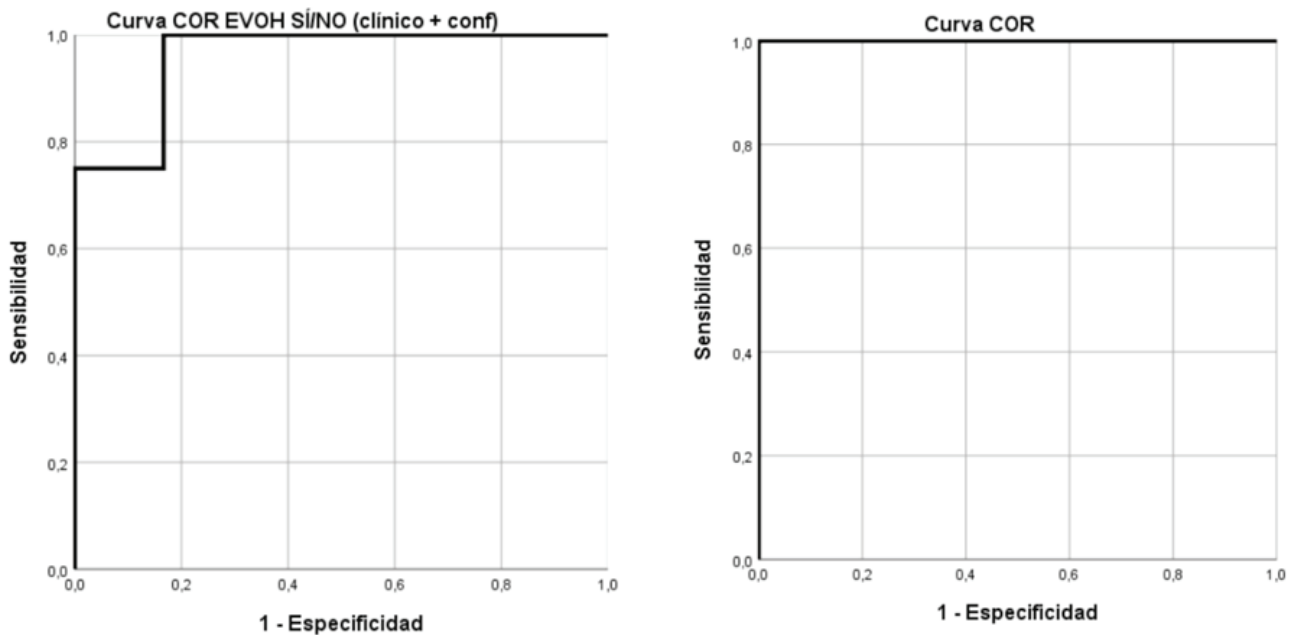
En esta muestra se diagnosticaron 7 casos de EVOH, de acuerdo con los criterios EBMT 2023 con aparición media en el día +12(7-15) post-trasplante.

La fibrosis(kPa) en el momento de la sospecha se correlaciona significativamente con el diagnóstico( $P=0,012$ ), con un AUC en la curva ROC de 0,958( $p=0,019$ ) y punto de corte óptimo estimado en 7,4kPa.

El incremento de rigidez respecto a basal tendió a asociarse con diagnóstico de EVOH ( $p=0,05$ ) con excelente capacidad discriminativa(AUC=1), limitada por el bajo tamaño muestral.

### CONCLUSIONES:

La elastografía hepática, especialmente el aumento de rigidez respecto a basal podría contribuir al diagnóstico precoz de la EVOH tras TPH; no obstante, estos resultados deberán validarse en estudios con mayor tamaño muestral.



**Figuras: 1)** Curva COR de medición de rigidez (kPa) en el momento de la sospecha de EVOH; **2)** Curva COR de aumento de rigidez (kPa) desde basal en momento de la sospecha.

<b>Características de los pacientes estudiados</b>	
<b>Edad</b>	Media 52,5 años (18-69)
<b>Género</b>	70,6% varones
<b>Motivo TPH</b>	1. Neoplasia Hematológica 83% 2. Aplasia Medular 11,1%
<b>Situación Progresión/refractariedad</b>	41,2% en el momento del trasplante
<b>Tipo TPH</b>	83,3% alo-TPH 56,35% haploidéntico
<b>Acondicionamiento Intensidad Reducida (entre los ALO-TPH)</b>	66,37%
<b>Fludarabina</b>	89,3%
<b>Ciclofosfamida post-TPH</b>	72,2%
<b>Hepatopatía Previa</b>	33,3%, ninguno en estadio cirrótico
<b>TPH previo</b>	27,8%

**Tabla 1:** características de los pacientes estudiados

	<b>kPa pre-TPH</b>	<b>kPa en la sospecha</b>	<b>Bilirrubina total en la sospecha</b>	<b>Dx EBMT 2023</b>
<b>Paciente 1</b>	4,3 kPa	8,10 kPa (+14)	5,2 mg/dl	Clinica
<b>Paciente 2</b>	5 kPa	5,8 kPa (+7)	0,8 mg/dl	Probable
<b>Paciente 3</b>	8,1 kPa	12,10 KpA (+7)	2,2 mg/dl	Clínica
<b>Paciente 3 (bis)</b>	8,1 kPa	6,7 KpA (+103)	0,8 mg/dl	Probable tardío
<b>Paciente 4</b>	3,7 kPa	15 kPa (+15)	2,2 mg/dl	Clínica

**Tabla 2:** valores de rigidez hepática (kPa) comparando medición basal, momento de sospecha y control posterior tras la resolución del cuadro sospecha

## P-016 Empleo de Cefiderocol en el paciente hematológico de alto riesgo: experiencia de una amplia cohorte unicéntrica

Sola Real, O (1); González Sierra, P.A. (1); Rodríguez, J.M. (2); Puerta Puerta, J.M. (1)

(1) Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

(2) Servicio Informática Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

### INTRODUCCIÓN:

La incidencia de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes en el paciente hematológico continúa en aumento, condicionando una elevada morbimortalidad pese al uso de terapias

combinadas y de amplio espectro. En este contexto, han emergido nuevas opciones con actividad frente a patógenos productores de carbapenemasas, aunque los datos en hematología siguen siendo limitados, especialmente en el escenario empírico. Presentamos la experiencia de nuestro centro del empleo de Cefiderocol en una amplia cohorte de pacientes hematológicos de alto riesgo.

### OBJETIVO:

Analizar el uso de Cefiderocol en el paciente hematológico, describiendo el perfil clínico de los pacientes y su respuesta/éxito clínico.

### MATERIAL:

Análisis descriptivo retrospectivo unicéntrico de pacientes hematológicos hospitalizados que recibieron cefiderocol entre enero de 2022 y diciembre de 2025, a partir de la revisión de la historia clínica digital. La base de datos se diseñó y recopiló utilizando la última versión disponible de la plataforma REDCap, y el análisis estadístico se llevó a cabo con la última versión del programa Jamovi (The Jamovi Project).

### RESULTADOS:

Se incluyeron 64 pacientes cuyas características clínicas, el tratamiento con Cefiderocol y los gérmenes causales de la colonización y la infección documentada están descritas en la Tabla 1.

24 fallecieron por la infección (38%), con mortalidad a los 28 días del 41.2%. La curación clínica (cese del antibiótico y resolución de síntomas), fue del 55.5%. El éxito clínico (estar vivo a los 28 días, con resolución completa de la sintomatología, se evidenció en un 53.9%.

### CONCLUSIONES:

1. Esta serie, una de las más extensas en pacientes hematológicos tratados con Cefiderocol, aporta información sobre su perfil clínico y respuesta terapéutica.
2. Los resultados lo posicionan como opción válida de tratamiento empírico en pacientes colonizados o con alto riesgo de infecciones por bacterias multirresistentes, dada su eficacia y bajo desarrollo de resistencias
3. Futuras investigaciones se centrarán en optimizar el tratamiento empírico guiado por la colonización y en definir mejor el impacto clínico del inicio temprano de cefiderocol

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA n=63		PERFIL DE RIESGO n=63	
SEXO	29 mujeres (46%) 34 hombres (54%)	CRITERIOS DE SEPSIS	Sí: 19 (30.1%)
EDAD MEDIA	58.4 años (15-83)	Estancia en UCI (por infección)	Sí: 19 (30.1%)
DIAGNÓSTICO	LMA: 32 (50.8%) Linfoma: 9 (14.3%) SMD: 8 (12.7%) MM: 7 (11.2%) LLA: 4 (6.3%) AA: 2 (3.1%) MF: 1 (1.6%)	PMN < 500	Sí: 28 (44.4%)
TPH	Sí: 27 (42.8%)	MUCOSITIS	Sí: 25 (39.6%)
CARACTERÍSTICAS DE LA ANTIBIOTERAPIA n=63		TRATAMIENTO CON CEFIDEROCOL n=63	
Profilaxis Quinolona	44 (69.8%)	Tipo de tratamiento	Empírico: 44 (69.8%) Dirigido: 19 (30.2%)
Antibioterapia previa	56 (88.8%)	Duración tratamiento (mediana)	7 días (1-23)
Antibiótico concomitante	50 (79.3%)	Empírico guiado por colonización previa (n=44)	65.9%
Infección GMR previa	5 (7.9%)	Colonización posterior	9 (14.2%)
CARACTERÍSTICAS DE LA COLONIZACIÓN n=63		CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN n=63	
Colonización previa	37 (58.7%)	Infección documentada	32 (50.7%)
Localización (n=37)	Rectal: 32 (86.4%)	Localización (n=32)	Sangre: 12 (37.5%) Espudo: 9 (28%)
Gérmenes <sup>1</sup> (n=45)	Klebsiella: 13 (28.8%) Enterobacter: 9 (20%) Pseudomonas: 8 (17.7%) Stenotroph.: 8 (17.7%) Citrobacter: 7 (15.5%)	Gérmenes <sup>3</sup> (n=34)	Stenotroph.: 11 (32.3%) Pseudomonas: 10 (29.4%) Enterococcus: 4 (11.7%) Coli: 3 (8.8%) Miscelanea <sup>5</sup> : 6 (17.64%)
Mecanismos de resistencia <sup>2</sup> (n=56)	OXA 48: 19 (33.9%) VIM: 18 (32.14%) NDM: 10 (17.8%) KPC : 5 (8.9%) BLEE: 4 (7.1%)	Mecanismos de resistencia <sup>4</sup> (n=20)	VIM: 11 (55%) OXA 48: 3 (15%) NDM: 2 (10%) Miscelanea <sup>6</sup> : 4 (20%)

<sup>1</sup> 7 pacientes con colonización>1 microorganismo; <sup>2</sup> 12 microorganismos>1 mecanismo de resistencia; <sup>3</sup> pacientes con colonización>1 microorganismo; <sup>4</sup> microorganismos>1 mecanismo de resistencia; <sup>5</sup> Morganella (1), Enterobacter (2), Citrobacter (1), Achromobacter (1); <sup>6</sup> KPC (1), AmpC (1), IM (1); BLEE (1)

## P-017 Esplenomegalia congestiva e hiperesplenismo no tumoral en paciente con tricoleucemia

Gilbert Gutiérrez, P. (1); Delgado Hidalgo, F. (1); Saracut Pons, A. (1); Carrasco Fernández, D. (2); Fernández Valle, M.D.C. (1)

(1) Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz

(2) Anatomía Patológica. Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz

### INTRODUCCIÓN:

La **Leucemia de Células Pilosas (LCP)** es una enfermedad linfoproliferativa crónica de células B, caracterizada por **esplenomegalia y pancitopenia**, de curso clínico indolente, que requiere tratamiento en el

caso de progresión, para resolver síntomas y reducir la incidencia de infecciones graves. La terapia de elección suele ser un análogo de purina (2-CdA/Pentostatina), asociado o no a Rituximab, aunque actualmente existen numerosas opciones terapéuticas.

### OBJETIVO:

Analizar la relación entre la LCP, la presencia de esplenomegalia, infecciones de repetición y congestión y fibrosis esplénica, así como su impacto en la evolución clínica de los pacientes.

### MATERIAL:

Hombre de 49 años diagnosticado de **LCP BRAF V600F positivo** en 04/2025.

Al diagnóstico oligosintomático a pesar de **anemia intensa y gran esplenomegalia**, resueltas discretamente tras **Cladribina** subcutánea x5 días, más **Rituximab** (8 ciclos) posteriormente (fin 06/2025).

Presentó un síndrome febril prolongado e intermitente con pancitopenia fluctuante y varios ingresos hospitalarios. Dada evolución tórpida del paciente y persistencia de gran esplenomegalia se decide **esplenectomía** en 07/2025, mostrándose un **bazo congestivo con fibrosis sin evidencia de enfermedad**, resolviéndose tras la cirugía.

### RESULTADOS:

**ANALÍTICA:** Hb 3,3g/dL, leucocitos  $0,67 \times 10^3/\mu\text{L}$ , plaquetas 44.000/ $\mu\text{L}$ . Bilirrubina 1,53mg/dL (indirecta 0,96mg/dL), beta2 2.29mg/L. AP

45%, INR 1.81. LDH, inmunoglobulinas, virus, ANA-ANCA, JAK2 y HPN normales.

**MO:** severamente hipocelular. Aislados linfocitos atípicos (2%) CD20+, CD79a+, anexina A1+ (focal y débil para PAX-5). **Mutación BRAF V600E positiva.** FISH y NGS negativas.

**Inmunofenotipo:** 4.6% linfocitos B maduros clonales lambda CD45+, CD19+, CD20+, CD10+, CD25+, CD2+, CD11c+, CD103+ y CD38-, CD5-.

**TAC tórax:** anodino.

**Ecografía abdominal:** esplenomegalia (19,9cm).

**Biopsia esplénica:** bazo sin evidencia de malignidad histológica. Congestión de la pulpa roja y atrofia de la pulpa blanca. Cuatro ganglios linfáticos fibróticos. Mutación BRAF negativa.

### CONCLUSIONES:

**La esplenomegalia persistente tras cladribina y rituximab no implica necesariamente enfermedad activa**, como demuestra la ausencia de infiltración leucémica en el bazo extirpado al paciente.

**La fibrosis y congestión esplénicas por enfermedad crónica** contribuyen a la clínica persistente de la tricoleucemia, tanto por **hiperesplenismo funcional** como por **inflamación sostenida**, favoreciendo refractariedad al tratamiento y complicaciones.

Aunque la **esplenectomía** no es un tratamiento de primera línea, puede ser una **opción terapéutica** en casos seleccionados tras fallo a terapia inicial.

## P-018 Estudio descriptivo y análisis de supervivencia en pacientes con linfoma B difuso con afectación del sistema nervioso central

Curras Sánchez, L.; Galindo Navarro, P.; Puerta Puerta, J.M.

Hematología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

### INTRODUCCIÓN:

La afectación del sistema nervioso central (SNC) en linfomas B difusos comprende dos escenarios clínicos principales: el linfoma cerebral primario (PCNSL), confinado al SNC y el linfoma B difuso de células grandes con afectación secundaria del SNC (SCNSL), que puede presentarse de forma concomitante al diagnóstico (SCNSLc) o como recaída de la enfermedad sistémica (SCNSLr) [1-9]. Estas entidades aunque biológicamente relacionadas, presentan diferencias clínicas y terapéuticas relevantes y se asocian globalmente a un pronóstico desfavorable. La afectación secundaria, especialmente en recaída, representa un escenario de especial complejidad al tratarse de pacientes previamente expuestos a tratamiento sistémico[3][5][7]. A pesar del empleo de esquemas intensivos basados en altas dosis de metotrexato y citarabina, con consolidación mediante TASPE o radioterapia holocraneal en pacientes seleccionados, los resultados continúan siendo limitados [2-5, 8]. En este contexto, identificar factores pronósticos relevantes resulta clave para optimizar la estrategia terapéutica inicial.

### OBJETIVO:

Describir las características clínicas, biológicas y terapéuticas de los pacientes con linfomas de célula B grande agresivos y afectación del SNC en un centro de tercer nivel, así como analizar la respuesta al tratamiento y la supervivencia global, evaluando el impacto pronóstico de la respuesta alcanzada tras la primera línea dirigida al SNC.

### MATERIAL:

Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados entre 2017 y 2024. Se incluyeron 25 pacientes: 10 PCNSL, 6 SCNSLc y 9 SCNSLr. Se recogieron variables clínicas, analíticas, histológicas y terapéuticas. El análisis descriptivo y de supervivencia se realizó mediante curvas Kaplan-Meier y regresión de Cox (Jamovi 2.5.5.).

### RESULTADOS:

La edad mediana global fue de 61 años. Las características basales fueron comparables entre grupos en términos de factores de riesgo cardiovascular y parámetros analíticos. A nivel histológico, el fenotipo célula B activada predominó en PCNSL, mientras que en SCNSL fue más frecuente el subtipo centro germinal.

En SCNSLr, la mediana hasta la recaída en SNC fue de 9 meses y el 56% había recibido profilaxis del SNC con la primera línea sistémica (R-CHOP en todos los casos).

El esquema dirigido al SNC más utilizado fue MATRix, (70% en PCNSL y 67% en SCNSLr), mientras que en SCNSLc predominó R-CHOP asociado a metotrexato intratecal o sistémico a altas dosis (83%). La consolidación con TASPE se realizó en el 40% de PCNSL y en menor proporción en SCNSLc (17%) y SCNSLr (22%).

La tasa de respuesta completa global fue del 68%, con diferencias entre subgrupos: 100% en SCNSLc, 60% en PCNSL y 56% en SCNSLr. SCNSLr presentó las mayores tasas de exitus (66%) y progresión (22%).

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 53 meses en PCNSL, 14,3 meses en SCNSLc y 10 meses en SCNSLr, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,316$ ), aunque con tendencia favorable en PCNSL (Figura 1). La supervivencia global a 3 años fue del 76% en PCNSL, 66% en SCNSLc y 25% en SCNSLr ( $p=0,11$ ) (Figura 2).

Al analizar la cohorte en conjunto, los pacientes que alcanzaron remisión completa tras el tratamiento dirigido al SNC presentaron una mediana de supervivencia global significativamente superior (34,7 vs 12,7 meses;  $p=0,0001$ ), identificándose la respuesta completa como el principal factor pronóstico, por encima del tipo de afectación inicial. Cabe destacar que la comparación directa entre los tres subgrupos debe interpretarse con cautela, dado que los pacientes con SCNSL en recaída ya habían recibido tratamiento previo, lo que condiciona su perfil pronóstico.

### CONCLUSIONES:

Se describe la experiencia de un centro de tercer nivel en el manejo de linfomas B agresivos con afectación del SNC. Aunque existen diferencias clínicas y pronósticas entre subgrupos, la afectación secundaria en recaída se asocia a un peor pronóstico. No obstante, en el análisis global de la cohorte, el principal factor determinante de supervivencia fue la respuesta al tratamiento inicial. La obtención de remisión completa tras la primera línea dirigida al SNC se correlaciona significativamente con mayor supervivencia global, lo que subraya la importancia de estrategias terapéuticas intensivas e individualizadas orientadas a maximizar la respuesta desde el inicio.

Tabla 1. Comparativa de pacientes con LBDCG según el tipo afectación del SNC

Variable	PCNSL (n=10)	SCNSL-Concomitante (n=6)	SCNSL-Recaída (n=9)
Edad al diagnóstico (mediana)	60	63,5	62
Sexo (M/F)	4 / 6	3 / 3	6 / 3
Hb (g/dL)	14,85	13,85	12,6
Plaquetas (mediana)	263.500	300.500	210.000
LDH (mediana)	214	203	209
Leucocitos (mediana)	9.280	7.555	6.900
FRCV n, (%)	6 (60)	4 (67)	5 (56)
Hipertensión arterial n, (%)	4 (40)	4 (67)	4 (44)
Diabetes mellitus n, (%)	3 (30)	3 (50)	1 (11)
Dislipemia n, (%)	2 (20)	2 (33)	3 (33)
Segunda neoplasia n, (%)	2 (20)	0	0
Subtipo histológico			
LBDCG-ABC	5 (50)	1 (17)	3 (33)
LBDCG CG	1 (10)	4 (67)	5 (56)
ND	4 (40)	1 (17)	1 (11)
Traslocaciones (n, %)			
Ninguna	6 (60)	2 (33)	4 (44)
Bcl-6	2 (20)	3 (50)	1 (11)
c-myc	1 (10)	0	1 (11)
Doble hit (Bcl-2 + c-myc)	0	1 (17)	1 (11)
IPI-R $\geq 3$ (%)		4 (67)	6 (67)
Estadio Ann Arbor IV (%)		5 (83)	7 (78)
Biopsia SNC realizada n, (%)	10 (100)	3 (50)	4 (44)
PET-TAC realizado n, (%)	9 (90)	6 (100)	7 (78)
Tratamiento 1ª línea en los LBDCG sistémicos (n)		R-CHOP+MTX-HD (5/6)	R-CHOP (9/9) + TIT (5/9)
Tratamiento dirigido a SNC en recaída o al diagnóstico (n, %)	MATRix (8, 80)	R-CHOP+MTX-HD (5, 83)	MATRix (6, 67)
Consolidación con TASPE (%)	4 (40)	1 (17)	2 (22)
Profilaxis SNC en SCNSL		5 (83)	5 (56)
Respuesta fin de tratamiento dirigido a SNC (n, %)			
RC	6 (60)	6 (100)	5 (55)
RP	0		1 (11)
Progresión/exitus	3 (30)		0
No determinado	1 (10)		3 (33)
Recaída (%)	1 (10)	3 (50)	3 (33)
Exitus (%)	2 (20)	2 (33)	6 (66)

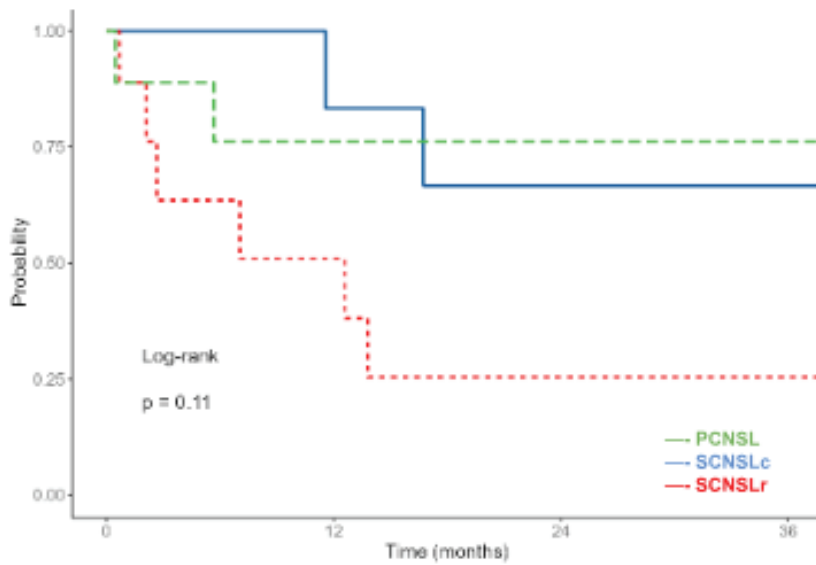


Figura 1. Curva de supervivencia a 12, 24 y 36 meses en **PCNSL**, **SCNSLc**, **SCNSLr**

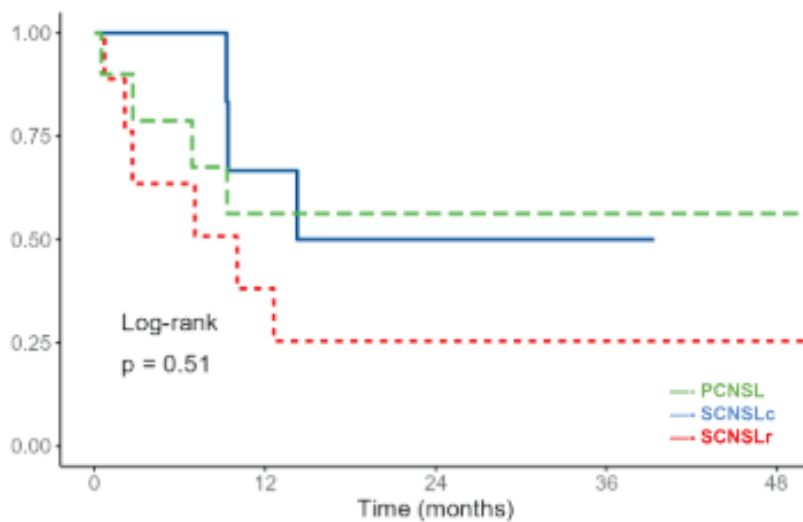


Figura 2. Curva de supervivencia libre de progresión en **PCNSL**, **SCNSLc**, **SCNSLr**

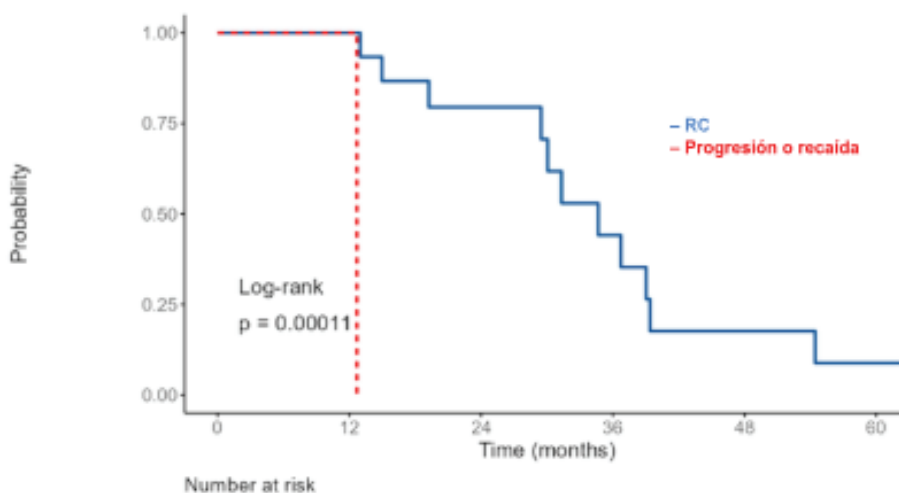


Figura 3. Curva de supervivencia segun de la respuesta al tratamiento dirigido al SNC

## P-019 Evaluación de pacientes con leucemia aguda linfoblástica T con protocolo PETHEMA 2019: experiencia en un hospital de segundo nivel

Muñoz López, M.; Sánchez Romero, I.; Gil Espárraga, E.; Domínguez Caballero, C.; Couto Caro, M.D.C.

Hospital Universitario Virgen de Valme de Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es una neoplasia hematológica de precursores linfoides que proliferan en médula ósea con capacidad de infiltrar otros tejidos. La LAL de estirpe T representa el 20-25% de los casos y tradicionalmente presenta peores resultados, aunque en los últimos años está mejorando la supervivencia global. Algunos subtipos, como la leucemia/linfoma linfoblástica de precursores T tempranos (ETP-ALL) están considerados de mal pronóstico.

### OBJETIVO:

Analizar la evolución de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica T (LAL-T) entre 2023-2025 en nuestro centro.

### MATERIAL:

Estudio observacional descriptivo de cuatro casos de LAL-T de edad media 42.5 años (rango 27- 71 años) diagnosticados desde 2023 en nuestro centro y manejados según el protocolo PETHEMA LAL 2019 BCR/ABL negativo.

### RESULTADOS:

Todos comenzaron prefase habitual, el 75% inducción estándar y el 50% completó consolidación. El 25% está en remisión completa (RC) en mantenimiento; otro 25% tras recaída en SNC, recibe quimioterapia intratecal y citarabina junto a aloTPH alcanzando RC. Un 25% falleció por sepsis tras reinducción, se encontraba en RC. El 25% restante (ETP-ALL) presentó progresión precoz y refractariedad a múltiples líneas de tratamiento (FLAGIDA, HyperCVAD, NÉCTAR). Recientemente ha recibido poliquimioterapia con daratumumab y venetoclax como puente a radioterapia y aloTPH.

### CONCLUSIONES:

La LAL-T es una entidad heterogénea en la que la quimioterapia intensiva continúa siendo base del tratamiento estándar. El aloTPH y la incorporación de nuevos fármacos como la inmunoterapia están mejorando su pronóstico especialmente en pacientes jóvenes.

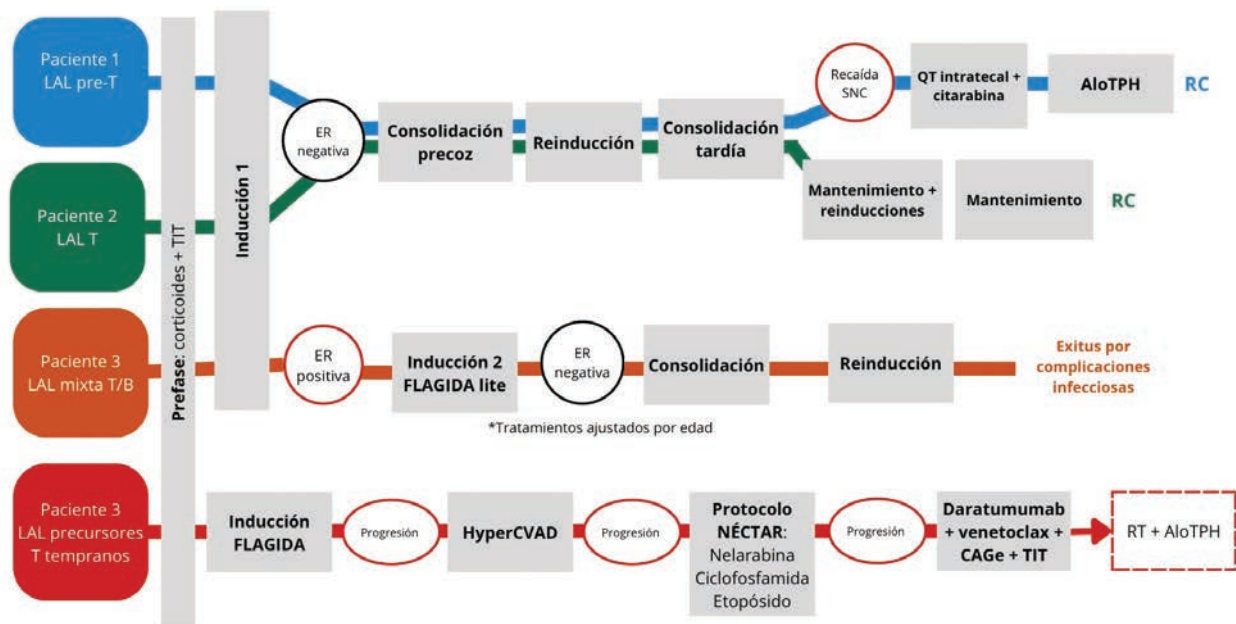
Las complicaciones infecciosas y la toxicidad farmacológica continúan condicionando el manejo y evolución de la enfermedad.

Tabla 1. Variables clínicas al diagnóstico de la enfermedad.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
<b>Sexo</b>	Hombre	Hombre	Mujer	Mujer
<b>Edad al diagnóstico</b>	44	27	71	28
<b>Diagnóstico</b>	Leucemia linfoblástica aguda pre-T	Leucemia linfoblástica aguda T	Leucemia linfoblástica aguda mixta T/mieloide	Leucemia/linfoma de precursores T tempranos
<b>Infiltración MO</b>	Si 39% de blastos	0.16% por CMF	Si 92% de blastos	0.0006% por CMF
<b>Expresión en SP</b>	Si	0.052% por CMF	Si	0.0006 por CMF
<b>Masa mediastínica</b>	Si	Si	No	Si
<b>Adenopatías</b>	Si	Si	No	Si
<b>Hepato o esplenomegalia</b>	Esplenomegalia	No	No	No
<b>Infiltración SNC al diagnóstico</b>	No	No	No	No

MO: Médula ósea; CMF: citometría de flujo

Imagen 1. Evolución y manejo de los casos



LAL: leucemia aguda linfoblástica; TIT: terapia intratecal; ER: enfermedad residual; QT: quimioterapia; AloTPH: Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; RC: remisión completa; RT: radioterapia

## P-020 Experiencia clínica con Rituximab y Venetoclax en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída o refractaria

Domínguez Banegas, E.; Taboada López, J.M.; Galindo Navarro, P.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

### INTRODUCCIÓN:

La leucemia linfocítica crónica (LLC) en recaída o refractaria (R/R) supone una patología más agresiva donde el objetivo es controlar la enfermedad y retrasar la progresión. La sobreexpresión de BCL2, clave en la supervivencia celular, constituye una diana terapéutica relevante. El fármaco venetoclax, inhibidor selectivo de BCL2, ha demostrado eficacia clínica, especialmente combinado con anticuerpos anti-CD20, mejorando la supervivencia libre de progresión y la profundidad de respuesta frente a la quimioinmunoterapia. Desde su aprobación en España en 2018, la combinación rituximab-venetoclax (R-V) se ha incorporado progresivamente a la práctica clínica.

### OBJETIVO:

Analizar los resultados clínicos y el perfil de seguridad de rituximab-venetoclax en pacientes con LLC R/R tratados en nuestro centro.

### MATERIAL:

Estudio descriptivo retrospectivo de 10 pacientes con LLC R/R tratados en segunda línea o posterior con R-V. Se excluyeron los pacientes que fallecieron antes del inicio del tratamiento y aquellos con antecedente de alergia a rituximab en líneas previas.

### RESULTADOS:

Desde 2021, 10 pacientes recibieron R-V. Predominaron varones (60%), con mediana de edad de 71 años y enfermedad mayoritariamente en estadio IIB y alto riesgo genético (80% *IGHV* no mutado, 60% alteración de *TP53*, 30% del 17p). El 60% lo inició en segunda línea. 6 pacientes recibieron previamente inhibidores de *BTK*. La mediana de tratamiento fue de 19 meses (6 pacientes están todavía en tratamiento activo). Un paciente progresó tras finalizar (síndrome de Richter) y otra paciente lo interrumpió (13º mes) por trombopenia inmune no asociada a LLC. La toxicidad fue principalmente astenia (70%) y hematológica (40%).

### CONCLUSIONES:

En nuestra experiencia, la combinación R-V mostró una eficacia clínica relevante en pacientes con LLC R/R, incluidos aquellos con factores biológicos de alto riesgo y múltiples líneas previas.

La toxicidad fue principalmente hematológica y globalmente controlable. Estos resultados respaldan su uso en práctica clínica real, si bien son necesarios estudios con mayor tamaño muestral y seguimiento prolongado para confirmar la durabilidad de las respuestas observadas.

<b>Tabla 1. Características basales de los pacientes y de la enfermedad</b>	
<b>Pacientes, N</b>	10
<b>Edad (años), mediana (RIC)</b>	71.73 (62.2–73.6)
<b>Sexo, n (%)</b>	
Varón	6 (60%)
Mujer	4 (40%)
<b>ECOG, n (%)</b>	
0	6 (60%)
1	4 (40%)
<b>Tiempo de enfermedad (meses), mediana (RIC)</b>	140.8 (104.4–166)
<b>Estadio Rai, n (%)</b>	
I	4 (40%)
II	5 (50%)
III	1 (10%)
IV	0
<b>Estadio Binet, n (%)</b>	
A	1 (10%)
B	9 (90%)
C	0
<b>Alteraciones citogenéticas (FISH), n (%)</b>	
del 13q	5 (50%)
del 17p	3 (30%)
del 11q / ATM	0
Trisomía 12	0
Negativo	2 (20%)
Desconocido	1 (10%)
<b>Estado IGHV, n (%)</b>	
Mutado	2 (20%)
No mutado	8 (80%)
Desconocido	0
<b>Alteraciones moleculares (estudio dirigido / NGS), n (%)</b>	
Mutaciones <i>BTK</i>	1 (10%)
Mutaciones <i>PLCG2</i>	3 (30%)
Mutaciones <i>BCL2</i>	0
<b>Otras mutaciones, n (%)</b>	
<i>NOTCH1</i>	3 (30%)
<i>SF3B1</i>	3 (30%)
<i>XPO1</i>	2 (20%)
<i>ATM</i>	1 (10%)
<i>CXCR4</i>	1 (10%)
<b>Mutaciones de TP53, n (%)</b>	6 (60%)
<b>Tiempo de abstención terapéutica (meses), mediana (RIC)</b>	12.6 (6.3–26.6)
<b>Líneas de tratamiento recibidas, mediana (RIC)</b>	2 (1.5–3)
<b>Tiempo hasta progresión en 1ª línea (meses), mediana (RIC)</b>	61.9 (48.8–76.2)
<b>Línea con Rituximab-Venetoclax, n(%)</b>	
2	6 (60%)
3	2 (20%)
4	1 (10%)
5	1 (10%)
<b>Tratamiento con iBTK, n (%)</b>	
No utilizado	4 (40%)
Antes de Rituximab-Venetoclax	6 (60%)
<b>Duración de la respuesta a la línea previa de Rituximab-Venetoclax, mediana (RIC)</b>	62 (52.1–70.6)

<b>Tabla 2. Resultados clínicos con Rituximab-Venetoclax (R-V)</b>	
<b>Pacientes, N</b>	10
<b>Duración del tratamiento con R-V, mediana (RIC)</b>	19.3 (12.8–20.5)
<b>Discontinuación R-V, n(%)</b>	2 (20%)
<b>Reducción de dosis de Venetoclax / suspensión temporal, n(%)</b>	7 (70%)
<b>Retraso en administrar Rituximab, n(%)</b>	2 (20%)
<b>Respuesta con R-V, n(%)</b>	
RC / RP	9 (90%)
Recaída / Refractoriedad / Progresión	1 (10%)
<b>Enfermedad Medible Residual, n(%)</b>	
No realizada / desconocida	5 (50%)
Negativa	2 (20%)
Positiva	3 (30%)
<b>Mortalidad, n(%)</b>	
Desconocida	0
Recaída / Progresión	1 (10%)
No relacionada con recaída	0

<b>Tabla 3. Efectos adversos durante el tratamiento con Rituximab-Venetoclax (R-V)</b>	
<b>Pacientes, N</b>	10
<b>Reacción infusional al Rituximab, n(%)</b>	0
<b>Síndrome Lisis Tumoral por Venetoclax, n(%)</b>	1 (10%)
<b>Toxicidad hematológica (cualquier grado), n (%)</b>	6 (60%)
Anemia	1 (10%)
Neutropenia	4 (40%)
Trombopenia	4 (40%)
<b>Astenia, n(%)</b>	8 (80%)
<b>Clínica digestiva, n(%)</b>	4 (40%)
Náuseas / vómitos	4 (40%)
Diarrea	1 (10%)
Estreñimiento	0
<b>Infección respiratoria, n(%)</b>	5 (50%)
Vías altas	5 (50%)
Neumonía	1 (10%)
<b>Arritmia, n (%)</b>	1 (10%)
<b>Cardiopatía, n (%)</b>	2 (20%)
<b>Toxicidad hepática, n(%)</b>	2 (20%)
<b>Rash cutáneo, n(%)</b>	1 (10%)
<b>Transformación de Richter, n(%)</b>	1 (10%)
<b>Segundas neoplasias, n(%)</b>	0

## P-021 Experiencia con Zanubrutinib como tratamiento de pacientes con leucemia linfática crónica en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

Villatoro García, S.C.; Fernández De La Mata, M.; Cevallos Valdivieso, K.S.

Hematología Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

### INTRODUCCIÓN:

Zanubrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton de segunda generación, altamente selectivo e irreversible, que bloquea la señalización del receptor de la célula B (BCR). Ha demostrado elevada eficacia tanto en primera línea (1ªL) como en recaída/refractariedad (R/R), incluso en pacientes de alto riesgo biológico. Su mayor selectividad frente a BTK se traduce en una baja incidencia de eventos adversos cardiovasculares.

### OBJETIVO:

Describir la experiencia del tratamiento con Zanubrutinib en pacientes con LLC en nuestro centro.

### MATERIAL:

Hemos realizado un estudio descriptivo y observacional de los 9 pacientes diagnosticados de leucemia linfática crónica (LLC) y tratados con zanubrutinib en nuestro centro, desde enero/24 hasta enero/26.

Se han analizado las características de los pacientes, biología de la enfermedad, tasas de respuestas, eventos adversos, reducciones de dosis, interrupciones temporales y discontinuaciones definitivas del tratamiento.

### RESULTADOS:

Apartado de imágenes y resumen

### CONCLUSIONES:

Nuestro estudio de vida real incluye pacientes con LLC en diversas líneas de tratamiento y con una carga importante de características biológicas adversas, y aunque con una n pequeña y escaso seguimiento, refrenda los datos de eficacia y seguridad de zanubrutinib en esta enfermedad.

Tabla 1

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR, N (%)	N = 9
Hipertensión arterial	5 (55,5)
Diabetes mellitus	4 (44,4)
Dislipemia	5 (55,5)
Tabaco	2 (22,2)
Obesidad	2 (22,2)
COMORBILIDADES CARDIOVASCULARES, N (%)	N = 9
Fibrilación auricular	2 (22,2)
Cardiopatía isquémica	1 (11,1)
TRATAMIENTOS PREVIOS DE INTERES, N (%)	N = 9
Anticoagulación previa	2 (22,2)
Antiagregación previa	1 (11,1)

## P-022 Experiencia en vida real con Momelotinib en pacientes con mielofibrosis y anemia

Fernández Vilchez, V.; Ortega Vida, E.; Jiménez Nájjar, F.J.; López López, J.A.

Hospital Universitario de Jaén

### INTRODUCCIÓN:

La anemia es una complicación frecuente y clínicamente relevante en la mielofibrosis, asociándose a peor calidad de vida y pronóstico, y limitando en muchos casos el uso continuado de inhibidores de JAK. Momelotinib es un inhibidor de JAK1/JAK2 y ACVR1 que ha demostrado beneficios sobre la anemia, los síntomas constitucionales y la esplenomegalia. Sin embargo, los datos en práctica clínica real son todavía limitados, especialmente en pacientes de edad avanzada y previamente tratados con Ruxolitinib.

### OBJETIVO:

Describir la eficacia y tolerabilidad de momelotinib en pacientes con mielofibrosis tratados en práctica clínica real, con especial atención a la evolución de la anemia, los requerimientos transfusionales y los síntomas clínicos.

### MATERIAL:

Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico, se incluyen todos los pacientes con diagnóstico de mielofibrosis tratados con momelotinib en el Complejo Hospitalario de Jaén. Se recogen variables demográficas y clínicas basales, tipo de mielofibrosis, mutación driver y tratamientos previos. Se analizan los valores de hemoglobina basales y en la última visita disponible, transfusiones en los 6 meses previos y posteriores al

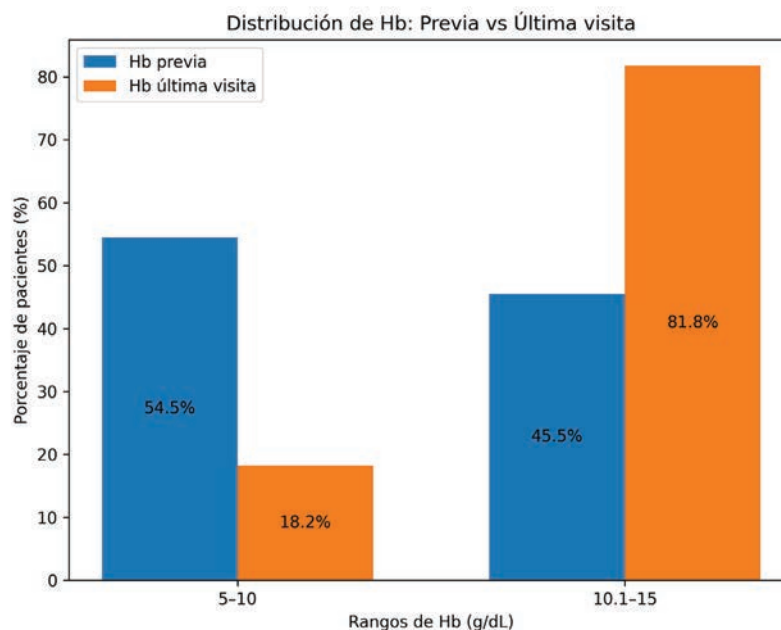
inicio de momelotinib, la evolución de los síntomas constitucionales y tamaño esplénico, así como la seguridad y las discontinuaciones del tratamiento. Las variables se describieron mediante estadística descriptiva.

### RESULTADOS:

Se incluyeron 10 pacientes con mielofibrosis (mediana 78 años; 60% mujeres), 40% primaria y 60% secundaria. JAK2 y triple negativa fueron las mutaciones predominantes (40% cada una); seis habían recibido ruxolitinib. La hemoglobina basal mediana fue 9,95 g/dL y aumentó a 11,25 g/dL tras momelotinib (+1,35 g/dL), con respuesta  $\geq 1$  g/dL en 60%. Disminuyeron requerimientos transfusionales sin alcanzar independencia. Hubo mejoría sintomática en 50%, reducción esplénica parcial y buena tolerabilidad, con escasas reducciones de dosis por trombocitopenia y baja discontinuación.

### CONCLUSIONES:

En esta serie de práctica clínica real, momelotinib mostró un beneficio clínicamente relevante sobre la anemia y los síntomas en pacientes con mielofibrosis, muchos de ellos de edad avanzada y previamente tratados con ruxolitinib. Estos resultados apoyan el papel de momelotinib como una opción terapéutica eficaz y bien tolerada en este contexto, si bien son necesarios estudios con mayor tamaño muestral y seguimiento más prolongado.



## P-023 Experiencia en vida real de esquema en primera línea nivolumab-AVD en linfoma de Hodgkin clásico en estadio avanzado

Currás Sánchez, L. (1); Jiménez Blanco, L. (1); Martínez Conejo, A.I. (1); Rubio De La Rubia, M.L. (1); Escudero Soler, M.T. (1); Ramos Font, C. (2); Hernández Mohedo, F. (1)

(1) Hematología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

(2) Medicina Nuclear, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

### INTRODUCCIÓN:

El Linfoma de Hodgkin Clásico (LHc) es una neoplasia linfoide con elevadas tasas de curación, si bien, en estadios avanzados (III–IV) y IIB desfavorables o con elevada carga tumoral en PET basal, el pronóstico es más desfavorable. La incorporación de nuevos agentes en combinación en primera línea ha mostrado mayor eficacia con menor toxicidad (ECHELON-1, HD21 y SWOG S1826). Estos estudios difieren en criterios de inclusión (estadios III–IV en ECHELON-1 y SWOG S1826 vs. IIB–IV en HD21) y estrategias guiadas por PET interim (iPET) en HD21. Aun así, estos esquemas no están exentos de toxicidad, por lo que se necesitan datos en vida real para evaluar su eficacia y seguridad.

### OBJETIVO:

Describir la eficacia y seguridad del esquema Nivolumab-AVD x 6 en primera línea en pacientes con LHc avanzado de alto riesgo (estadios III–IV y IIB con factores de riesgo) y alta carga tumoral metabólica en PET basal (volumen metabólico tumoral total (TMTV) y carga glicolítica total (TLG)), tratados en nuestro centro mediante programa de uso "off-label".

### MATERIAL:

Análisis retrospectivo de eficacia (criterios Lugano 2014) y seguridad del esquema Nivolumab-AVD en primera línea, según esquema SWOG S1826, en pacientes con LHc diagnosticados entre 2024 y 2026. Se recogieron variables clínicas, analíticas y de imagen metabólica, así como respuesta al tratamiento y supervivencia, analizándose de forma

descriptiva la eficacia y seguridad. Se describen eventos adversos (EAs) según CTCAE v5.

### RESULTADOS:

Se analizan 7 de 8 pacientes incluidos; uno es excluido por hepatitis tóxica grado 4 no inmunomediada tras primer ciclo. Mediana de edad de 24 años (18-58) y 52% varones. El subtipo histológico predominante fue esclerosis nodular (71%), ningún paciente fue EBER y/o VIH positivo. Todos los pacientes fueron estadios avanzados III o IV, excepto una paciente IIB de alto riesgo, siendo la mediana de IPS 4 y TMTV 309. Todos los pacientes presentaban afectación extranodal, 86% síntomas B, 71% enfermedad bulky y 43% afectación esplénica al diagnóstico.

Con una mediana de 16 meses de seguimiento, 6 pacientes han completado tratamiento, y 1 ha completado 3 ciclos, alcanzando RMC en i-PET. La tasa de RMC en PET-EOT en nuestra serie es del 100% y la SLP y supervivencia global estimada a 2 años es de 100%.

Todos los pacientes recibieron profilaxis primaria con G-CSF, dos pacientes han desarrollado EAs inmunomediados tras finalizar tratamiento Grados 1 y 2 (tiroiditis y neumonitis). Ningún paciente recibió radioterapia consolidativa.

### CONCLUSIONES:

El esquema Nivo-AVD en primera línea muestra excelentes resultados en vida real, con elevadas tasas de respuestas y buena tolerancia en todas las edades, superando los resultados históricos del esquema ABVD.

**Tabla 1. características descriptivas basales de los pacientes y de respuesta al tratamiento.**

Edad (años), mediana (rango)	24 (18 - 58)
Sexo V/M, n (%)	4/3 (52/43)
Subtipo histológico, n (%)	
Esclerosis nodular	5 (71)
Tipo NOS	2 (29)
Estadio, n (%)	
II	1 (14)
III	2 (29)
IV	4 (52)
Síntomas B, n (%)	6 (86)
Enfermedad esplénica, n (%)	3 (43)
Afectación extranodal, n (%)	7 (100)
Masa Bulky, n (%)	5 (71)
Ann Arbor IV	5 (71)
IPS clásico, mediana (rango)	4 (2 - 4)
Hemoglobina, mediana (rango)	11 g/dL (8,4 - 14,8 g/dL)
Leucocitos, mediana (rango)	10,5 x10 <sup>9</sup> /μl (3,3 - 5,8 x10 <sup>9</sup> /μl)
Linfocitos, mediana (rango)	1,14 x10 <sup>9</sup> /μl (0,23 - 3,46 x10 <sup>9</sup> /μl)
Albúmina, mediana (rango)	3,5 g/dL (2,2 - 4 g/dL)
TMTV al diagnóstico, mediana (rango)	309 (26 - 845)
TLG al diagnóstico, mediana (rango)	1013 (243 - 2620)
Respuesta en iPET, n (%)	
Deauville score (DS) 1-3	4 (71)
DS 4	3 (29)
Respuesta en PET final, n (%)	
RMC (DS 1 - 3)	7 (100)
Toxicidad, n (%)	
Neumonitis inmunodiada	1 (14)
Tiroiditis inmunomediada	2 (29)
Mediana de seguimiento en meses (rango)	16 (2 - 22)

DS: Deauville score; iPET: PET interim; M: Mujer; RMC: respuesta metabólica completa; TLG: Carga glicolítica total; TMTV: Volumen metabólico tumoral total; V: Varón.

## P-024 Factores clínicos y genético-moleculares asociados al tiempo hasta el primer tratamiento en leucemia linfática crónica en práctica clínica real

Martín Gómez, R.; Calama Ruiz-Mateos, V.; Ríos Herranz, E.

Hospital Universitario Virgen de Valme de Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

La leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia hematológica de marcada heterogeneidad clínica, en la que un porcentaje relevante de pacientes permanece largos periodos sin requerir tratamiento. En este contexto, el tiempo hasta el primer tratamiento (TTFT) constituye un desenlace clínicamente relevante, al reflejar la progresión de la enfermedad en práctica clínica real. Sin embargo, el impacto relativo de los factores clínicos y genético-moleculares en cohortes no seleccionadas continúa siendo incompletamente definido.

### OBJETIVO:

Identificar los factores clínicos y genético-moleculares asociados al tiempo hasta el primer tratamiento en una cohorte amplia de pacientes con leucemia linfática crónica en práctica clínica real.

### MATERIAL:

Estudio observacional retrospectivo unicéntrico que incluyó 295 pacientes diagnosticados de LLC entre 2010 y 2025. Se analizaron variables clínicas y biológicas al diagnóstico, incluyendo estadio Binet, citogenética por FISH según la jerarquía de Döhner y estado funcional de TP53. El TTFT se definió como el intervalo entre diagnóstico e inicio

del primer tratamiento. Se utilizaron curvas de Kaplan–Meier, test log-rank y modelos de regresión de Cox univariante y multivariante.

### RESULTADOS:

La edad mediana al diagnóstico fue de 69 años y el 74,6% de los pacientes se encontraba en estadio Binet A. Durante un seguimiento mediano de 57 meses, el 37,3% inició tratamiento. La mediana global de TTFT fue de 98 meses. Un TTFT más prolongado se asoció con sexo femenino y edad  $\geq 70$  años. El estadio Binet mostró un gradiente pronóstico marcado y fue el principal determinante independiente del TTFT en el análisis multivariante.

### CONCLUSIONES:

En práctica clínica real, el TTFT es un desenlace robusto para evaluar la evolución de la LLC. El estadio clínico Binet emerge como el principal factor pronóstico independiente del TTFT. La alteración de TP53 identifica un subgrupo de muy alto riesgo con necesidad precoz de tratamiento, mientras que la citogenética según Döhner aporta valor pronóstico adicional. Estos resultados respaldan la necesidad de una evaluación pronóstica integrada desde el diagnóstico en pacientes con LLC.

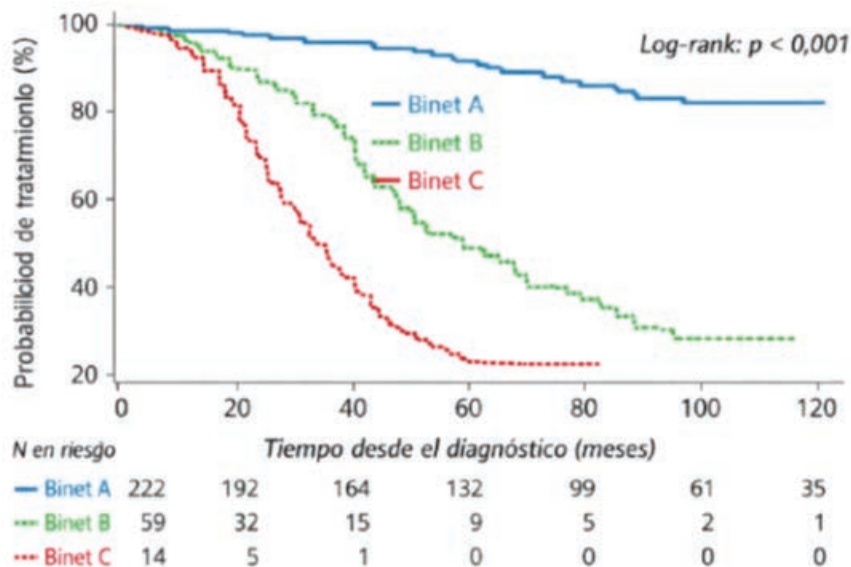
**Tabla 1.** Factores clínicos y genético-moleculares asociados al tiempo hasta el primer tratamiento (TTFT) en LLC

TTFT: tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del primer tratamiento; SLT: supervivencia libre de tratamiento

Variable	Categoría	n	Eventos (tto)	Mediana TTFT (meses)	SLT 5 años	HR ajustado (IC95%)	p
<b>Cohorte global</b>		295	110	98	62,4%		
<b>Sexo</b>	Mujer	114	32	>170	—	Referencia	—
	Varón	181	78	70	—	1,54 (1,02–2,33)	0,038
<b>Edad al diagnóstico</b>	<70 años	147	71	56	—	Referencia	—
	≥70 años	148	39	>170	—	0,45 (0,30–0,67)	<0,001
<b>Estadio Binet</b>	A	222	56	172	75,2%	Referencia	—
	B	59	42	18,5	27,6%	3,76 (2,43–5,81)	<0,001
	C	14	12	4,3	0%	10,07 (4,69–21,64)	<0,001
<b>Citogenética (Döhner)</b>	Favorable	50	32	59	46,6%	—	<0,001
	Intermedia	61	47	30	20,4%	—	
	Adversa	25	21	17	22,1%	—	
<b>Estado TP53</b>	No alterado	270	95	107	64,1%	Referencia	—
	Alterado	17	15	8	14,8%	1,72 (0,97–3,03)	0,062

(Kaplan–Meier); eventos: inicio de tratamiento durante el seguimiento. Los HR ajustados se estimaron mediante regresión de Cox multivariante (edad ≥70 vs <70 años, sexo, estadio Binet y estado funcional de TP53). La citogenética por FISH estuvo disponible en 136 pacientes y se clasificó según la jerarquía de Döhner. La SLT a 5 años no se estimó para sexo ni edad por insuficiente número de eventos antes de 60 meses. No se detectó colinealidad relevante y se cumplió el supuesto de proporcionalidad de riesgos.

**Figura 1.** Probabilidad de permanecer libre de tratamiento según estadio clínico Binet en pacientes LLC.



Curvas de Kaplan–Meier del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del primer tratamiento estratificadas por estadio clínico Binet (A, B y C). La comparación entre grupos se realizó mediante la prueba de log-rank ( $p < 0,001$ ). El número de pacientes en riesgo se muestra bajo el eje X.

## P-025 Filtrado glomerular basal como predictor de reducción del riesgo de síndrome de lisis tumoral en pacientes con leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico de células pequeñas tratados con Ibrutinib + Venetoclax en primera línea

Aguirre Lora, A.; Fernández De La Mata, M.

Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

### INTRODUCCIÓN:

El síndrome de lisis tumoral (SLT) constituye una complicación relevante durante la escalada de venetoclax en pacientes con leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLP). La reclasificación del riesgo tras el tratamiento inicial con ibrutinib condiciona la estrategia de manejo y la necesidad de hospitalización. Sin embargo, los factores clínicos asociados a la reducción del riesgo de SLT en práctica clínica real permanecen escasamente definidos.

### OBJETIVO:

Identificar factores clínicos asociados a la reducción del riesgo de SLT antes de la escalada de venetoclax en pacientes con LLC/LLP tratados con ibrutinib+venetoclax (I+V) en 1ª línea.

### MATERIAL:

Estudio observacional retrospectivo unicéntrico que incluyó pacientes con LLC/LLP tratados en 1ª línea con I+V.

La variable principal fue la reducción del riesgo de SLT previa a venetoclax y se asoció con función renal, linfocitosis, tamaño de adenopatías, esplenomegalia, 2-microglobulina, LDH y riesgo inicial de SLT.

Las variables continuas se compararon mediante t-Student o U Mann-Whitney y las categóricas mediante test exacto de Fisher. La

capacidad discriminativa del filtrado glomerular (FG) se exploró mediante curva ROC y regresión logística univariable.

### RESULTADOS:

Se incluyeron 18 pacientes, 13 (72,2%) presentaron reducción del riesgo de SLT. Las características se resumen en la Tabla 1.

El FG basal fue mayor en los que experimentaron reducción del riesgo ( $82,85 \pm 16,40$  vs  $59,00 \pm 18,24$  mL/min;  $p=0,016$ ). Se confirmó mediante análisis no paramétrico ( $p=0,038$ ). No se observaron asociaciones con otras variables.

El análisis ROC confirmó capacidad discriminativa del FG (AUC 0,823; IC95% 0,616–1,000;  $p=0,038$ ); punto de corte óptimo  $\approx 69$  mL/min.

En la regresión logística univariable, mostró asociación sin alcanzar significación estadística.

### CONCLUSIONES:

En esta cohorte en práctica clínica real, el filtrado glomerular basal se asoció con la reducción del riesgo de SLT tras inducción con ibrutinib y mostró capacidad discriminativa para identificar pacientes con mayor probabilidad de reclasificación favorable.

Estos resultados sugieren su posible papel en la estratificación inicial del riesgo previo a la escalada de venetoclax, aunque deben interpretarse con cautela y validarse en estudios con mayor tamaño muestral.

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes según reducción del riesgo de síndrome de lisis tumoral

Variable	Total (n=18)	No reducción (n=5)	Sí reducción (n=13)	p
Sexo hombre, n (%)	10 (55,6)	2 (40)	8 (61,5)	0,608
Edad, media años	62,9 ± 11	58,6 ± 14	64,9 ± 9,2	0,280
Linfocitosis absoluta >25.000/mm <sup>3</sup> , n (%)	9 (50)	3 (60)	6 (46,2)	1
Tamaño adenopatía mayor >5cm, n (%)	10 (55,6)	3 (60)	7 (53,8)	1
Esplenomegalia > 12cm, n (%)	11 (64,7)	4 (80)	7 (53,8)	0,596
β <sub>2</sub> -microglobulina ≥ 3,5 mg/L, n (%)	11 (64,7)	4 (80)	7 (53,8)	0,600
LDH ≥ 246 UI/L, n (%)	8 (44,4)	2 (40)	6 (46,2)	1
Filtrado glomerular, media mL/min	76,2 ± 19,7	59,00 ± 18,24	82,85 ± 16,40	0,016
FG categorizado (>80), n (%)	7 (38,9)	0 (0)	7 (53,8)	0,101
Riesgo SLT basal, n (%)				
Intermedio	4 (22,2)	0	4 (30,8)	0,278
Alto	14 (77,8)	5 (100)	9 (69,2)	

Datos expresados como media ± desviación estándar o número (porcentaje). Comparaciones mediante t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas y test exacto de Fisher para categóricas. Todas pruebas bilaterales.

## P-026 Impacto de la ciclofosfamida en combinación con tacrolimus sobre la incidencia de enfermedad injerto contra receptor y supervivencia post- trasplante HLA idéntico

Ceballo Chilla, R.; Rosado Rodríguez, A.; Verdugo Cabeza De Vaca, M.V.; Salamanca Cuenca, A.; Rubio Sánchez, V.

Hematología. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

### INTRODUCCIÓN:

La enfermedad injerto contra receptor (EICR) es una complicación relevante del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, asociada a elevada morbimortalidad. La profilaxis clásica combina inhibidores de calcineurina con metotrexato o micofenolato. La ciclofosfamida postrasplante ha emergido como alternativa eficaz, inicialmente en trasplantes haploidénticos y posteriormente en donantes HLA idénticos. Estudios recientes sugieren que su combinación con tacrolimus reduce la incidencia de EICR aguda y crónica, manteniendo toxicidad aceptable y posible beneficio clínico.

### OBJETIVO:

Comparar la incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica y la supervivencia global postrasplante entre pacientes tratados con ciclofosfamida postrasplante más tacrolimus y aquellos que recibieron inmunosupresión tradicional que no incluía ciclofosfamida tras trasplante alogénico con donante HLA idéntico. El objetivo principal fue evaluar si la estrategia basada en ciclofosfamida postrasplante ofrece ventajas clínicas relevantes en la prevención de EICR sin comprometer la supervivencia en pacientes sometidos a este tipo de trasplante.

### MATERIAL:

Se realizó un estudio retrospectivo de cohortes incluyendo pacientes adultos sometidos a trasplante alogénico con donante HLA idéntico

entre enero de 2020 y septiembre de 2025. Se compararon dos grupos según profilaxis inmunosupresora: ciclofosfamida postrasplante más tacrolimus (n=39) frente a regímenes tradicionales, principalmente micofenolato mofetil más tacrolimus (n=46). Se analizaron incidencia de EICR aguda y crónica y supervivencia global mediante chi-cuadrado, curvas de Kaplan-Meier y test de Log-Rank.

### RESULTADOS:

Se incluyeron 85 pacientes con características basales similares entre grupos. La incidencia de EICR aguda fue menor con ciclofosfamida postrasplante más tacrolimus (28,2%) frente a inmunosupresión convencional (52,2%), predominando formas leves. También se observó menor EICR crónica (10% vs 32,6%) y mayor proporción de pacientes libres de EICR crónica al año. No se hallaron diferencias significativas en supervivencia global, con curvas de Kaplan-Meier prácticamente superponibles durante el seguimiento analizado.

### CONCLUSIONES:

La ciclofosfamida postrasplante combinada con tacrolimus se asoció a una reducción significativa de la EICR aguda y crónica frente a regímenes inmunosupresores tradicionales en trasplante alogénico con donante HLA idéntico. Sin embargo, esta mejoría no se tradujo en diferencias en supervivencia global, posiblemente influida por el tiempo de seguimiento y otras causas de mortalidad. Los resultados respaldan esta estrategia preventiva, aunque se requieren estudios prospectivos y seguimiento prolongado para confirmar su impacto clínico.

TABLA 1: Características de los pacientes tratados con CyPT + Tacrolimus

VARIABLES	CARACTERÍSTICAS N=39	
Edad al TPH	Mediana: 54 años	
Sexo	Mujer	15 (38,5%)
	Hombre	24 (61,5%)
Compatibilidad HLA	DE	17 (43,6%)
	DNE	22 (56,4%)
Estado de la enfermedad al TPH	Respuesta completa	27 (69,2%)
	Respuesta parcial	1 (2,6%)
	Refractariedad	2 (5,1%)
	Enfermedad estable	7 (17,9%)
	Enfermedad activa	2 (5,1%)
EICR aguda	Sí	11 (28,2%)
	No	28 (71,8%)
Grado EICR aguda (N=11)	I	2 (5,1%)
	II	5 (12,8%)
	III	1 (2,6%)
	I-II	3 (7,7%)
EICR crónico (N=39)	Sí	4 (10,3%)
	No	35 (89,7%)
Grado EICR crónica (N=3)	Leve	1 (3,3%)
	Moderada	2 (6,7%)
Estado actual	Vivo	27 (69,2%)
	Exitus	12 (30,8%)
Causa de exitus (N=12)	Recaída	8 (20,5%)
	Shock séptico	2 (5,1%)
	Otros	2 (5,2%)

TABLA 2: Características de los pacientes tratados con otros esquemas inmunosupresores

VARIABLES	CARACTERÍSTICAS N=46	
Edad al TPH	Mediana: 52 años	
Sexo	Mujer	18 (39,1%)
	Hombre	28 (60,9%)
Compatibilidad HLA	DE	25 (54,3%)
	DNE	21 (45,7%)
Estado de la enfermedad al TPH	Respuesta completa	33 (71,7%)
	Respuesta parcial	2 (4,3%)
	Refractariedad	3 (6,5%)
	Enfermedad estable	8 (17,4%)
EICR aguda	Sí	24 (52,2%)
	No	22 (47,8%)
Grado EICR aguda (N=24)	I	6 (13%)
	II	11 (23,9%)
	III	6 (13%)
	I-II	1 (2,2%)
EICR crónico	Sí	15 (32,6%)
	No	31 (67,4%)
Grado EICR crónica (N=15)	Leve	4 (8,7%)
	Moderada	9 (19,6%)
	Grave	2 (4,3%)
Estado actual	Vivo	22 (47,8%)
	Exitus	24 (52,2%)
Causa de exitus (N=24)	Recaída	9 (19,6%)
	Shock séptico	6 (13%)
	EICR	3 (6,5%)
	Otros	6 (13,1%)

## P-027 Impacto de la localización del plasmocitoma en la supervivencia global y el riesgo de progresión a mieloma múltiple

Macho Matamoros, M.; Cantalapiedra Asúnsolo, D.; Rosado Rodríguez, A.; Garzón López, S.

Hematología Hospital de Jerez de la Frontera

### INTRODUCCIÓN:

El plasmocitoma es una neoplasia localizada de células plasmáticas malignas que puede progresar a mieloma múltiple (MM), entidad sistémica asociada habitualmente a peor pronóstico. La localización del plasmocitoma podría influir en el riesgo de progresión y en la supervivencia global.

### OBJETIVO:

Evaluar en nuestra cohorte si la localización extramedular del plasmocitoma se asocia con mayor supervivencia global frente a la localización ósea/paraesquelética y determinar si el plasmocitoma extramedular primario presenta mayor progresión a MM en comparación con la localización paraesquelética.

### MATERIAL:

Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico. A partir de una base de 464 pacientes, se incluyeron aquellos diagnosticados de plasmocitoma primario entre los años 2006 y 2025 (n=22). Se realizó un análisis descriptivo de variables basales. Se clasificó como extramedular

primario cuando no existía afectación ósea adyacente y como paraesquelético cuando existía extensión a partes blandas. La progresión a MM se definió según criterios IMWG. El tiempo a progresión se estimó mediante Kaplan-Meier desde el diagnóstico hasta progresión o último seguimiento

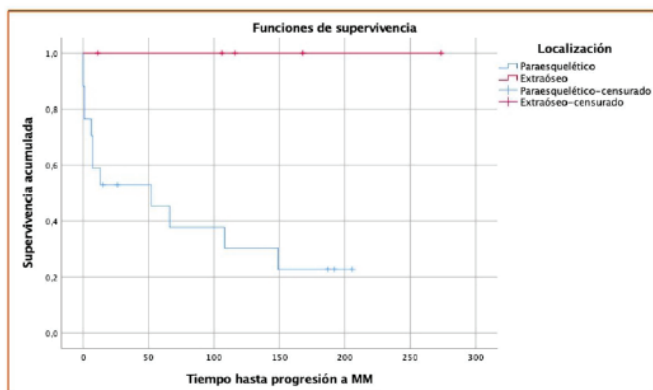
### RESULTADOS:

Se incluyeron 22 pacientes; 15 varones (68,2%) y 7 mujeres (31,8%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 57 años (rango 43-76). La localización fue ósea/paraesquelética en 17 casos (77,3%) y extramedular en 5 (22,7%). Progresaron a MM 12 pacientes (54,5%); el tiempo hasta progresión mostró una mediana de 108 (12 eventos).

### CONCLUSIONES:

En esta cohorte, la progresión a MM fue frecuente (54,5%) con una mediana de 108 meses. En la bibliografía, el plasmocitoma extramedular suele asociarse a menor riesgo de progresión y mejor supervivencia que el óseo/paraesquelético, por lo que la localización podría tener valor pronóstico también en nuestra serie. No obstante, el tamaño muestral limitado exige cautela y confirmación en cohortes mayores.

Variables	N=22
Sexo	Varones: 15 (68.2%)
	Mujeres: 7 (31.8%)
Edad media al diagnóstico	57.7 años (mediana 57; rango 43-76)
Localización plasmocitoma	Columna vertebral: 8 (36.4%)
	Extramedular: 5 (22.7%)
	Pelvis: 3 (13.6%)
	Huesos largos: 3 (13.6%)
	Caja torácica/cintura escapular: 2 (9.1%)
	Cráneo/huesos faciales: 1 (4.5%)
Fecha de diagnóstico de plasmocitoma	
Medición del tamaño plasmocitoma (no constaba en más de la	
Tratamiento; tipo tratamiento	Cirugía: 4 (18.2%)
	Radioterapia: 6 (27.3%)
	Quimioterapia: 3 (13.6%)
	Radioterapia + quimioterapia: 6 (27.3%)
	Cirugía + radioterapia: 3 (13.6%)
Hb al diagnóstico	13.2 (mediana 13.7; rango 8.1-15.8)
Síntomas al diagnóstico	Dolor 19 (86.4%)
	Disfonía 1 (4.5%)
	Prurito 1 (4.5%)
	Deposiciones líquidas 1 (4.5%)
Progresión a MM	SÍ 12 (54.5%)
	NO 10 (45.5%)
Tiempo de progresión a MM	Mediana de 108 meses con 12 eventos de progresión
Recurrencia; fecha de recurrencia	
Exitus	11 (50%)
Supervivencia global	Media de 162.2 meses (IC 95% 117.1-324.9); mediana 168



## P-028 Impacto del uso de Polatuzumab vedotin como terapia puente a CAR-T en el linfoma B difuso de células grandes

González Rubio, L.; Vallejo Trujillo, A.; García Torres, E.; Aparicio Pérez, C.

Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

### INTRODUCCIÓN:

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o refractario sigue siendo un desafío pese a la terapia CAR-T. Durante la fabricación del producto, la terapia puente es clave para mantener el control tumoral y el estado clínico, con posible impacto en los resultados. Polatuzumab vedotin, un anticuerpo conjugado dirigido frente a CD79b, podría constituir una estrategia eficaz como terapia puente, aunque la evidencia disponible en práctica clínica es limitada.

### OBJETIVO:

Evaluar el impacto del empleo de polatuzumab vedotin como terapia puente en pacientes con LBDCG tratados con CAR-T, en comparación con otras estrategias, en términos de respuesta y supervivencia tras la infusión.

### MATERIAL:

Estudio retrospectivo de pacientes con LBDCG sometidos a CAR-T en nuestro centro entre noviembre de 2022 y diciembre de 2025. Se clasificaron en dos grupos según la terapia puente recibida: polatuzu-

mab vedotin  $\pm$  quimioterapia  $\pm$  radioterapia (grupo Pola) frente a quimioterapia  $\pm$  radioterapia sin polatuzumab (grupo No-Pola). Se analizaron características basales, respuesta a la terapia puente, mejor respuesta post-CAR-T, supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP).

### RESULTADOS:

La tasa de respuesta fue superior en el grupo Pola frente al No-Pola (90% vs. 50%;  $p = 0,018$ ). También se observó una mayor respuesta tras CAR-T en el grupo Pola, sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,09$ ). A pesar de presentar una mayor proporción de pacientes refractarios primarios (90% vs. 33%), el grupo Pola mostró mayores tasas de respuesta tras la infusión de CAR-T.

### CONCLUSIONES:

Polatuzumab vedotin como terapia puente se asoció con mayores tasas de respuesta pre-infusión, facilitando que pacientes refractarios alcancen la administración de CAR-T. Estos datos respaldan su utilidad como estrategia de control tumoral, aunque se requieren estudios con mayor tamaño muestral para confirmar su impacto en supervivencia.

CARACTERÍSTICAS	GRUPO-POLA N 21 (%)	GRUPO-NO POLA N 12 (%)	p
Mediana de edad (rango)	61 años (rango 27–76)	58 años (rango 28–74)	ns
Sexo (F/M)	9 (43) / 12 (57)	5 (42) / 7 (58)	ns
ECOG 0 /1	13 (62) / 8 (38)	6 (50) / 6 (50)	ns
IPI ajustado a edad: Intermedio alto y alto	19 (90)	10 (83)	ns
Afectación extranodal ( ≥ 2)	13 (62)	8 (67)	ns
Alto índice proliferativo	18 (86)	10 (83)	ns
LDH (alta) previa CAR-T	12 (57)	7 (58)	ns
TPH previo	2 (10)	4 (33)	ns
Refractarios primarios	19 (90)	8 (66)	< 0,05
Uso de terapia puente (SI)	21 (100)	10 (83)	ns
Tipo de TP: Polatuzumab vedotin ± QT ± radioterapia Radioterapia QT ± radioterapia	21 (100) (RT 7)	0 1 10 (100) (RT 3)	< 0,05
Respuesta a TP: RG, RC	19 (90), 8 (38)	5 (50), 0 (0)	< 0,05
Mejor respuesta alcanzada post CAR-T: RG, RC	20 (95), 12 (57)	8 (67), 4 (33)	ns
Mejor respuesta alcanzada post CAR-T en los refractarios primarios			
RC	5	2	ns
RP	13	3	
Progresión	1	3	

Tabla 1. Características basales

## P-029 Infección fúngica invasora en el paciente hematológico

García-Franco Valderrama, A. (1); Ruiz, C. (1); Saracut Pons, A. (1); Martín Peral, P. (2); Raposo Puglia, J.A. (3)

(1) UGC de Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz

(2) UGC de Medicina interna y Enfermedades Infecciosas

(3) UGC de Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario Puerta del Mar. Instituto de investigación e Innovación Biomédica de Cádiz. INiBICA

### INTRODUCCIÓN:

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) constituyen una complicación grave y potencialmente mortal en pacientes con hemopatías. La inmunodepresión asociada tanto a la enfermedad de base como a los tratamientos incrementa significativamente el riesgo de desarrollar IFI. La identificación precoz, la clasificación diagnóstica y el manejo terapéutico adecuado son fundamentales para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

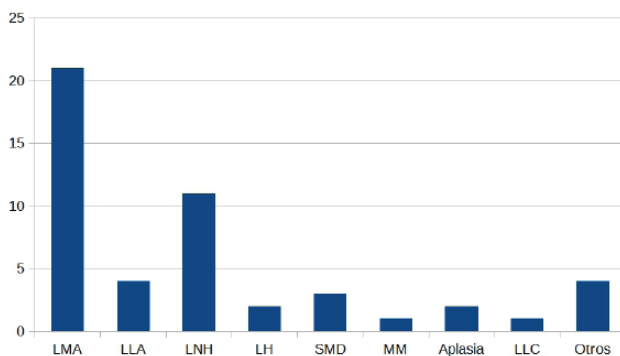
### OBJETIVO:

Analizar las características clínicas, microbiológicas y terapéuticas de las IFI en pacientes hematológicos. Evaluar la adecuación del tratamiento antifúngico empírico respecto al perfil microbiológico identificado.

### MATERIAL:

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y unicéntrico que incluyó episodios de infecciones fúngicas invasoras en pacientes hematológicos del Hospital Universitario Puerta del Mar (2018–2025). Los datos se obtuvieron de Diraya y bases internas del servicio. Se recogieron variables demográficas y clínicas relacionadas con el riesgo infeccioso, así como características de la infección y manejo antifúngico

(profilaxis, tratamiento empírico y dirigido). Muestra: 45 PH (total 50). 33 hombres, 17 mujeres. Edad media: 56,02(13-87).



### RESULTADOS:

Hemopatías: LMA 21/50(42%), LNH 11/50(22%).

Línea tratamiento activa: 1º(62%), >=2º(38%). LMA (25): inducción 9, consolidación 5, rescate 14. Microbiología 28/50: Candida ssp.(17), Aspergillus ssp.(3), Mucor ssp.(3), Fusarium ssp.(5).

Serología: Ag-galactomanano 11/46(24%), Beta-d-glucano 10/27(37%).

62%(31/50) radiología compatible con IFI(pulmonar 27/50). Fibrobronoscopias: 16(5 cultivo y/o PCR+). 11 episodios IFI de brecha.

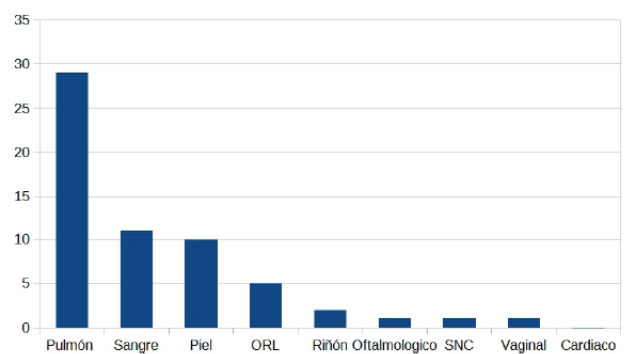
93% tuvieron tratamiento empírico adecuado según sensibilidad fúngica y/o literatura.

16 no tenían profilaxis activa. 34/50 sí tenían: fluconazol(10), equinocandina(2), posaconazol(12), isavuconazol(5), voriconazol(2), anfotericina B(3).

Mortalidad acumulada: 40% y 44% en 30 y 100 días.

### CONCLUSIONES:

La IFI en el paciente hematológico sigue asociándose a alta mortalidad, especialmente en LMA, recaída y neutropenia prolongada. El microorganismo más frecuentemente aislado es la candida. La profilaxis antifúngica reduce pero no elimina el riesgo, con aparición de infecciones de brecha y cambio en el espectro microbiológico. El tratamiento empírico mostró elevada adecuación, aunque es necesario optimizar las estrategias diagnósticas para mejorar el pronóstico.



Remisión completa de la enfermedad al diagnóstico de la IFI	17	34%
Recaída/refractoriedad al tratamiento	25	50%
Neutropenia < 0,5x10 <sup>9</sup> /L,	30	60%
Neutropenia >7 días	26	52%
Desnutrición (escala CONUT >5p o valores de albúmina <3,5)	24	48%
Insuficiencia renal (antecedente descrito o alteración creatinina >1,3 en mujeres/>1,4 en hombres)	9	18%
Diabetes Mellitus (antecedente descrito)	9	18%
Hepatopatía (antecedente descrito o alteración transaminasas x3 valores basales)	15	30%
Tratamiento previo con Corticoides	28	56%
Cateter venoso central	43	86%
Nutrición parenteral	8	16%
COVID-19	6	2%
Gripe	1	12%
CMV	9	18%
IFI previa	8	16%
Sobrecarga férrica (>1000 µg/L o >20 transfusiones de concentrados de hematies)	13	26%

## P-030 Infiltración del sistema nervioso central en leucemia mieloblástica aguda: a propósito de un caso

Rodríguez López, M.; Navarro Recio, M.I.; Galera Pozo, A.J.; Salmerón Portela, P.; Meixeira Sánchez, B.; Roberto Bernal, A.J.; Serrano García, N.; Luque Garrido, M.

Servicio de Hematología. Hospital Regional Universitario de Málaga

### INTRODUCCIÓN:

La incidencia de infiltración del SNC en adultos en LMA se estima en torno al 0,6–3%. Algunos factores de riesgo descritos son: predominio de un componente mielomonocítico (subtipo M4 de la clasificación FAB), inv 16 (p13q22), mutaciones en FLT3-ITD y expresión del antígeno CD56. Fisiopatológicamente, la migración de células blásticas podría estar mediada por mecanismos de adhesión y quimiotaxis. Además, la interacción entre blastos leucémicos y endotelio vascular puede favorecer su extravasación hacia regiones extramedulares y leptomeninges.

### OBJETIVO:

Los objetivos principales son describir un caso de infiltración del SNC en LMA y revisar los principales factores de riesgo descritos en la literatura publicada.

### MATERIAL:

Varón de 67 años. Ingresó en noviembre de 2025 por sospecha de LMA. En la exploración física, destaca una parálisis facial periférica izquierda y afectación del VI par craneal derecho.

Estudios realizados:

- Médula ósea:
  - Aspirado: celularidad prácticamente correspondiente con sangre periférica. Equivalentes blásticos (mieloblastos, monoblastos y promonocitos) en un 29%, sugerente con infiltración por LMA.
  - Biología molecular: mutaciones en NPM1 y FLT3-ITD.

- RM craneal: hallazgos compatibles con afectación meníngea.
- LCR: hallazgo de 7.9% de células blásticas, 32.4% de monocitos.

### RESULTADOS:

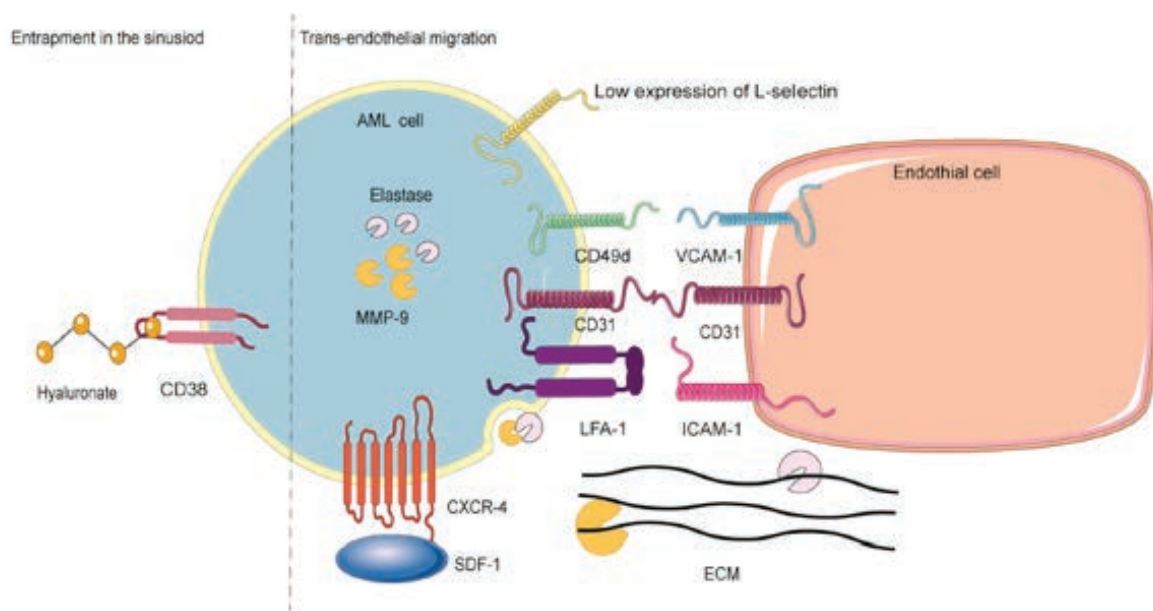
Se inició quimioterapia de inducción con esquema 3 +7, asociando Quizartinib desde el día +8.

Tras finalizar la inducción, se reevaluó con aspirado de médula ósea, encontrándose citológicamente remitida (<5% de blastos). Se realizó además punción lumbar: en LCR, no se objetivó infiltración blástica mediante citometría de flujo.

Actualmente, el paciente se encuentra pendiente de nueva reevaluación tras haber finalizado la primera consolidación.

### CONCLUSIONES:

La infiltración del SNC en LMA, al ser muy poco frecuente, podría estar infradiagnosticada. En cuanto a los factores de riesgo descritos, se relaciona con más frecuencia con el subtipo M4 de la clasificación FAB. Paradójicamente, aunque inv (16) se asocia a buen pronóstico citogenético, podría relacionarse con mayor riesgo de afectación extramedular, incluyendo SNC. Se necesitan estudios con mayor tamaño muestral que confirmen estos datos, con el objetivo de definir protocolos de cribado, diagnóstico y tratamiento específicos.



**Figura 1. Mecanismos de escape de las células blásticas hacia regiones extramedulares.** Chen L, Zeng P, Tang H, Chen G, Xie J, Yang X, et al. Routes and molecular mechanisms of central nervous system involvement in acute myeloid leukemia (Review). *Oncol Rep* [Internet]. 2024;52(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3892/or.2024.8805>

## P-031 Isatuximab en combinación con Bortezomib, Lenalidomida y Dexametasona (ISA-VRD) en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante: experiencia en práctica clínica

Taboada López, J.M. (1); Clavero Sánchez, M.E. (1); Padilla Gómez, C. (2); Oliveros González, J. (2)

(1) Hospital Universitario Virgen de Las Nieves de Granada

(2) Hospital Universitario Torrecárdenas de Almería

### INTRODUCCIÓN:

El Mieloma Múltiple de nuevo diagnóstico (NDMM) en pacientes no candidatos a trasplante constituye un reto terapéutico por su heterogeneidad clínica y fragilidad asociada. Isa-VRd (Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomida y dexametasona) es el primer régimen cuádruple anti-CD38 + VRd aprobado por la EMA para esta población, ofreciendo la posibilidad de mejorar las tasas de respuesta y la supervivencia libre de progresión.

### OBJETIVO:

Evaluar la seguridad, manejo clínico y eficacia de Isa-VRd en pacientes con NDMM no candidatos a trasplante tratados en práctica clínica habitual.

### MATERIAL:

Se realizó un análisis retrospectivo de 20 pacientes con NDMM tratados con Isa-VRd en primera línea procedentes de dos centros. Se analizaron características basales y tolerabilidad al tratamiento. A nivel del centro de Granada, se incluyeron 11 pacientes tratados entre abril y octubre de

2025 y, además de incluir lo previo, se reflejaron toxicidades y respuesta al tratamiento según criterios estándar de IMWG.

### RESULTADOS:

Un 65% iniciaron a dosis ajustadas. El 80%  $\geq 70$  años. La inmunoglobulina de presentación más frecuente fue IgG Kappa (35%). El 60% presentaba ISS-R  $\geq 2$ , y 7/20 pacientes presentaban Gan1q como anomalía más frecuente.

En Granada, 4/11 eran pacientes frágiles. 8/11 iniciaron esquema con dosis ajustadas (4/8 con reducción de Lenalidomida, 1/8 con reducción de Bortezomib y 3/8 con reducción de ambos). El 100% presentó respuesta: 54,5% RC con EMR (-) en 2 de los 6 pacientes en RC.

### CONCLUSIONES:

Isa-VRd es un esquema eficaz y bien tolerado en pacientes de edad avanzada con NDMM no candidatos a trasplante. La alta tasa de respuesta y el perfil de seguridad manejable respaldan su incorporación en la práctica clínica como una opción de primera línea, incluidos pacientes con fragilidad.

## P-032 Lagoon (op-115): estudio no intervencional de Melphalan flufenamida (Melflufen) más Dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recidivante y/o refractario (RRMM) en España según indicación aprobada

Ocio, E.M. (1); González García, E. (2); Pérez Montaña, A. (3); Gutiérrez, X. (4); Cabañas, V. (5); Carrillo Cruz, E. (6); Omberg, P. (7); Norin, S. (7); Mateos, M. (8)

(1) Servicio de Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IDIVAL) Universidad de Cantabria Santander España

(2) Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Cabueñes Gijón, España

(3) Servicio de Hematología, Hospital Universitario Son Espases, España

(4) Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Álava, Vitoria-Gasteiz, Álava, España

(5) Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)

(6) Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España

(7) Oncopeptides AB (publ), Stockholm, Sweden

(8) Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca y Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSICUSAL), Salamanca, España

### INTRODUCCIÓN:

Melflufen es un conjugado fármaco-peptido lipofílico que libera rápidamente agentes alquilantes citotóxicos en las células tumorales mediante la utilización de peptidasas y esterases. Está aprobado por la EMA para RRMM tras  $\geq 3$  líneas, refractario a PI, IMiD y anti-CD38. En pacientes con trasplante autólogo previo, se requiere un tiempo hasta progresión  $\geq 36$  meses. Con la llegada de nuevos tratamientos y guías actualizadas, es necesario reevaluar la eficacia y seguridad de melflufen en el contexto terapéutico actual.

### OBJETIVO:

Este estudio no intervencional (NIS) tiene como objetivo observar la eficacia de melflufen en combinación con dexametasona, utilizado según la ficha técnica aprobada, para tratar el mieloma múltiple en recaída o refractario (RRMM) en la práctica clínica habitual. Los pacientes en este estudio observacional recibirán el mismo tratamiento y los mismos procedimientos diagnósticos que habrían recibido si no hubieran sido incluidos en el estudio.

### MATERIAL:

LAGOON es un estudio observacional prospectivo en España que incluirá 50 adultos tratados con melflufen-dexametasona como  $\geq 4^a$  línea,

según la ficha técnica aprobada y por decisión de su médico tratante antes de la inclusión. Se permite inclusión retrospectiva dentro de 4 semanas si no hubo evaluación de eficacia. El tratamiento consiste en melflufen 40 mg IV día 1 y dexametasona 40 mg días 1, 8, 15 y 22 en ciclos de 28 días hasta progresión, toxicidad o decisión médica.

### RESULTADOS:

El criterio principal es la tasa de respuesta global (ORR) según los Criterios de respuesta del IMWG. Los criterios secundarios incluyen la mejor respuesta, duración de la respuesta (DOR), tasa de beneficio clínico (CBR), tiempo hasta el siguiente tratamiento (TTNT), tiempo hasta la progresión (TTP), supervivencia libre de progresión (PFS), supervivencia global (OS), la incidencia y gravedad de eventos adversos y calidad de vida (EORTC QLQ-C30). El estudio está en curso y ha reclutado 6 pacientes hasta la fecha.

### CONCLUSIONES:

Este estudio aportará datos de vida real sobre la eficacia y seguridad de melflufen-dexametasona en RRMM. Dado que los pacientes en ensayos clínicos suelen ser más jóvenes y con menos comorbilidades que la población general con mieloma múltiple, la evidencia de vida real es fundamental para comprender los resultados del tratamiento en la práctica habitual. El estudio está financiado por Oncopeptides AB.

## P-033 Leucemia mieloide aguda BCR::ABL1 positiva de novo: retos diagnósticos frente a la crisis blástica de la leucemia mieloide crónica

Martín Carmona, A.; Lamarca Eraso, L.; Moreno López, E.; Martínez Hellín, A.

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada

### INTRODUCCIÓN:

La leucemia mieloide aguda (LMA) con fusión BCR::ABL1 es una entidad excepcional (<2% de las LMA) y controvertida, cuyo principal reto es diferenciarla de la crisis blástica de la leucemia mieloide crónica (LMC). Reconocida como entidad propia en las clasificaciones OMS 2022 e ICC 2022, se asocia frecuentemente a mutaciones concomitantes como RUNX1 y a pronóstico adverso según ELN 2022, con importantes implicaciones terapéuticas.

### OBJETIVO:

Presentar un caso infrecuente de leucemia mieloide aguda con fusión BCR::ABL1 y mutación RUNX1 en un paciente de edad avanzada, subrayando las claves clínicas y moleculares que permiten diferenciarla de la crisis blástica de la leucemia mieloide crónica, así como sus implicaciones pronósticas y terapéuticas así como subrayar que dada la incidencia tan baja no hay consenso terapéutico.

### MATERIAL:

Varón de 77 años (2025) remitido a Hematología por leucocitosis. Antecedentes de ictus isquémico cerebeloso, fibrilación auricular y cardiopatía isquémica. Hemograma con leucocitosis de 42.690/mm<sup>3</sup>, monocitosis de 25.610/mm<sup>3</sup>, anemia leve (Hb 11,9 g/dL) y trombope-

nia leve (128.000/mm<sup>3</sup>). Presentaba monocitosis persistente desde 2016. El aspirado medular mostró médula hiper celular con 15% blastos, 32% promonocitos y displasia granulocítica; el frotis periférico evidenció 9% blastos y 8% promonocitos.

### RESULTADOS:

Varón de 77 años remitido por leucocitosis persistente, sin esplenomegalia, basofilia ni antecedentes de fase crónica o acelerada de LMC. Hemograma con leucocitos 42.690/mm<sup>3</sup>, monocitos 25.610/mm<sup>3</sup>, Hb 11,9 g/dL y plaquetas 128.000/mm<sup>3</sup>, con monocitosis desde 2016. El estudio citomorfológico fue compatible con LMA M4. Cariotipo 46,XY,t(9;22) con BCR::ABL1 p210 y mutación RUNX1 (VAF 86%). Se inició azacitidina e imatinib (suspendido por mala tolerancia cardiovascular) y se cambió a dasatinib, en tratamiento actualmente.

### CONCLUSIONES:

La LMA BCR::ABL1 positiva de novo es una entidad extremadamente rara (<2% de las LMA), asociada a mutaciones de alto riesgo y pronóstico desfavorable. La ausencia de datos clínicos de LMC, junto con el fenotipo mielomonocítico y la mutación RUNX1 de alta carga alélica, apoyan este diagnóstico. No existe consenso terapéutico, habiéndose descrito estrategias con quimioterapia intensiva o hipometilantes asociados a inhibidores de tirosina cinasa.

## P-034 Linfoma de Hodgkin (subtipo esclerosis nodular) de localización extraordinaria: presentación de dos casos con afectación primaria y secundaria en el tracto digestivo

García Domínguez, F. (1); Domínguez Fernández, S. (2); Benavides De La Fuente, C. (1); Fernández Ponce, C.M. (3); Atienza Cuevas, L. (1); Pérez Requena, J. (1); Ruiz, F.A. (3); Santisteban Espejo, A.L. (4)

(1) UGC Anatomía Patológica del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz

(2) UGC Hematología, Inmunología y Genética del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz

(3) Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz

(4) Departamento de Medicina y Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz

### INTRODUCCIÓN:

El linfoma de Hodgkin clásico (LHC) es una neoplasia linfoide de estirpe B con un microambiente tumoral constituido por linfocitos T y otros leucocitos, con predilección por ganglios linfáticos supradiaphragmáticos, siendo el subtipo esclerosis nodular el más frecuente. La afectación extranodal primaria es excepcional, especialmente en el tracto gastrointestinal, lo que supone un reto diagnóstico desde el punto de vista anatomopatológico.

### OBJETIVO:

Presentamos dos casos infrecuentes de LHC subtipo esclerosis nodular de localización gastrointestinal primaria y secundaria diagnosticados en nuestro centro, describiendo los hallazgos morfológicos e inmunofenotípicos que permitieron llegar al diagnóstico final.

### MATERIAL:

El primer caso corresponde a un varón de 62 años, fumador y bebedor, sin antecedentes de interés que debutó con una lesión estenosante en íleon que requirió resección quirúrgica, remitiéndose la pieza al servicio de Anatomía Patológica. El segundo caso se trata de una mujer de 30 años con antecedentes de LHC (Ann Arbor IV B-X) e infección por virus de Epstein-Barr, con una úlcera localizada en el tercio distal del esófago, cursando con disfagia, engrosamiento parietal en el PET-TC y de aspecto neoplásico en la endoscopia. En el diagnóstico inicial, hace 5 años, debutó con leucocitosis neutrofilica, distermia, sudoración profusa nocturna y pérdida de peso involuntaria de más de 20 kg. Para

el diagnóstico, se realizó estudio histológico con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímico con un panel que incluyó: CD30, CD15, PAX5, CD45, CD3, CD20, CD79a, MUM-1, GATA3 y STAT6.

### RESULTADOS:

Ambos casos presentaron células de hábito "sterbergoide" con expresión de CD30, GATA3 y MUM-1, STAT6 focal y PAX-5 débil con negatividad de CD45 y marcadores B y T, en un estroma fibroso, acompañadas de linfocitos T pequeños, eosinófilos, neutrófilos, histiocitos y células plasmáticas, confirmando el diagnóstico de LHC subtipo esclerosis nodular. Fueron tratados inicialmente siguiendo el esquema Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbacina (ABVD). El caso de diagnóstico primario en íleon respondió satisfactoriamente, finalizando el esquema y sin evidencia de recidiva clínica o radiológica tras un año desde el tratamiento. Sin embargo, la evolución de la mujer con recidiva en esófago fue tórpida, requiriendo radioterapia adicional, autotrasplante de progenitores hematopoyéticos y tratamiento con brentuximab (mal tolerada), pembrolizumab y un esquema de nivolumab, gemcitabina y vinorelbina.

### CONCLUSIONES:

La localización extranodal gastrointestinal de esta enfermedad es excepcional y puede dificultar el diagnóstico, ya que no suele considerarse como una posibilidad en casos como los que aquí presentamos. Por ello, resaltan la importancia de contemplar esta entidad ante la presencia de datos clínicos, analíticos o histopatológicos inesperados que puedan sugerirla.

## P-035 Linfoma difuso de células B grandes en pacientes $\geq 75$ años: experiencia en el Hospital de Jerez

Ceballo Chilla, R.; Rosado Rodríguez, A.; Fe Bitaube, R.

Hematología. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

### INTRODUCCIÓN:

El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es el linfoma no Hodgkin más frecuente y su incidencia aumenta con la edad. No obstante, los pacientes mayores de 75 años están infrarepresentados en los ensayos clínicos, lo que limita la evidencia disponible sobre tratamiento y supervivencia en esta población. Los estudios de vida real permiten describir los resultados clínicos en pacientes ancianos atendidos en la práctica habitual.

### OBJETIVO:

Describir las características clínicas, los esquemas de tratamiento de primera línea, la respuesta terapéutica y los resultados de supervivencia global y libre de progresión en pacientes de 75 años o más diagnosticados de linfoma difuso de células B grandes en un hospital terciario.

### MATERIAL:

Estudio observacional retrospectivo unicéntrico realizado en el Hospital Universitario de Jerez. Se incluyeron pacientes de  $\geq 75$  años diagnosticados de LDCBG entre enero de 2020 y diciembre de 2025. Se recogieron edad, sexo, índice pronóstico internacional, tratamiento de

primera línea, respuesta, progresión o recaída, estado vital y causa de fallecimiento. La supervivencia global y libre de progresión se estimaron mediante Kaplan–Meier.

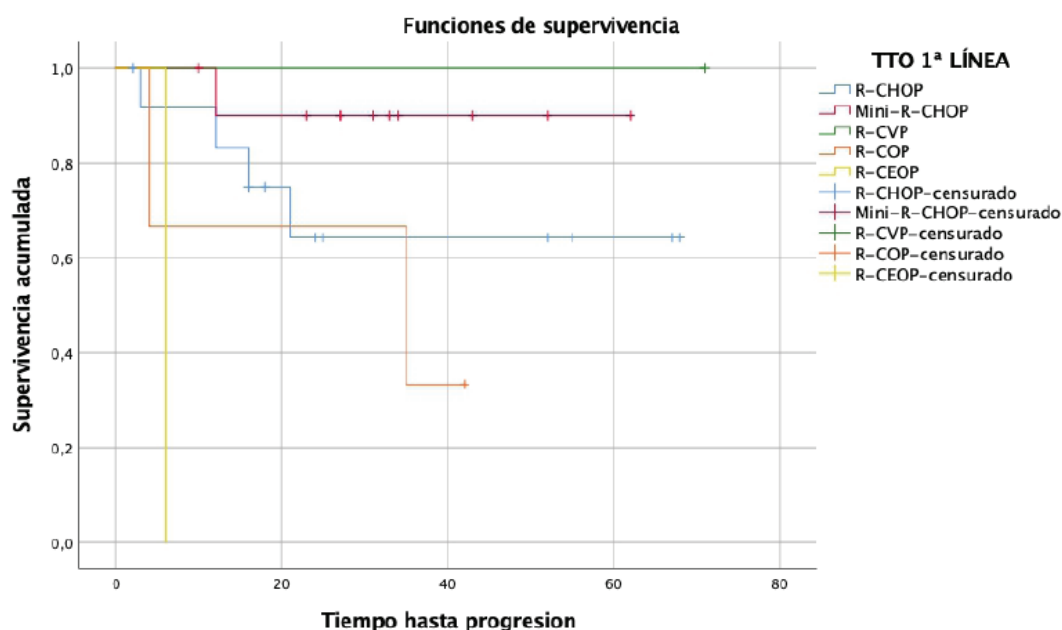
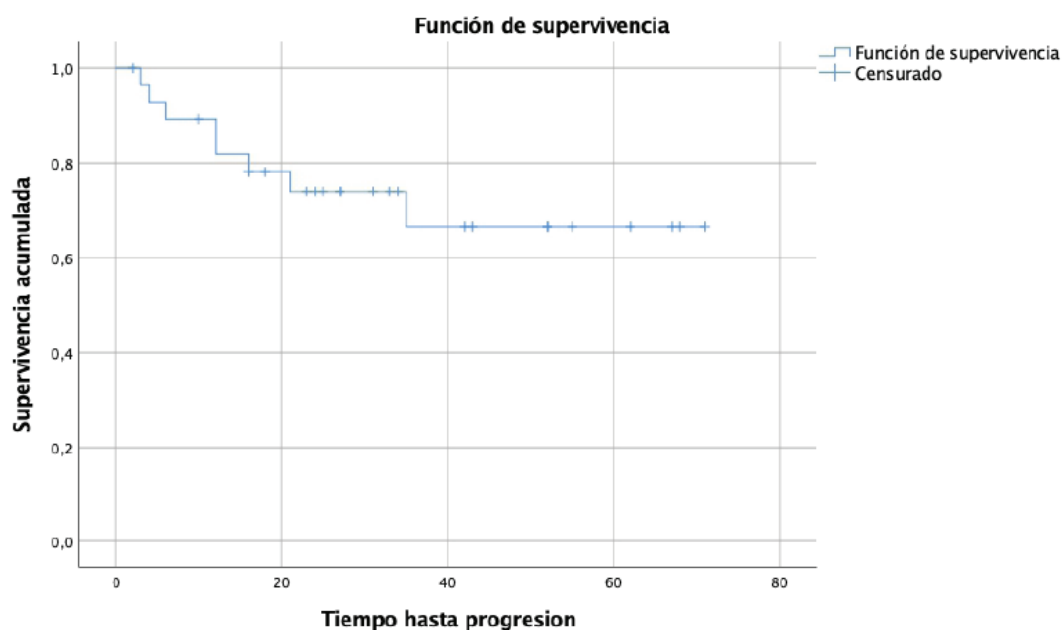
### RESULTADOS:

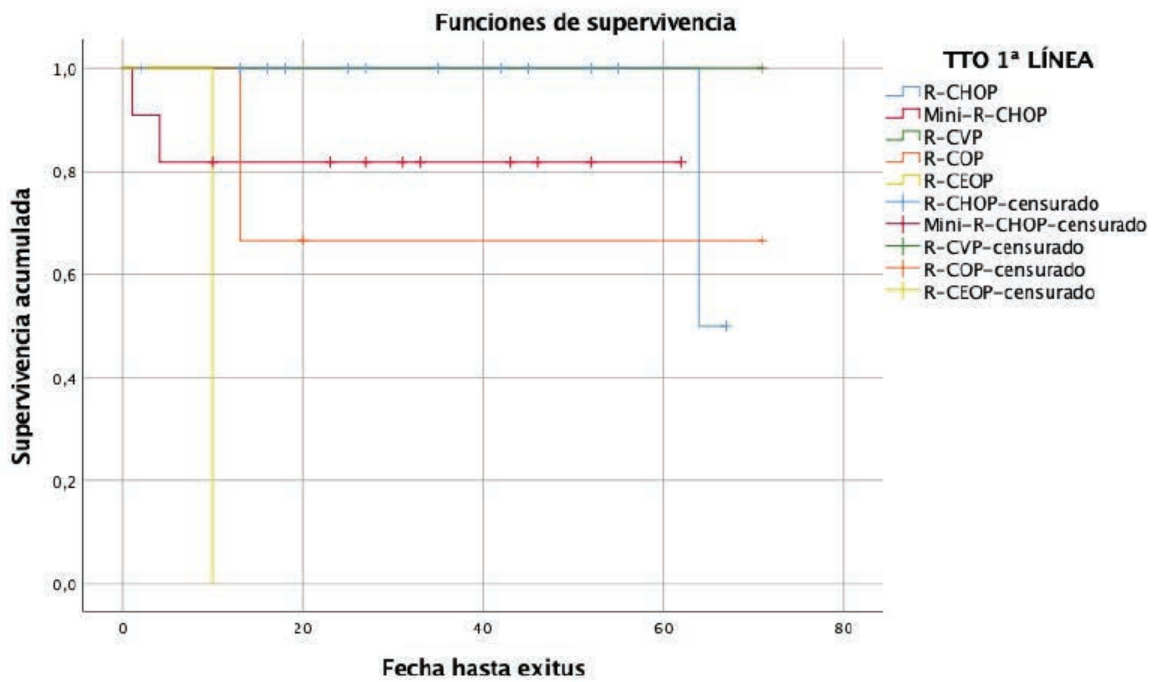
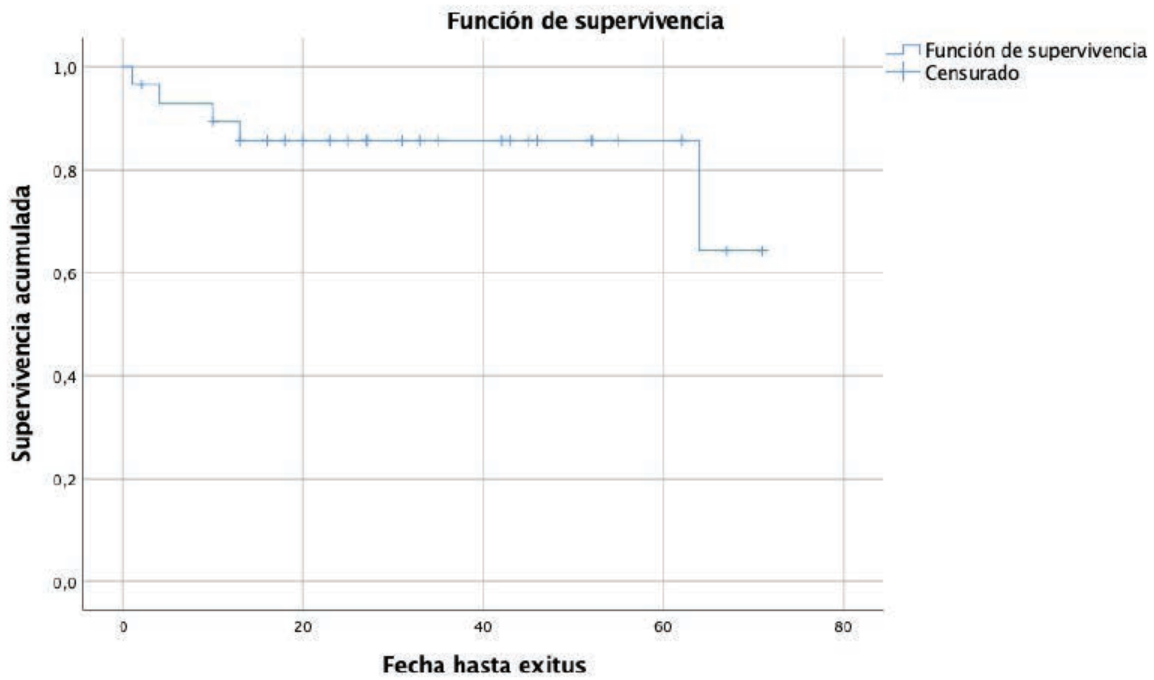
Se incluyeron 29 pacientes, con edad media de 78,5 años con un rango de 75–88 años; el 55,2% fueron varones. El IPI mediano fue 3. Los tratamientos de primera línea incluyeron R-CHOP (n=13), mini-R-CHOP (n=11) y otros esquemas (n=5). Se obtuvo respuesta completa en el 72,4%. Con alta censura, el tiempo medio hasta progresión fue de 52,7 meses y la supervivencia global media de 60,3 meses. Cinco pacientes fallecieron, tres por progresión.

### CONCLUSIONES:

En esta cohorte de vida real de pacientes mayores de 75 años con LDCBG se observó una elevada tasa de respuesta completa y una supervivencia prolongada, aunque con seguimiento limitado por alta censura. La progresión de la enfermedad fue la principal causa de mortalidad, si bien se registraron fallecimientos no directamente relacionados con el linfoma. Estos resultados refuerzan la necesidad de generar evidencia de práctica clínica real en pacientes ancianos.

En una cohorte de 29 pacientes con linfoma difuso de células grandes, la edad media al diagnóstico fue de 78,5 años (DE 3,7; rango 74–88) y el 55,2% fueron varones. El IPI presentó una mediana de 3 (media 3,03), con distribución: IPI 1 (10,3%), 2 (24,1%), 3 (24,1%), 4 (34,5%) y 5 (6,9%). Los esquemas de 1ª línea fueron R-CHOP (n=13), mini-R-CHOP (n=11), R-COP (n=3), R-CVP (n=1) y R-CEOP (n=1). Tras la 1ª línea, se obtuvo respuesta completa en el 72,4% (n=21) y progresión en el 27,6% (n=8). Con una mediana de seguimiento limitada por alta censura, en el análisis Kaplan–Meier el tiempo medio hasta progresión fue de 52,7 meses (EE 5,4; IC95% 42,0–63,4), con 8 eventos (72,4% censurados), y la supervivencia global media fue de 60,3 meses (EE 4,3; IC95% 51,9–68,8), con 5 exitus (82,8% censurados); la mediana no fue alcanzada en ambos análisis. En el momento del análisis, el 82,8% (n=24) permanecían vivos.





## P-036 Manejo individualizado de hemofilia adquirida a: experiencia en nuestro centro

Vaz Silva, C.; Carranco Falcón, A.R.; De Las Nieves Egea, A.F.

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez de Huelva

### INTRODUCCIÓN:

La hemofilia adquirida A (HAA) es un trastorno inmunomediado poco frecuente causado por autoanticuerpos dirigidos contra el factor VIII (FVIII) endógeno, lo que conduce a hemorragias graves y a una elevada morbilidad y mortalidad. Afecta principalmente a adultos mayores con comorbilidades y puede asociarse a neoplasias, infecciones o enfermedades autoinmunes, aunque hasta la mitad de los casos son idiopáticos. El retraso en el diagnóstico puede dificultar el manejo y empeorar el pronóstico.

### OBJETIVO:

Evaluar la evolución clínica de los pacientes diagnosticados de HAA en nuestro centro, considerando su evolución clínica y niveles de FVIII.

### MATERIAL:

Se ha realizado un estudio retrospectivo de la evolución de 2 pacientes desde 2018 hasta la actualidad: una mujer de 73 años y un varón de 82 años con déficit de FVIII y un TTPa prolongado no corregido al diagnóstico.

### RESULTADOS:

La primera paciente presentó hematoma espontáneo y sangrado prolongado tras extracción dental, índice de Rosner >15% e inhibidor 59,69 UB; recibió ciclofosfamida, corticoides y micofenolato, con FVIII cromogénico 57% y remisión mantenida 6 años, con hematuria leve y hematoma postextracción como incidencias. El segundo paciente, anticoagulado, presentó hematomas espontáneos, actividad cromogénica del FVIII 4,7% e inhibidor 32 UB; respondiendo a factor VIIa recombinante y prednisona, con erradicación del inhibidor, normalización del FVIII y seguimiento libre de sangrados tras 7 años.

### CONCLUSIONES:

Estos casos subrayan la importancia del reconocimiento precoz de la hemofilia adquirida ante hematomas espontáneos y TTPa prolongado no corregido. También destacan la necesidad de un tratamiento individualizado según el perfil clínico y la evolución. El manejo de enfermedades subyacentes es clave para erradicar el inhibidor y prevenir recurrencias o complicaciones hemorrágicas. Aunque la evolución fue favorable, el número limitado de casos impide conclusiones definitivas. Se requieren estudios adicionales para establecer estrategias terapéuticas estandarizadas basadas en evidencia en esta entidad.

## P-037 Masa epicárdica hipermetabólica en PET-TC: lbdcg epicárdico diagnosticado por biopsia extracardíaca

Moreno López, E.; Leyva Ferrer, R.N.; Martín Carmona, A.

Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada

### INTRODUCCIÓN:

El linfoma cardíaco primario (LCP) es extremadamente raro, representando 1–2% de los tumores cardíacos primarios y 0,5% de los linfomas extranodales. El linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) constituye aproximadamente el 80% de los casos, afectando preferentemente cavidades derechas y estructuras pericárdicas o epicárdicas. La presentación clínica es inespecífica, incluyendo disnea, dolor torácico, derrame pericárdico y arritmias. El diagnóstico requiere confirmación histopatológica, siendo el PET-TC fundamental para estadificación y selección del sitio de biopsia.

### OBJETIVO:

Presentar un caso de LBDCG con afectación epicárdica primaria diagnosticado mediante biopsia de adenopatía mesentérica, evitando procedimientos cardíacos invasivos de alto riesgo. El inmunofenotipo centro germinal se asocia con mejor pronóstico frente al subtipo no centro germinal, con mayor supervivencia libre de progresión a tres años. Este caso ilustra la utilidad del PET-TC para identificar sitios alternativos de biopsia seguros y que el tratamiento precoz con R-CHOP puede lograr respuesta completa incluso en presentaciones cardíacas agresivas.

### MATERIAL:

Mujer de 75 años con pancitopenia, síndrome constitucional, disnea y dolor torácico opresivo de seis meses. Analíticamente: hemoglobina 9,5 g/dL, leucocitos 2670/ $\mu$ L, plaquetas 138000/ $\mu$ L, LDH 1185 U/L y

2-microglobulina 9,25 mg/L. PET-TC mostró lesión intrapericárdica hipermetabólica (SUVmáx 20,22) de 66×21 mm adyacente a cavidades derechas, adenopatías mesentéricas (SUVmáx 16,6) y lesiones gástricas y hepáticas. Se realizó biopsia mesentérica confirmando LBDCG subtipo centro germinal, BCL2/BCL6/MYC negativos, con derrame pericárdico leve asociado.

### RESULTADOS:

La biopsia de adenopatía mesentérica permitió confirmar LBDCG evitando procedimientos cardíacos invasivos con riesgo de arritmias, taponamiento o embolización tumoral. El PET-TC fue determinante para identificar un sitio accesible y seguro para diagnóstico. El paciente recibió seis ciclos de R-CHOP, alcanzando respuesta metabólica completa. R-CHOP constituye el tratamiento estándar del LBDCG, con tasas de respuesta global superiores al 80% y claro impacto favorable en supervivencia.

### CONCLUSIONES:

El LBDCG epicárdico, aunque infrecuente, puede diagnosticarse mediante biopsia extracardíaca cuando existen lesiones accesibles, evitando procedimientos cardíacos de alto riesgo. En este caso, la disponibilidad de adenopatías mesentéricas permitió confirmación histológica segura. Sin embargo, cuando el único sitio afectado es el corazón, el diagnóstico supone un reto clínico relevante. Son necesarias estrategias diagnósticas menos invasivas y técnicas de imagen más precisas que permitan confirmar la enfermedad sin comprometer la seguridad del paciente.

## P-038 Melflufen-dexametasona en mieloma múltiple triple refractario: descripción de un largo respondedor en práctica clínica del Hospital Regional Universitario de Málaga

Roberto Bernal, A.J.; Galera Pozo, A.J.; Alcalá Peña, M.M.; Navarro Recio, M.I.

Hematología y Hemoterapia Hospital Regional Universitario de Málaga

### INTRODUCCIÓN:

Melflufen es un péptido-fármaco conjugado con melfalan lo que le confiere unas propiedades diferenciadoras frente a los agentes alquilantes clásicos, que ha mostrado actividad en mieloma múltiple triple refractario (TCR), especialmente en subgrupos definidos por ausencia de trasplante autólogo previo o por un tiempo hasta la progresión  $\geq 36$  meses tras el mismo.

### OBJETIVO:

Presentamos un caso de un paciente de 80 años, tratado en 7ª línea, tras progresar a Talquetamab.

### MATERIAL:

El paciente es un largo respondedor tras recibir Melflufen en nuestro servicio, con una respuesta profunda y mantenida durante más de 10 meses, muy superior a las medianas reportadas en HORIZON y OCEAN.

### RESULTADOS:

El tratamiento mostró un perfil de toxicidad manejable sin discontinuación por efectos adversos. Al diagnóstico presentaba un CM de 5,4g/dL, reduciéndose un 79% tras 10 ciclos.

### CONCLUSIONES:

Este caso ilustra que, en pacientes seleccionados y TCR, melflufen ofrece un beneficio clínico significativo y sostenido, apoyando su consideración dentro de estrategias terapéuticas personalizadas en la era de las inmunoterapias.

## P-039 Mieloma oligosecretor y fracaso renal agudo: rescate con diálisis de alto CUT-OFF (HCO) y precisión diagnóstica mediante mapeo genético

Moreno López, E.; García Cabrera, I.M.; Martín Carmona, A.

Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada

### INTRODUCCIÓN:

El mieloma múltiple (MM) oligosecretor es una variante poco prevalente donde la inmunoglobulina monoclonal es indetectable por electroforesis convencional, dificultando el diagnóstico precoz. Esta entidad suele debutar con insuficiencia renal grave debido a la toxicidad de las cadenas ligeras. En este contexto, la estratificación pronóstica es compleja. El **mapeo genético** surge como una herramienta diagnóstica avanzada para identificar alteraciones estructurales complejas y cariotipos inestables que el FISH estándar no logra detectar, permitiendo una caracterización biológica superior.

### OBJETIVO:

Describir el abordaje integral de un MM oligosecretor Lambda con fracaso renal agudo (FRA) severo. El objetivo es destacar la eficacia de la **hemodiálisis con membrana de alto cut-off (HCO)** para la depuración rápida de cadenas ligeras y la recuperación funcional renal. Asimismo, se pretende demostrar el valor del **mapeo genético** en la identificación de alteraciones de alto riesgo, como la ganancia 1q y fenómenos de cromoplexia, esenciales para una correcta estratificación R-ISS.

### MATERIAL:

Varón de 65 años con FRA (Creatinina 9 mg/dL) y bicitopenia. Ante la ausencia de pico monoclonal pero con sospecha de gammapatía, se realizó biopsia renal (nefropatía por cilindros) y aspirado medular (60% células plasmáticas). Se comparó la sensibilidad del FISH con-

vencional frente al **mapeo genético** para la estratificación citogenética. El tratamiento consistió en el esquema **D-VRd** (Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomida y Dexametasona) sinérgico con sesiones de diálisis HCO (*High Cut-Off*) para maximizar la reducción de la proteínotoxicidad tubular.

### RESULTADOS:

Se detectaron **cadena Lambda iniciales de 3853 mg/L**. Tras el tratamiento combinado (D-VRd y diálisis HCO), los niveles descendieron a 441 mg/L, logrando una recuperación renal parcial (Cr 3,41 mg/dL).

Mientras el FISH solo detectó t(11;14) y ganancia 1q21, el **mapeo genético** reveló una arquitectura genómica compleja con múltiples alteraciones estructurales y una **cromoplexia 1;7;17**. Estos hallazgos permitieron

definir un pronóstico de alto riesgo (R-ISS III) que habría sido infraestimado con técnicas de citogenética dirigida habituales.

### CONCLUSIONES:

El MM oligosecretor exige una alta sospecha clínica ante FRA sin proteína detectable. La **diálisis de alto cut-off** es una herramienta de soporte vital que acelera la recuperación renal al reducir la carga de cadenas ligeras. Por su parte, el **mapeo genético** se consolida como una técnica complementaria crucial, capaz de desvelar la complejidad citogenética real y reordenamientos complejos. Su integración facilita una medicina de precisión, optimizando la estratificación del riesgo y la selección terapéutica.

# Funcionamiento del Mapeo Óptico del Genoma (OGM): La Nueva Era de la Citogenética en Hematología

## El Cariotipo es como un Satélite



Ofrece una visión lejana del genoma; detecta si falta un "conbuente" (cromosoma), pero no detalles de una "ciudad" (regiones genéticas).



## El FISH es como un GPS



Es muy sensible para buscar una "dirección exacta" (traslocación específica), pero es ciego ante alteraciones raras o adyacentes no buscadas.



## El OGM es como Google Street View



Proporciona una visión panorámica de ultra-alta resolución de todo el genoma e la vez, detectando variaciones estructurales sin conocimiento previo.

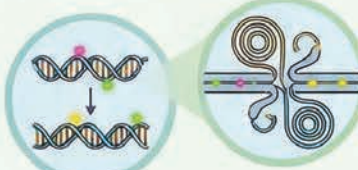
## Proceso Técnico: Del ADN al Diagnóstico



**1. Extracción de ABN UHMW**  
Se obtienen habras de AGN de ultra-alto paso molecular, manteniéndolas finas e intactas, a diferencia de la secuenciación NGS que las fragmenta.



**2. Etiquetado Específico**  
Se alladen marcos fluorescentes en secuencias específicas de 6 pares de bases (aprox. 16 etiquetas por cada 100,000 bases).



**3. Linearización en Nanocanales**  
Las moléculas de ADN se hacen pasar por canales microscópicos que las "estiran" para que queden totalmente lineales.



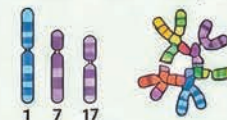
**4. Escaneo de Alta Velocidad**  
Una cámara de alta resolución toma capturas de los patrones de las etiquetas fluorescentes a medida que el ADN fluye.



**5. Alineamiento y Software**  
El software compara el patrón del paciente con un genoma de referencia para detectar inserciones, deleciones, inversiones o traslocaciones.

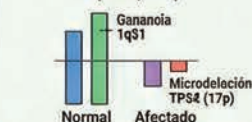
## Capacidades de Detección: Más allá de lo convencional

### Identificación de Cromplexia



Detecta cuando el genome se rempe en múltiples puntos y se reconstruye erróneamente entre varios cromosomas (ej. 1, 7 y 17).

### Variaciones en el Número de Copias (CNV)



Determina con precisión el número exacto de copias en ganancias (como 1q21) o microdeleciones (como el gen TPS3 en 17p).

### Resolución del Cariotipo Complejo



Identifica la "catástrofe genómica" (3 o más alteraciones) en casos donde el FISH solo mostrara una alteración aislada.

## Relevancia Clínica en Mieloma Múltiple

### Estratificación de Riesgo Real



Permite identificar biologías agresivas en pacientes que perscen de riesgo estándar, clasificándolos correctamente como R-ISS III.

### Personalización del Tratamiento



Ayuda a decidir terapias más potentes (cuádruple terapia) o la intensidad del mantenimiento tras un trasplante autólogo.

### Robustez Técnica



El OGM no requiere cultivo celular in vitro, superando la limitación de la baja proliferación de las células plasmáticas en el mieloma.

## P-040 Movilización de progenitores hematopoyéticos autólogos en pacientes pediátricos oncológicos

Chiclana Rodríguez, B. (1); Cabrera Rojas, P. (1); Gran Vargas, I. (2); Padilla Prieto, A.J. (1); Reguera Ortega, J.L. (1); Escamilla Gómez, V. (1); Mingot Castellano, M.E. (1); Pérez Simón, J.A. (1)

(1) Hematología Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

(2) Pediatría Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

La movilización de células progenitoras hematopoyéticas (PH) constituye paso fundamental previo al trasplante autólogo (TPH-A) en Oncología Pediátrica. Diferentes factores clínicos y terapéuticos — diagnóstico, tratamientos previos, infiltración medular o el esquema de movilización empleado — pueden influir en el rendimiento de la obtención CD34+ y en los resultados del injerto. Sin embargo, la experiencia en población pediátrica continúa siendo limitada y heterogénea.

### OBJETIVO:

Describir los resultados de la movilización de PH en pacientes pediátricos oncológicos sometidos a TPH-A en nuestro centro y analizar los factores clínicos y terapéuticos asociados al rendimiento de colecta y al éxito del injerto.

### MATERIAL:

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y unicéntrico, que incluyó pacientes oncológicos pediátricos (0-17 años) candidatos a TPH-A sometidos a movilización de PH en los últimos 10 años (2016-2025). Se realizó análisis bivariante para identificar factores asociados a necesidad de segunda movilización.

### RESULTADOS:

Analizadas 71 movilizaciones en 62 pacientes, siendo neuroblastoma (51,6%) el diagnóstico principal. Características basales en tabla-1; alta exposición previa a alquilantes (100%), platinos (84,1%) y radioterapia (20,6%). La mayoría se encontraba en RP (49,3%) o RC (32,4%) pre-movilización. Predominó la

movilización con G-CSF (63,4%). El uso de plerixafor fue limitado y seguro. El 87,3% alcanzó celularidad solicitada en la primera colecta (tabla-2). La infiltración medular al diagnóstico se asoció significativamente ( $p=0,036$ ) a necesidad de segunda movilización. Se realizaron 63 trasplantes (un doble trasplante), sin fallos de injerto (mediana CD34+ infundidas  $3,88 \times 10^6/\text{kg}$ ). Alcanzada RC en el 87%, observándose recaída del 42,6% (tabla-3).

### CONCLUSIONES:

La movilización de PH en nuestra cohorte pediátrica mostró alta eficacia y seguridad, con

elevada consecución de objetivos de CD34+ y adecuada calidad del injerto. La exposición terapéutica previa no comprometió de forma relevante los resultados. La infiltración medular al diagnóstico emergió como principal factor asociado a necesidad de segunda movilización, sin identificarse asociación con otras variables clínicas o terapéuticas analizadas. La tasa de fallo de movilización fue nula, consolidando la movilización como procedimiento factible y efectivo en este contexto.

Tabla 1. Características basales y clínicas de la cohorte

<b>Características basales*</b>	<b>N=63</b>
<b>Edad</b> (mediana, rango)	4 (1 - 17)
<b>Sexo</b> (n, %)	
Varón	36 (58,1)
Mujer	26 (41,9)
<b>Características antropométricas</b> (mediana, rango)	
Peso (kg)	15 (9,5 - 117)
Talla (cm)	104 (73 - 183)
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	0,63 (0,43 - 2,48)
<b>Canalización de CVC</b> (n, %)	61 (96,8)
<b>Diagnóstico primario</b> (n, %)	
◦ <u>Tumores sólidos extracraneales</u>	
- Neuroblastoma	32 (51,6)
- Retinoblastoma	1 (1,6)
- Sarcoma de Ewing	5 (8,1)
- Tumor de Wilms	2 (3,2)
◦ <u>Tumores SNC</u>	
- Meduloblastoma	5 (8,1)
- Tumor embrionario SNC	3 (4,8)
- Tumor rabdoide	6 (9,7)
◦ <u>Linfomas</u>	
- Linfoma de Hodgkin	6 (9,7)
- Linfoma no Hodgkin	2 (3,2)
<b>Estadio al diagnóstico</b> (n, %)	
Localizado	11 (17,7)
Avanzado	51 (82,3)
<b>Infiltración medular al diagnóstico</b> (n, %)	26 (41,9)
<b>Riesgo de la enfermedad al diagnóstico</b> (n, %)	
Bajo	7 (11,3)
Intermedio	5 (8,1)
Alto	50 (80,6)
<b>Enfermedad refractaria o recaída previa al trasplante</b> (n, %)	29 (46)
<b>Tratamiento previo recibido*</b>	<b>N=63</b>
<b>Líneas de tratamiento previas</b> (n, %)	
1	43 (68,3)
2	15 (23,8)
> 2	5 (7,9)
<b>Tratamiento con quimioterapia previo</b> (n, %)	63 (100)
<b>Exposición a</b> (n, %)	
Platinos	53 (84,1)
Alquilantes	63 (100)
Antraciclinas	28 (44,4)
<b>Tratamiento con radioterapia previo</b> (n, %)	13 (20,6)
<b>Tratamiento con cirugía previa</b> (n, %)	52 (82,5)
<b>Situación de la enfermedad pre-movilización<sup>^</sup></b>	<b>N=71</b>
<b>Estado de la enfermedad</b> (n, %)	
Remisión completa (RC)	23 (32,4)
Remisión parcial (RP)	35 (49,3)
Enfermedad estable (EE)	3 (4,2)
Progresión (EP)	10 (14,1)
<b>Infiltración medular pre-movilización</b> (n, %)	2 (2,8)
<b>Profilaxis antibiótica</b> (n, %)	67 (94,4)
<b>Profilaxis antifúngica</b> (n, %)	0 (0)
<b>Infección reciente</b> (<30 días pre-movilización) (n, %)	35 (49,3)

\* Variables analizadas sobre nº total de trasplantes.

<sup>^</sup> Variables analizadas sobre nº total de movilizaciones.

Tabla 2. Características de la movilización y resultados de colecta.

		<b>Total</b>
<b>Características de la movilización<sup>^</sup></b>		
<b>Esquema empleado (n, %)</b>		71
- G-CSF	45 (63,4)	
- G-CSF + quimioterapia	12 (16,9)	
- G-CSF + plerixafor	9 (12,7)	
- G-CSF + quimioterapia + plerixafor	5 (7)	
<b>G-CSF</b>		71
- Dosis (mcg/kg/día) (mediana, rango)	12 (10 - 18,4)	
- Días recibidos (mediana, rango)	6 (4 - 28)	
- Efectos adversos (n, %)	0 (0)	
<b>Plerixafor</b>		13
- Dosis (mcg/kg/día) (mediana, rango)	0,24 (0,24 - 0,24)	
- Días recibidos (mediana, rango)	1 (1 - 3)	
- Efectos adversos (n, %)	1 (1,4)	
- Efectos adversos graves (n, %)	0 (0)	
<b>Quimioterapia movilizadora (n, %)</b>		17
- Ciclofosfamida	17 (100)	
- Otros	0 (0)	
<b>Datos y rendimiento de la colecta</b>		
<b>CD34 circulante primer día de aféresis (cel/uL) (mediana, rango)<sup>^</sup></b>	33 (6,3 - 316)	71
<b>Nº colectas realizadas (mediana, rango)<sup>^</sup></b>	1 (1 - 2)	71
<b>Nº aféresis realizadas (mediana, rango)<sup>^</sup></b>	1 (1 - 2)	71
<b>Datos de colecta<sup>^</sup></b>		71
- Volumen total (mL) (mediana, rango)	157 (90 - 490)	
- Volumen DMSO (mL) (mediana, rango)	12,7 (6,75 - 38,25)	
- CNT (x10e8/kg) (mediana, rango)	5,36 (1 - 20,70)	
- CD34+ (x10e6/kg) (mediana, rango)	3,87 (0,64 - 14)	
<b>Objetivo de celularidad alcanzado en la primera aféresis (n, %)*</b>		63
- Sí	55 (87,3)	
- No	8 (12,7)	
<b>Motivos segunda movilización (n, %)</b>		7
- No alcanzado objetivo celularidad	6 (85,7)	
- Producto con EMR+	1 (14,3)	

\* Variables analizadas sobre nº total de trasplantes.

<sup>^</sup> Variables analizadas sobre nº total de movilizaciones.

Tabla 3. Características del trasplante y seguimiento

Datos del trasplante autólogo*		Total
<b>Situación vital previa al TPH (n, %)</b>		63
- Vivos al trasplante	54 (85,7)	
- Éxitus antes del trasplante	8 (12,7)	
- Pendiente de trasplante	1 (1,6)	
<b>Tiempo desde aféresis hasta infusión (días) (mediana, rango)</b>	62,50 (19 - 694)	54
<b>Régimen de acondicionamiento (n, %)</b>		54
- Melfalán	2 (3,7)	
- BEAM (carmustina + etopósido + citarabina + melfalán)	8 (14,8)	
- TECA (carboplatino + tiotepa + etopósido)	4 (7,4)	
- Tiotepa + etopósido	1 (1,9)	
- Carboplatino + tiotepa	5 (9,3)	
- Busulfán + melfalán	32 (59,3)	
- Otros	2 (3,7)	
<b>CD34+ infundidas (x10e6/kg) (mediana, rango)</b>	3,88 (2 - 13,40)	54
<b>Días de infusión (mediana, rango)</b>	1 (1 - 2)	54
<b>Reacción a infusión (n, %)</b>		54
- No	49 (92,5)	
- Reacción de tipo abdominal	4 (7,5)	
<b>Tiempo desde infusión hasta injerto neutrofílico (mediana, rango)</b>	14 (9 - 22)	54
<b>Tiempo desde infusión hasta injerto plaquetario (mediana, rango)</b>	18 (12 - 59)	54
<b>Fallo de injerto (n, %)</b>	0 (0)	54
<b>Complicaciones relacionadas con el ingreso (n, %)</b>		54
- Neutropenia febril	51 (94,4)	
- Mucositis grado III-IV	22 (40,7)	
- Necesidad de NPT	36 (66,7)	
- Hemorragia	2 (3,7)	
- Enfermedad venooclusiva	3 (5,6)	
- Ingreso en UCI	2 (3,7)	
<b>Seguimiento</b>		54
◦ <b>Estado de la enfermedad en 1ª reevaluación post-trasplante (n, %)</b>		
- RC	47 (87)	
- RP	2 (3,7)	
- EE	0 (0)	
- Progresión	5 (9,3)	
◦ <b>Recaída post-trasplante</b>		
- Sí (n, %)	23 (42,6)	
- Tiempo desde trasplante hasta recaída (meses) (mediana, rango)	8 (0 - 43)	
◦ <b>Estatus en el último seguimiento (n, %)</b>		
- Vivo	38 (70,4)	
- Exitus	16 (29,6)	

## P-041 Neoplasia neuroendocrina como segundo tumor en paciente con linfoma de Hodgkin: ¿consecuencia o concomitancia?

Gilbert Gutiérrez, P. (1); Delgado Hidalgo, F. (1); Sosa Moreno, F.M. (2); Fernández Valle, M.D.C. (1)

(1) Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz

(2) Anatomía Patológica. Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz

### INTRODUCCIÓN:

El linfoma de Hodgkin (LH) es un síndrome linfoproliferativo frecuente en adultos jóvenes. Existe un incremento del riesgo relativo de segundas neoplasias entre 5-10 años tras tratamiento radioterápico con o sin quimioterapia significativamente mayor en estos pacientes que en la población general, persistiendo durante al menos 40 años. Los tumores sólidos, sobre todo de mama, pulmón y tiroides, son las segundas neoplasias más frecuentemente asociadas. Entre las no sólidas destaca el linfoma no Hodgkin, leucemias y mielodisplasia.

### OBJETIVO:

Estudio, seguimiento y revisión del desarrollo de un tumor/carcinoma neuroendocrino como segunda neoplasia en una paciente con LH en remisión.

### MATERIAL:

Mujer de 48 años diagnosticada de **LH clásico IV-B con infiltración ósea y pulmonar** en 04/2023. Recibió tratamiento con **ABVD** (6 ciclos) obteniendo remisión completa.

En 01/2025 se realiza PET por astenia y prurito, apareciendo **adenopatía hipermetabólica mediastínica izquierda**. Se decide radioterapia de ésta por inaccesibilidad de biopsia.

PET con persistencia de captación adenopática (menor tamaño) y óseas. En **biopsia de médula ósea (BMO)** escaso número de células compatibles con tumor/carcinoma neuroendocrino de probable origen **pulmonar**.

Para confirmar el diagnóstico se realiza **Gammagrafía receptores Somatostatina, SPECT-TAC- somatostatina, cromogranina-A y BMO**

### RESULTADOS:

**Hemograma:** sin citopenias. Beta-2-microglobulina 2,89mg/L, Cromogranina A 72,3ng/mL.

**SPETH-TAC y Gammagrafía de receptores de somatostatina:** No se visualizan focos hipercaptantes patológicos.

**RMN cadera:** múltiples imágenes de reemplazamiento de la médula ósea normal, hipointensa en T1 en ambas palas ilíacas, ambas cabezas femorales, cuello femoral derecho, sacro, acetábulo izquierdo, ramas ilio e isquiopúbicas.

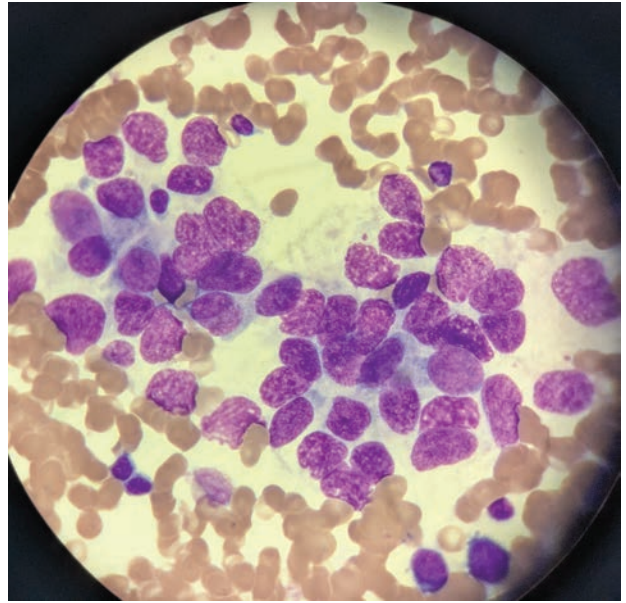
**BMO:** médula normocelular con muy bajo recuento de células de características morfológicas e inmunohistoquímicas compatibles con neoplasia neuroendocrina.

### CONCLUSIONES:

Los pacientes curados de LH presentan **mayor riesgo de desarrollo de segundas neoplasias**, sobre todo sólidas, constituyendo una causa relevante de morbilidad tardía.

El **seguimiento clínico a largo plazo** es esencial para la detección precoz de segundas neoplasias, lo que permite un diagnóstico en fases iniciales y mejora el pronóstico.

El abordaje debe realizarse **de forma multidisciplinar**, considerando los tratamientos previos y características del paciente, con el fin de optimizar los resultados terapéuticos y la calidad de vida.



## P-042 Neurotoxicidad asociada a metotrexato en pacientes pediátricas con neoplasias hematológicas de alto riesgo

Domínguez Caballero, C. (1); Cabrera Rojas, P. (2); Pérez De Soto, M.C. (2); Pérez Hurtado De Mendoza, J.M. (2); Molinos Quintana (3)

(1) Hematología Hospital Universitario Virgen de Valme de Sevilla

(2) Hematología Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

(3) Pediatría Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

La neurotoxicidad asociada a metotrexato representa una complicación significativa en el tratamiento de neoplasias hematológicas. Se manifiesta típicamente con síntomas tipo accidente cerebrovascular, convulsiones, encefalopatía y alteraciones del habla. Aunque la mayoría de casos son transitorios y autolimitados, en ocasiones los pacientes presentan déficits neurológicos persistentes, precisando omisión del metotrexato y modificaciones del tratamiento conllevando mayor riesgo de recaída. La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos, factores de riesgo y estrategias terapéuticas es fundamental para optimizar los resultados en esta población.

### OBJETIVO:

Analizar la presentación clínica, los factores relacionados con la exposición a metotrexato y la respuesta al tratamiento agudo así como estrategias de tratamiento individualizadas en dos casos de mielotoxicidad grave por metotrexato en pacientes pediátricas con leucemias linfoblásticas de alto riesgo.

### MATERIAL:

Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo de dos casos de mielotoxicidad por metotrexato en nuestro centro. Las variables analizadas se encuentran recogidas en la *Tabla-1*.

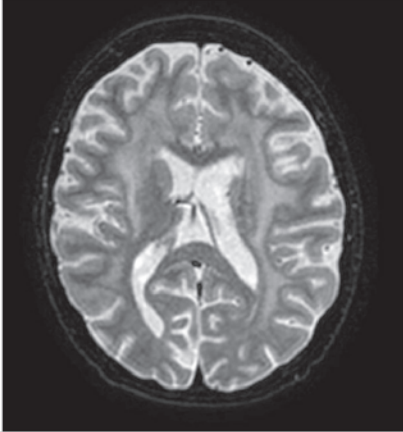
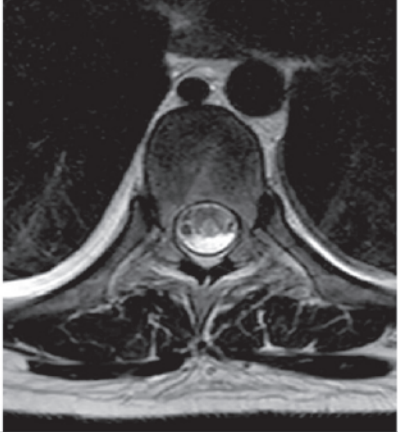
### RESULTADOS:

Se describen las características de dos adolescentes con linfoma linfoblástico y leucemia linfoblástica respectivamente, que desarrollaron neurotoxicidad secundaria a metotrexato intratecal, manifestada como mielopatía grave progresiva con secuelas irreversibles. La primera paciente presentó dos recaídas con participación de sistema nervioso central (SNC3) y actualmente permanece en remisión a 2 años post CAR-T. La segunda continúa en tratamiento de primera línea, añadiendo dos ciclos extra de blinatumomab, y mantenimiento con mercaptopurina sin metotrexato con pulsos mensuales de vincristina y dexametasona. Evolución y manejo descritos en Figuras 1-2.

### CONCLUSIONES:

1. La neurotoxicidad por metotrexato constituye una complicación infrecuente pero en ocasiones asociada a mielopatía grave con secuelas irreversibles. Datos de necrosis medular en resonancia se asocia a peor pronóstico y el tratamiento en fases agudas muestra una eficacia limitada.
2. La suspensión de metotrexato representa un factor limitante para el ajuste terapéutico, especialmente en casos con infiltración previa del SNC.

Tabla 1. Datos clínicos de las pacientes

	Paciente nº1	Paciente nº2
Edad al diagnóstico	11 años (2020)	14 años (2025)
Sexo	Femenino	Femenino
Diagnóstico	Linfoma linfoblástico estadio IV	Leucemia linfoblástica aguda B común hipodiploide IKAROpplus estadio III
Afectación SNC	SNC 3	SNC 1
Protocolo inicial	LBL-2018 alto riesgo	SEHOP-PETHEMA 2013 alto riesgo
MTX AD recibidos	0	2
MTX IT recibidos	10	10
Momento de aparición de la clínica neurológica	10 días tras la última TIT (al finalizar fase de inducción Ib)	33 días tras la última TIT (al finalizar fase RI-1)
Clínica neurológica	Mielopatía severa Vejiga e intestino neurógenos Parálisis espástica	Mielopatía severa Vejiga e intestino neurógenos Parálisis espástica
RMN	Alteración de la señal simétrica de la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales y del cordón medular posterior torácico 	Alteración de la señal simétrica de la sustancia blanca del cordón medular posterior y lateral torácico (T1 - T12); sin hallazgos intracraneales 
Electromiograma	Afectación del sistema nervioso periférico con baja amplitud de respuestas motoras y sensitivas en MMII de predominio izquierdo	Afectación medular y polirradicular en probable relación con efecto adverso de tratamiento intratecal
Estudio genético metabolismo de purinas	Normal	Normal
Manejo neurotoxicidad en la fase aguda	Folinato 20mg/6h Cianocobalamina 1000mcg/24h Dextrometorfano 40mg/12h	Folinato 20mg/6h Cianocobalamina 1000mcg/24h Dextrometorfano 40mg/12h Metionina 5g/24h Adenosilmetionina 400mg/24h
Recaída	Sí	No
Situación actual	3ª remisión completa	1ª remisión completa

**Diagnóstico**

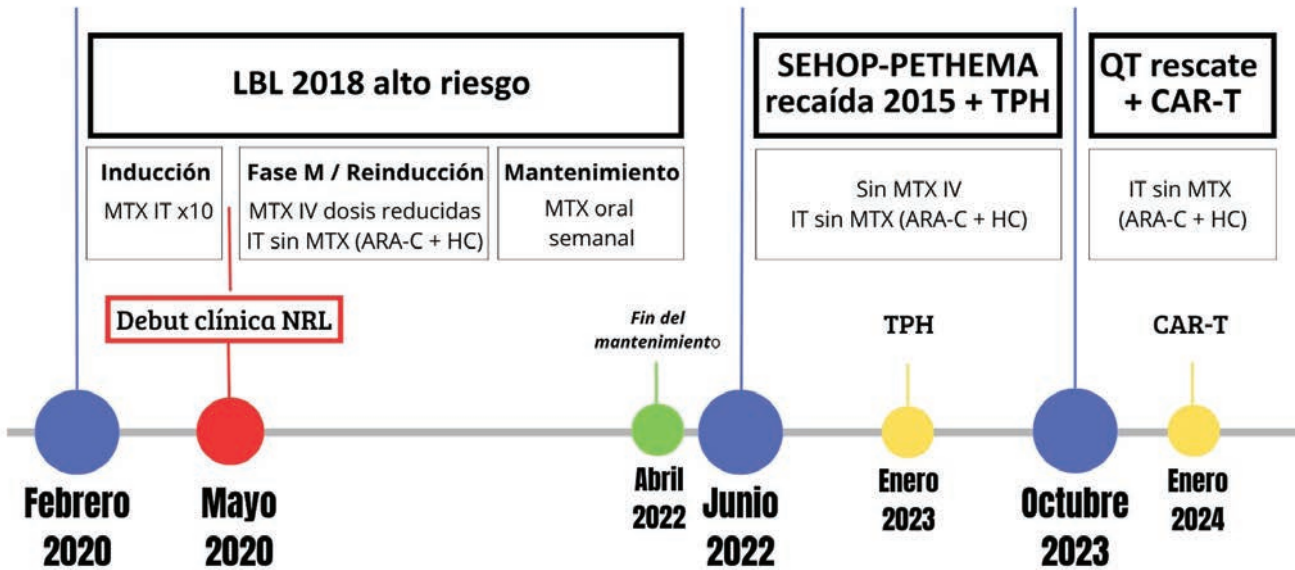
LBL (SNC 3)

**1ª recaída**

LLA

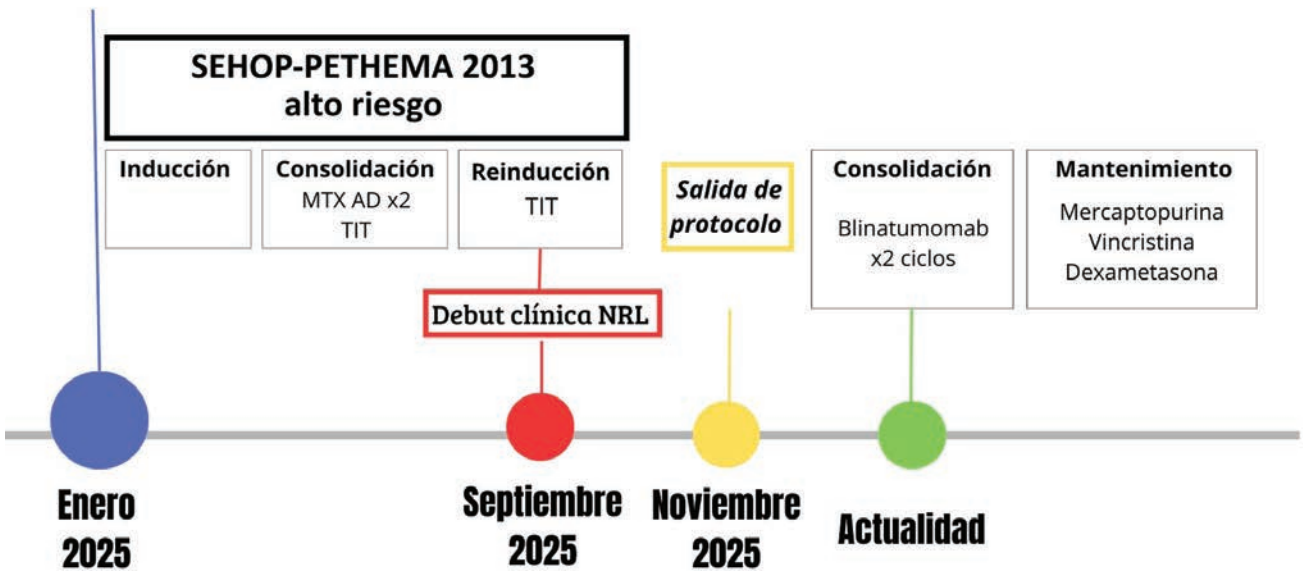
**2ª recaída**

LLA (MO y SNC)



**Diagnóstico**

LLA



## P-043 Pembrolizumab-GVD como tratamiento de tercera línea en linfoma de Hodgkin clásico R/R: experiencia en vida real

Gil Barroso, C.; Vázquez Díaz, S.; De Las Nieves Egea, A.F.

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez de Huelva

### INTRODUCCIÓN:

El linfoma de Hodgkin (LH) clásico presenta altas tasas de curación en primera línea. Sin embargo, una proporción limitada (10-25%)<sup>1</sup> de pacientes desarrolla enfermedad refractaria o recaídas tempranas. En este contexto, los inhibidores de checkpoint inmunológico, como Pembrolizumab en monoterapia o combinado con quimioterapia, han demostrado ser una alternativa terapéutica eficaz. No obstante, la mayoría de la evidencia procede de pacientes tratados en segunda línea (2L), siendo la experiencia en vida real en tercera línea (3L) limitada.

### OBJETIVO:

Describir la eficacia y seguridad del tratamiento con Pembrolizumab combinado con Gemcitabina, Vinorelbina y Doxorubicina liposomal (Pembro-GVD) en pacientes con LH clásicos tratados en 3L o posterior en nuestro centro entre 2022-2025. La seguridad se analizará según los eventos adversos (EAs) y la eficacia según las respuestas completas (RC) y respuestas parciales (RP), así como la respuesta global (RG). La respuesta se evaluará mediante PET-TC interim tras 2 ciclos (2C) y final tras 4 ciclos (4C).

### MATERIAL:

Estudio retrospectivo de 6 pacientes cuyas variables clínicas al diagnóstico y las líneas de tratamiento previas quedan recogidas en la Tabla 1.

El 83,3% (5) habían recibido 2L previas (ABVD + Brentuximab-ESHAP) vs el 16,7% (1) que recibió 7L, incluyendo pembrolizumab en monoterapia y radioterapia, en su país de origen. El 50% (3) fueron refractarios al tratamiento previo y el 50% (3) recayeron; la mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de Pembro-GVD fue de 14 meses.

### RESULTADOS:

El 83,3%(5) completó 4C de Pembro-GVD y un paciente (16,7%) recibió 1C por pérdida de seguimiento. El 66,7%(4) presentó EAs grado 1-2 sin requerir interrupción. Todos precisaron G-CSF por neutropenia.

Tras 26 meses de seguimiento, la mediana de SLP es 6 meses. Las respuestas se muestran en la tabla 2. De los pacientes con RP/RC tras 4C: el 25%(1) recibió TASPE, el 50%(2) están aceptados para alotrasplante y el 25%(1) mantiene RC sin opción a trasplante. La SG es 100%.

### CONCLUSIONES:

En nuestra experiencia, el tratamiento en 3L con Pembro-GVD ha demostrado una elevada tasa de respuesta y un perfil de seguridad aceptable en pacientes jóvenes con LH altamente pretratado, destacando especialmente la utilidad de este esquema como terapia puente a trasplante de progenitores hematopoyéticos. No obstante, debido al reducido tamaño muestral y la heterogeneidad clínica de nuestra muestra, se requieren estudios prospectivos con mayor número de pacientes y seguimiento más prolongado.

Tabla 1. Características iniciales de los pacientes.

Características	nº (%)
SEXO	
- Hombre	3 (50)
- Mujer	3 (50)
EDAD MEDIA (RANGO)	26 (20-60)
ECOG	
- 0	3 (50)
- 1	3 (50)
- > ó = 2	0 (0)
SINTOMAS B	
- SI	5 (83,3)
- NO	1 (16,7)
SUBTIPO LINFOMA HODGKIN CLÁSICO	
- Esclerosis nodular	4 (66,7)
- Celularidad mixta	2 (33,3)
ESTADIO DIAGNOSTICO	
- I-II	1 (16,7)
- III-IV	5 (83,3)
LINEAS PREVIAS	
- 1	0 (0)
- 2	5 (83,3)
- > 2	1 (16,7)
ESCALADA BEACOPP	
- SI	3 (50)
- NO	3 (50)
TRASPLANTE AUTÓLOGO PREVIO	
- SI	2 (33,3)
- NO	4 (66,7)
RADIOTERAPIA PREVIA	
- SI	1 (16,7)
- NO	5 (83,3)
MOTIVO INICIO PEMBRO-GVD	
- REFRACTARIEDAD	3 (50)
- RECAÍDA	3 (50)

Tabla 2. Eficacia de Pembro-GVD en 3ª línea: PET-TC interim y PET-TC final.

Características	Pembro-GVD x2 (n=6)	Pembro-GVD x4 (n=5)	Pembro-GVD en general (n = 6)
RG % (IC 95%)	100 (54,1-100)	80 (28,4-99,5)	83,3 (35,9-99,6)
RC % (IC 95%)	16,7 (0,4-64,1)	40 (5,3-85,3)	33,33 (4,3-77,7)
RP % (IC 95%)	83,3 (35,9-99,6)	40 (5,3-85,3)	50 (11,8-88,2)
Mejor respuesta, Nº (%)			
- RC	1 (16,7)	2 (40)	2 (33,3)
- RP	5 (83,3)	2 (40)	3 (50)

## P-044 Perfil Inmunofenotípico y Comutaciones Genéticas en la Leucemia Aguda con Mutación en NPM1

López Pulido, I.; Ordóñez Vahí, S.; López Pulido, B.; Hermosín Ramos, L.; Rodríguez Gutiérrez, J.F.; Garzón López, S.

Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

### INTRODUCCIÓN:

Una de las alteraciones genéticas más frecuentemente presentada en la leucemia mieloide aguda (LMA) es la mutación del gen NPM1, presente en aproximadamente un tercio de los casos de LMA, y que define una entidad molecular específica reconocida por la OMS. Estas mutaciones, localizadas mayoritariamente en el exón 12, inducen una relocalización anómala de la proteína al citoplasma, alterando funciones esenciales como la regulación del ciclo celular, la reparación del ADN y la transcripción génica, lo que contribuye a la leucemogénesis. Aunque esta variante se asocia generalmente con un pronóstico favorable, factores como las mutaciones concomitantes y el perfil citogenético influyen significativamente en la evolución clínica. Asimismo, el análisis inmunofenotípico por citometría de flujo permite identificar patrones característicos y es fundamental para el seguimiento de la enfermedad mínima residual. La mutación en *NPM1* a menudo está asociada con un perfil inmunofenotípico particular similar a las leucemias agudas promielocíticas (LPA) y lo denominan patrón inmunofenotípico "LPA like" caracterizado por presentar intensa positividad para el marcador CD33 y negatividad para CD34 y HLA-DR. La integración de datos moleculares y fenotípicos resulta esencial para una estratificación pronóstica precisa y para el desarrollo de estrategias terapéuticas personalizadas.

### OBJETIVO:

Analizar patrones inmunofenotípicos específicos detectables por citometría de flujo que puedan relacionarse con mutaciones conocidas asociadas a la LMA NPM1 mutada. Analizar supervivencia global y por subgrupos en función del patrón inmunofenotípico y el patrón comutacional.

### MATERIAL:

Estudio observacional retrospectivo y unicéntrico

### RESULTADOS:

Nuestra muestra estuvo compuesta 32 pacientes, 17 de ellos son mujeres (53%) y 15 son hombres (47%), siendo la ratio mujer/hombre de 1,13. La mutación de NPM1 fue en la mayor parte de los casos del tipo A (65%). El patrón comutacional *NPM1 + DNMT3A + FLT3-ITD* se presentó en su mayoría en pacientes con un patrón inmunofenotípico diferente a "LPA-like" con expresión aberrante (66,7%). Por el contrario, los casos con una sola mutación adicional a NPM1 no se distribuyeron en dicho grupo. El patrón comutacional *NPM1 + DNMT3A + FLT3-ITD* se asoció a una **supervivencia global inferior**. En contraste, la presencia de la mutación *IDH1* se relacionó con **una supervivencia significativamente más prolongada**. La tasa de mortalidad fue del 50% y en un 93% de los casos la muerte se produjo con enfermedad activa

### CONCLUSIONES:

A pesar de la existencia de un inmunofenotipo clásico ("LPA-like"), una proporción relevante de pacientes presentó **patrones inmunofenotípicos atípicos y/o expresión aberrante de marcadores de linaje linfoide**, lo cual sugiere una mayor heterogeneidad biológica de la esperada en esta entidad. La mediana de supervivencia fue de 34 meses, destacando que, a pesar del pronóstico favorable asociado a la mutación NPM1, existe una importante heterogeneidad clínica, influenciada por diversos factores: clínicos, genéticos, moleculares e inmunes.

VARIABLES CUANTITATIVAS	Media	Valor mínimo	Valor máximo
Edad	62,78	15	88
Leucocitos al diagnóstico (x3/microl)	32	0,84	258
Blastos al diagnóstico en aspirado medular (%)	28	18	100
VAF (%)	31,5	7	47,6

Figura 1. Características basales de los 32 pacientes al diagnóstico.

COMUTACIONES DETECTADAS	Frecuencia	Porcentaje
FLT3-ITD	9	28%
FLT3-TKD	2	6%
DNMT3A	13	40%
IDH 1	4	12%
IDH 2	5	16%
TET2	6	18%
P53	0	0%
KRAS	3	9%
NRAS	2	6%
CEBPA	3	9%
JAK2	2	6%
PTPN11	5	18%
ASXL1	2	6%
SFS3B	3	3%
SF3B1	2	6%
WT1	2	6%
EZH2	1	3%
RAD21	1	3%
BCOR	1	3%

Figura 2. Mutaciones adicionales asociadas a NPM1 detectadas en nuestra muestra

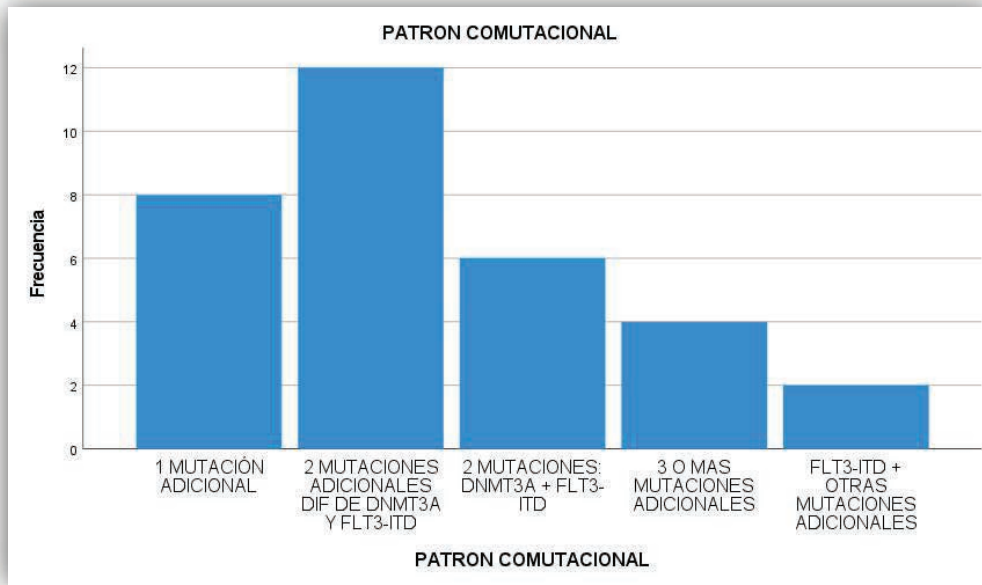


Figura 3. Distribución de patrones comutacionales de NPM1 en nuestra muestra

		Patrón inmunofenotípico				
		“LPA like”	“LPA like” con marcador aberrante	No “LPA like”	No “LPA like” con marcador aberrante	Total
<b>Patrón comutacional</b>	1 mutación	3	2	3	0	8
	2 mutaciones: diferentes de FLT3-ITD + DNMT3A	3	2	4	3	12
	2 mutaciones: FLT3-ITD + DNMT3A	1	0	1	4	6
	3 o más mutacionales adicionales	1	0	1	2	4
	FLT3 + otras	1	0	1	0	2
	<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>32</b>

Figura 4. Tabla cruzada entre el patrón comutacional y el patrón inmunofenotípico

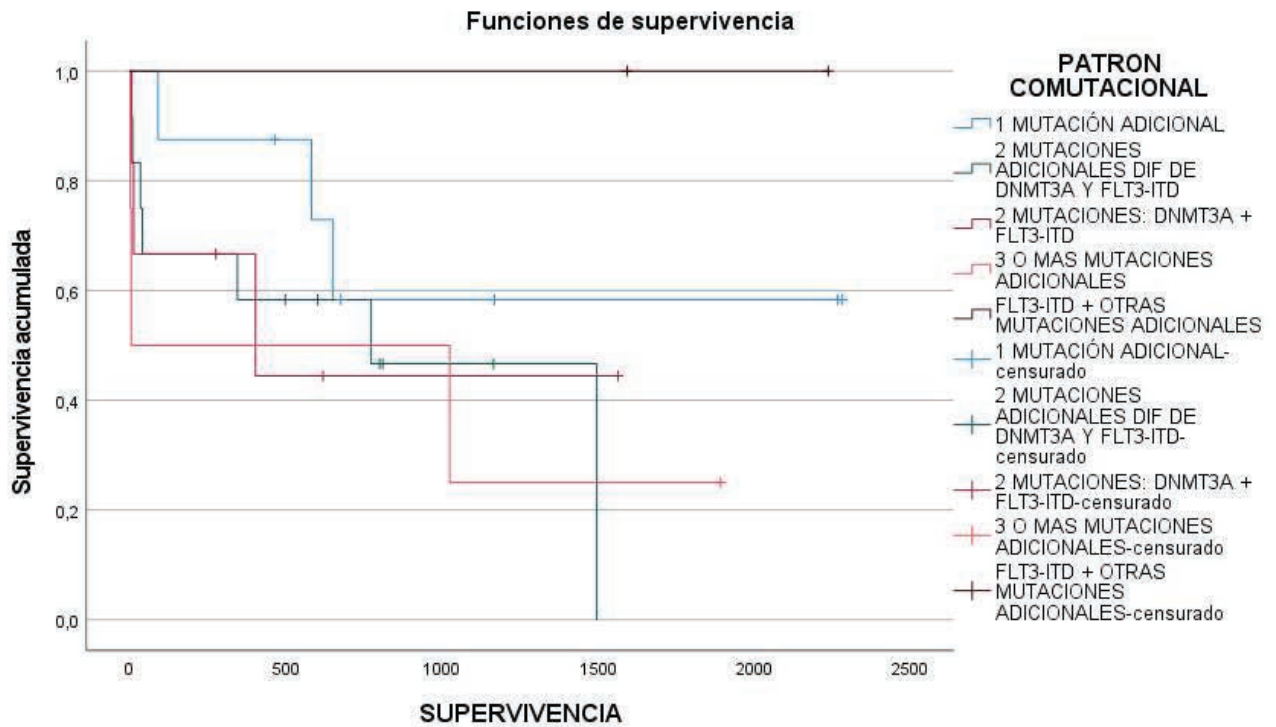


Figura 5. Curvas de supervivencia según el patrón comutacional

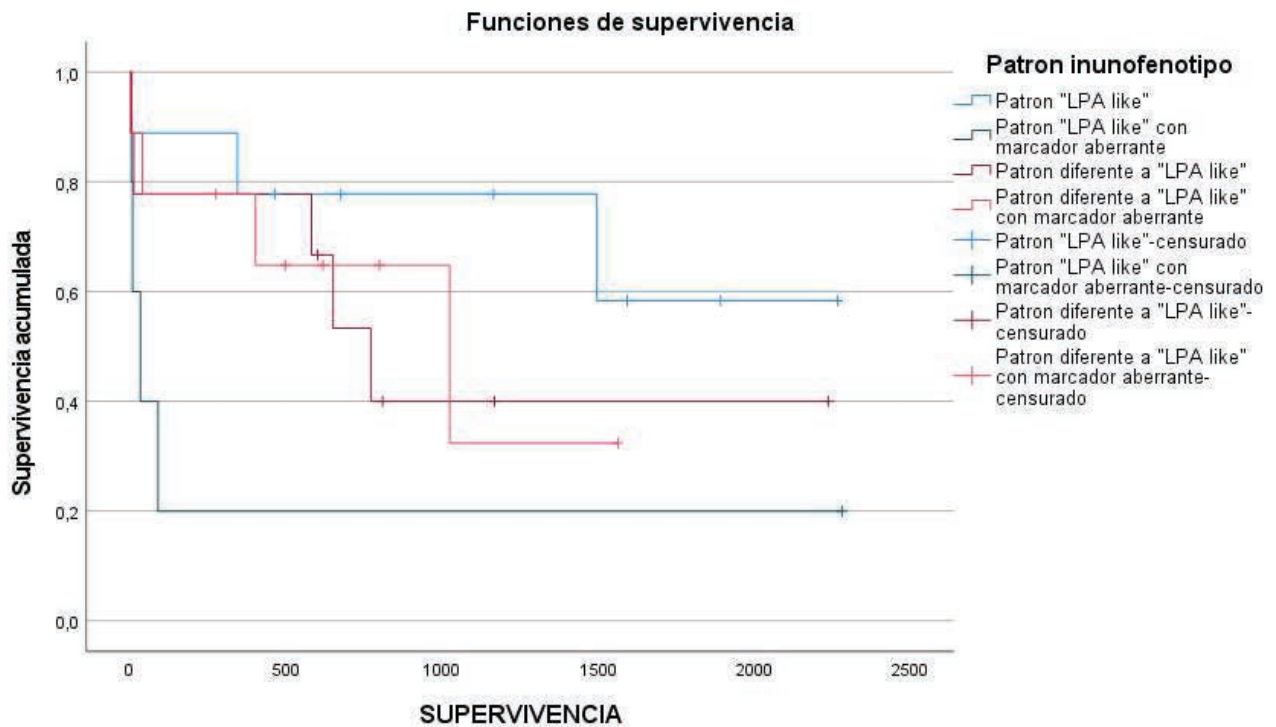


Figura 6. Curvas de supervivencia según el patrón inmunofenotípico

## P-045 Perfil microbiológico y factores asociados a resistencia a quinolonas en hemocultivos positivos de pacientes hematológicos en nuestro centro (Hospital Universitario Jerez de la Frontera)

Hidalgo Cáceres, M. (1); Lobato Cano, R. (2); Ruz Velázquez, M.R. (1); Verdugo Cabeza De Vaca, M.V. (1)

(1) Hematología Hospital Universitario Jerez de La Frontera

(2) Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Jerez de La Frontera

### INTRODUCCIÓN:

La aparición de bacteriemias supone una complicación frecuente entre la población afecta de patología hematológica, especialmente en situación de neutropenia y receptores de trasplante hematopoyético, llegando a ser mortal en ciertos casos. En la práctica habitual, el uso extendido de profilaxis antibiótica, particularmente con quinolonas, podría influir en la epidemiología microbiológica local y podría favorecer la selección de microorganismos resistentes.

### OBJETIVO:

Describir la etiología microbiológica de los hemocultivos positivos en pacientes hematológicos y analizar los factores asociados a la resistencia a quinolonas.

### MATERIAL:

Estudio observacional retrospectivo de hemocultivos positivos en pacientes hematológicos atendidos durante los años 2024–2025 (n=124)(n inicial=241). Se excluyeron aquellos aislamientos en los que se especificaba colonización previa. Se recogieron variables clínicas y microbiológicas incluyendo neutropenia, profilaxis previa con quinolonas, colonización rectal previa documentada y mecanismos de resistencia bacteriana. Se realizó un análisis descriptivo seguido de

un análisis multivariante mediante regresión logística para identificar factores asociados a la resistencia con quinolonas.

### RESULTADOS:

De los 241 aislamientos de hemocultivos se incluyeron 124 correspondientes a 91 pacientes. El 69,4% presentaba neutropenia y el 56,5% recibía profilaxis con quinolonas, mientras que el 31,8% tenía colonización rectal previa. Entre los microorganismos más frecuentes: *S.epidermidis*. La resistencia global a quinolonas fue del 39,5%, especialmente elevada en *S.epidermidis* (82,6%) y *E.coli* (73,7%). En el análisis univariante se asoció con profilaxis, colonización y neutropenia; sin embargo, solo la profilaxis permaneció como factor independiente en el modelo multivariante (OR ajustada 4,63).

### CONCLUSIONES:

En pacientes hematológicos, la resistencia a quinolonas en hemocultivos positivos es elevada, especialmente en un contexto de neutropenia y ante el uso frecuente de profilaxis antibiótica. La presencia de una asociación de forma independiente entre profilaxis con quinolonas y una probabilidad incrementada de resistencia, subraya la necesidad de una vigilancia microbiológica continua así como una reevaluación periódica de las estrategias profilácticas y de terapia empírica en las unidades de Hematología.

Variable	OR	IC95%	p
Profilaxis con quinolonas	3,92	1,77 – 8,69	<0,001
Colonización rectal	3,60	1,22 – 10,63	0,021
Neutropenia	2,80	1,19 – 6,62	0,019

*Análisis univariante.*

Variable	OR ajustada	IC95%	p
Profilaxis con quinolonas	4,63	1,16 – 18,44	0,030
Colonización rectal	2,46	0,76 – 7,98	0,13
Neutropenia	1,96	0,46 – 8,35	0,36

*Análisis multivariante ajustado según profilaxis con quinolonas, colonización previa y neutropenia*

## P-046 Progresión precoz de LBDCG clonalmente no relacionado en paciente con LLC: del diagnóstico molecular a la terapia T-CAR

Calero Delgado, I.; De La Torre Corona, L.; Domínguez Velasco, N. (1); Manzanares Pérez, M.; Rodríguez Fernández, A.

UGC Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

La coexistencia de LLC y LBDCG plantea un reto diagnóstico, especialmente ante la sospecha de síndrome de Richter. La demostración de independencia clonal permite diferenciar transformación de LLC frente a LBDCG de novo, con implicaciones pronósticas y terapéuticas. La progresión precoz o refractariedad en LBDCG de alto riesgo se asocia a mal pronóstico, siendo la CAR-T una opción de rescate en pacientes seleccionados.

### OBJETIVO:

Describir un caso de LBDCG clonalmente independiente en paciente con LLC, resaltar el valor del estudio de clonalidad en el diagnóstico diferencial con síndrome de Richter y exponer la indicación de CAR-T en el contexto de progresión precoz.

### MATERIAL:

Mujer de 74 años con LLC Binet A (2023), HTA, asma y valvulopatía aórtica. En marzo de 2025 ingresa por derrame pleural derecho con B-síntomas. El PET-TC mostró afectación ganglionar supra e infra-diafragmática, masa bulky mesentérica y afectación ósea difusa. La citometría del derrame evidenció LLC con citología negativa. La biopsia axilar confirmó LBDCG estadio IV-B (IPI 5, R-IPI 5, CNS-IPI 5), sin afectación del SNC.

### RESULTADOS:

Inicia R-miniCHOP x8 con profilaxis SNC TITx6, con mejoría. El PET intermedio mostró respuesta supradiafragmática completa con persistencia ósea (Deauville4). El PET final evidenció reactivación metabólica mesentérica y focos óseos persistentes. El estudio de MO y BAG mesentérica mostraron infiltración por LLC sin transformación. El PET control confirmó progresión (Deauville5), objetivándose LBDCG refractario por BAG ósea. Estudio molecular demostró biclonalidad IGHV, confirmando independencia clonal. Se presenta para CAR-T:puente rituximab-pola-tuzumab e infusión de axicabtagén-ciloleucl prevista (16/02/2026). PET-TC de reevaluación pendiente.

### CONCLUSIONES:

Demostración de independencia clonal fue determinante para descartar síndrome de Richter y orientar el manejo como LBDCG de novo en una paciente con LLC. La progresión precoz tras R-miniCHOP (<12 meses) en un LBDCG de alto riesgo justificó una estrategia de rescate. Se incluyó dentro de la indicación de axicabtagén-ciloleucl para LBDCG recidivante/refractario tras fracaso de inmunoterapia, por lo que la CAR-T se planteó como opción terapéutica estándar en paciente seleccionada, pese a coexistencia de doble neoplasia B clonalmente independiente.

## P-047 Resultados en vida real de ibrutinib-venetoclax en primera línea en leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico de células pequeñas: experiencia en nuestro centro

Aguirre Lora, A.; Ceballos Valdivieso, K.S.; Fernández De La Mata, M.  
*Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba*

### INTRODUCCIÓN:

Las terapias dirigidas han transformado el manejo de la leucemia linfática crónica (LLC) y del linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP), permitiendo respuestas profundas con esquemas de duración finita. La combinación de ibrutinib y venetoclax (I+V) ha demostrado elevada eficacia, aunque la evidencia en vida real es limitada.

### OBJETIVO:

Describir la eficacia y seguridad de I+V en pacientes con LLC/LLP tratados en 1ª línea (1ªL) en práctica clínica real.

### MATERIAL:

Estudio observacional retrospectivo unicéntrico de pacientes con LLC/LLP tratados en 1ªL con I+V. Se recogieron características clínicas, biológicas y cardiovasculares basales, respuesta al tratamiento, eventos adversos y evolución.

### RESULTADOS:

Las características basales, genético-moleculares y cardiovasculares se resumen en la Tabla 1. El riesgo inicial de SLT fue alto(76%) e inter-

medio(24%), reduciéndose antes de venetoclax (n=18) a alto(28%), intermedio(33%) y bajo(39%). Con mediana de seguimiento de 7,8 meses, el 38% finalizó tratamiento.

Las respuestas a 15 y 24 meses se muestran en Figura 1; los eventos adversos en Figura 2.

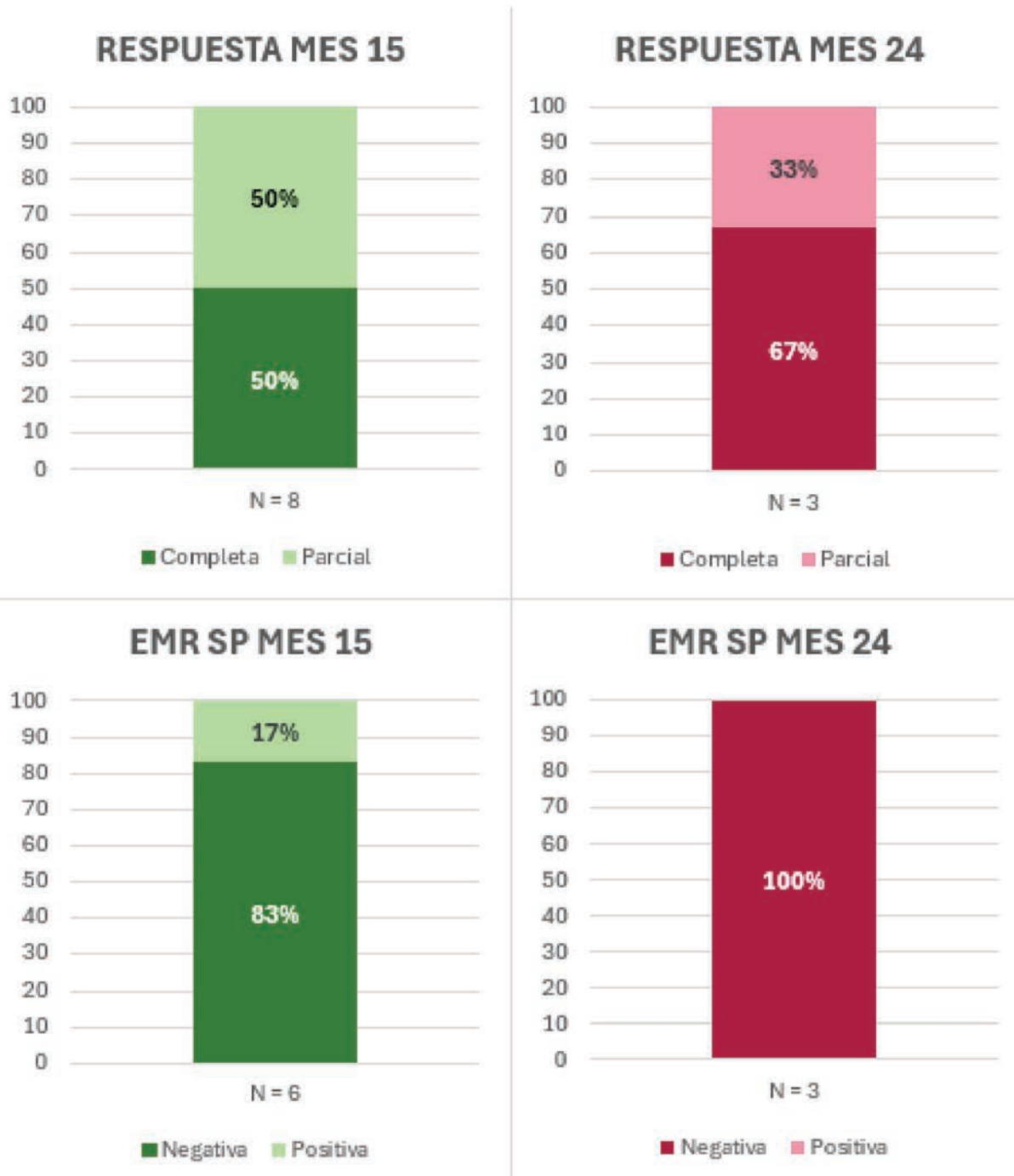
Un 19% requirió reducción de dosis y dos pacientes discontinuaron ibrutinib por síndrome de Sweet, falleciendo posteriormente (uno tras progresión).

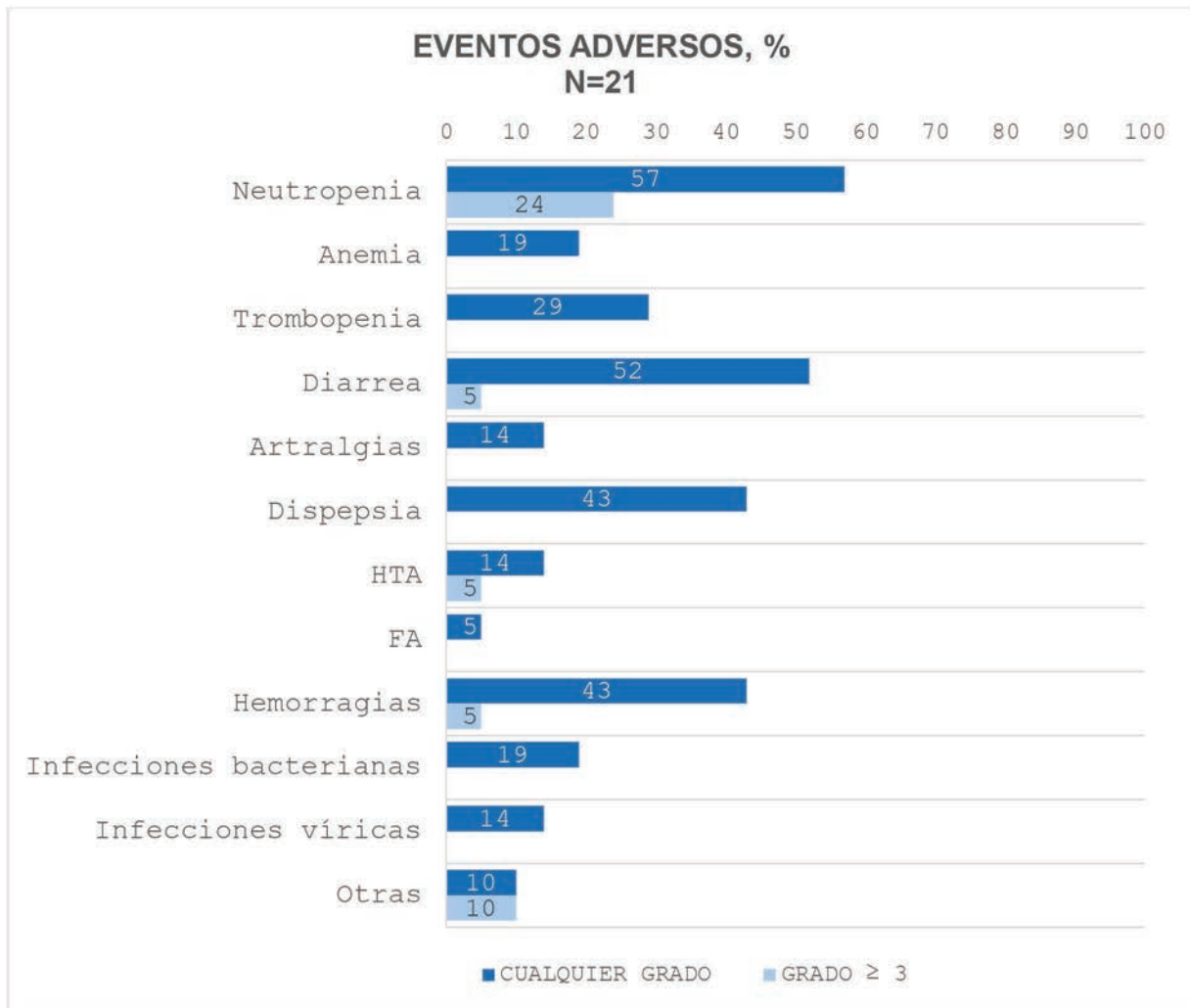
### CONCLUSIONES:

Nuestra experiencia en vida real con I+V corrobora los datos de eficacia de los ensayos clínicos, con un perfil de tolerabilidad manejable y baja incidencia de eventos adversos cardiovasculares graves, tras una adecuada selección de los pacientes y un adecuado manejo del tratamiento.

**Tabla 1.** Características basales, genético-moleculares y comorbilidades cardiovasculares de los pacientes

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES		N = 21
Edad, mediana (rango)		66 (42-79)
Sexo varón, N (%)		12 (57)
ECOG $\geq$ 2 N (%)		1 (5)
Patología, N (%)	LLC	15 (71)
	LLP	6 (29)
Estadio*, N (%)	Rai III/IV	5 (33)
	Binet B/C	14 (93)
Filtrado glomerular $\leq$ 80 ml/mn, N (%)		13 (60)
Beta2-microglobulina $>$ 3,5 mg/L, N (%)		12 (57)
CLL-IPI alto o muy alto*, N (%)		11 (73)
<i>*Solo aplicable en caso de LLC</i>		
CARACTERISTICAS CITOGENETICAS Y MOLECULARES		N= 21
FISH, N (%)		21 (100)
del17p		0
Del 11q		4 (19)
Normal		4 (19)
Otras		13 (62)
TP53, N (%)		20 (95)
Mutado		0 (0)
No mutado		20 (100)
IGHV, N (%)		20 (95)
Mutado		0 (0)
No mutado		16 (80)
Indeterminado		4 (20)
CARIOTIPO, N (%)		5 (24)
Normal		3 (60)
$<$ 3 Alteraciones		2 (40)
$\geq$ 3 alteraciones		0 (0)
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR, N (%)		N = 21
Hipertensión arterial		10 (48)
Diabetes mellitus		5 (24)
Dislipemia		11 (52)
Tabaco		4 (19)
Obesidad		6 (29)
COMORBILIDADES CARDIOVASCULARES, N (%)		N = 21
Fibrilación auricular		2 (10)
Insuficiencia cardiaca		1 (5)
Cardiopatía hipertensiva		2 (10)
TRATAMIENTOS PREVIOS DE INTERES, N (%)		N = 21
Anticoagulación previa		1 (5)
Antiagregación previa		4 (19)

**Figura 1.** Respuestas en mes 15 y 24 de evolución

**Figura 2. Eventos adversos**

## P-048 Resultados en vida real del uso de anticuerpos biespecíficos (ACB) anti BCMA y GPRC5D en pacientes con mieloma múltiple (MM) en recaída o refractario (R/R) en un hospital terciario

Jordano Jiménez, A.; Pérez Rodríguez, E.; Reinoso Segura, M.; Carrillo Cruz, E.; Martín Chacón, E.; Marrero Cepeda, C.; Reguera Ortega, J.L.; Pérez Simón, J.A.

Hematología/ Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

### INTRODUCCIÓN:

Los AcB dirigidos frente a distintos antígenos de células plasmáticas como BCMA y GPRC5D, constituyen en la actualidad una opción terapéutica para los pacientes con MM en R/R triple refractarios, población con especial mal pronóstico, como han demostrado los estudios LocoMMotion y MaMMoth.

### OBJETIVO:

Evaluar la eficacia y seguridad en vida real de los AcB dirigidos frente a BCMA y GPRC5D en pacientes con mieloma múltiple en R/R tratados en un hospital de tercer nivel.

### MATERIAL:

Se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo que incluyó a 25 pacientes con MM R/R tratados con AcB en nuestro hospital entre agosto de 2022 y diciembre 2025, no incluidos en ensayos clínicos. Se analizaron características clínicas basales, tratamientos previos (número de líneas, respuesta),

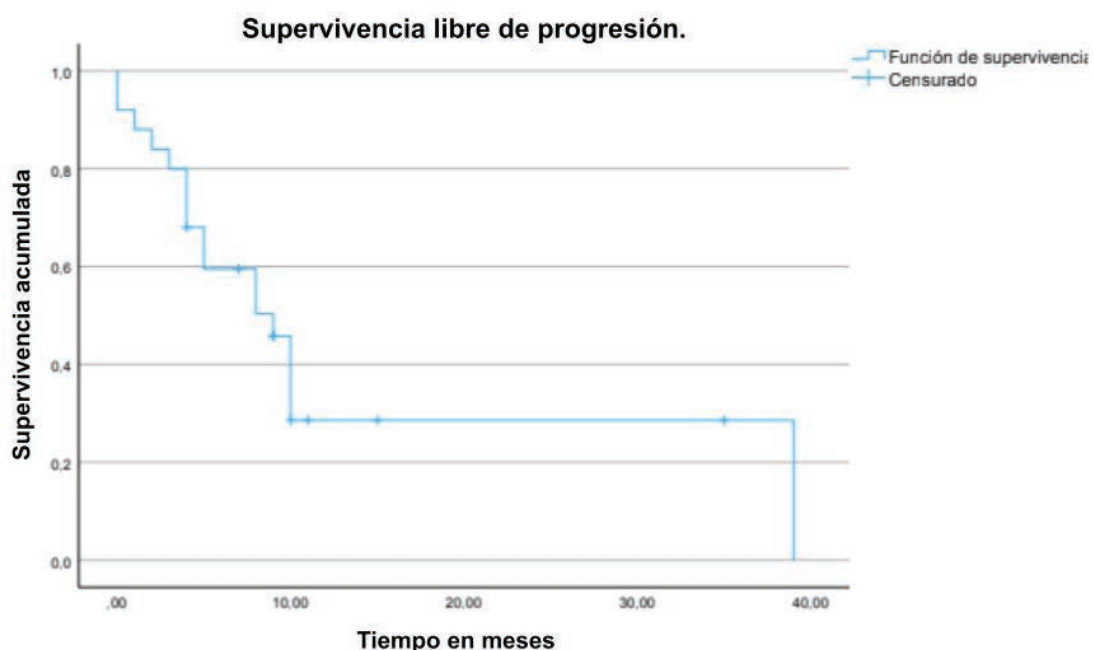
tasa de respuesta global (TRG), supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y perfil de toxicidad.

### RESULTADOS:

Se incluyeron 25 pacientes (talquetamab n=15, elranatamab n=7, teclistamab n=3). La mediana de edad fue 61 años (56–66) y una mediana de cuatro líneas previas (3–5); el 84% triple refractarios. La TRG fue del 80% y el 64% alcanzaron MBRP o superior. La mediana de SLP fue 9 meses y de SG 29 meses. El SLC ocurrió en 88% (60% grado 1–2) y solo un caso de toxicidad neurológica (G3). Infecciones de grado  $\geq 3$  ocurrieron en el 36%.

### CONCLUSIONES:

En nuestro estudio, los AcB son eficaces y presentan un perfil de seguridad aceptable en pacientes con MM R/R intensamente pretratados. La mediana de SLP resultó algo inferior que en los ensayos pivotaes, pudiendo deberse a la inclusión de pacientes con criterios más laxos que en los ensayos clínicos convencionales.



**Tabla 1.** Características clínicas basales.

Sexo (mujer), n (%)	12/25 (48%)
Edad, mediana (rango)	60 (44- 73)
Tipo mieloma, n (%)	
MM IgG Kappa	12/25 ( 48%)
MM IgG Lambda	2/25 (8%)
MM IgA Lambda	2/25 (8%)
MM IgA Kappa	2/25 (8%)
MM IgD Lambda	1/25 (4%)
MM cadenas ligeras Lambda	2/25 (8%)
MM cadenas ligeras Kappa	3/25 (12%)
MM macrofocal IgG Lambda	1/25 (4%)
Citogenética alto riesgo n (%)	14/23(56%)
R-ISS, n (%)	
I o II	6/13 (46%)
III	7/13 (54%)
ISS, n (%)	
I o II	15/21 (72%)
III	6/21 (28%)
AcB recibido, n (%)	
Talquetamab	15/25 (60%)
Elranatamab	7/25 (28%)
Teclistamab	3/25 (12%)
Exposición y refractariedad, n (%)	
Expuesto IP	25/25 (100%)
Expuesto IMID	25/25 (100%)
Expuesto CD38	24/25 (96%)
Refractario IP	23/25 (92%)
Refractario IMID	24/25 (96%)

## P-049 Seguridad y viabilidad del inicio ambulatorio de talquetamab con tocilizumab profiláctico: descripción de una cohorte de pacientes

Carrasco Adame, S.; Lara Fiallos, J.; Duro Millán, R.; Moya Rodríguez, R.M.; Pardina Echevarría, M.; Rodríguez Fernández, A.

Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

El talquetamab es un anticuerpo biespecífico anti-GPRC5D cuyo uso estándar requiere hospitalización durante el inicio del tratamiento por el riesgo de efectos adversos como el síndrome de liberación de citocinas (CRS) y Síndrome de Neurotoxicidad Asociada a Células Inmunoefectoras (ICANS). Estrategias recientes con tocilizumab profiláctico en caso de presentar algún síntoma reducen significativamente los síntomas de hiperrespuesta inmune, posibilitando la realización ambulatoria de la escala de dosis sin comprometer la seguridad del paciente.

### OBJETIVO:

Describir la seguridad y viabilidad del inicio ambulatorio de talquetamab mediante el uso de tocilizumab profiláctico en caso de preciarlo. Se evalúa la incidencia de eventos adversos como CRS y ICANS en comparación con el régimen de hospitalización convencional, analizando si puede plantearse una transición segura al ámbito extrahospitalario en pacientes seleccionados que cumplen con los criterios que establecemos a continuación.

### MATERIAL:

Análisis descriptivo de los pacientes que han recibido talquetamab en nuestro centro, divididos en el grupo que inició tratamiento ambulatorio (n=3), con tocilizumab profiláctico (8 mg/kg) si síntomas de

CRS en alguna de las dosis, y el que inició de forma convencional con hospitalización (n=10). Los candidatos ambulatorios debían residir cerca del hospital, no presentar alta carga tumoral y contar con apoyo familiar sólido. Fue indispensable la educación al paciente sobre signos y síntomas de alarma para acudir a urgencias.

### RESULTADOS:

En el grupo ambulatorio, el 100% pacientes presentaron CRS grado 1 que se manejó ambulatoriamente mediante despistaje infeccioso en urgencias y con tocilizumab profiláctico a partir de esa dosis y en las 4-6 dosis posteriores y sin requerir ingreso hospitalario en ninguno de los casos. En el grupo convencional, el 60% desarrolló CRS grado 1, sin desarrollar en ningún caso un CRS $\geq$ 2, mientras que el ICANS estuvo ausente en ambas cohortes (0%).

### CONCLUSIONES:

El inicio ambulatorio de talquetamab con tocilizumab si precisa como profilaxis es una opción que puede ser segura. Para el éxito del modelo es indispensable seleccionar pacientes con soporte familiar y proximidad al centro, garantizando una educación exhaustiva sobre síntomas de alarma. Este modelo optimiza la ocupación hospitalaria y mejora la experiencia del paciente, que, mediante un seguimiento ambulatorio estrecho y proactivo, pueda ser una estrategia eficiente en el manejo de biespecíficos en mieloma.

## P-050 Supervivencia observada frente a esperada en pacientes con leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico sin necesidad de tratamiento: análisis Landmark a 5 y 10 años

Martín Gómez, R.; Gordillo Fernández, M.; Calama Ruiz-Mateos, V.; Couto Caro, M.C.; Ríos Erranz, E.

Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

La leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico (LLC/LLD) presenta una evolución indolente en un subgrupo relevante de pacientes que no requiere tratamiento durante largos periodos. Aunque la supervivencia global de la LLC ha mejorado en la era moderna, persiste un exceso de mortalidad frente a la población general. Sin embargo, se desconoce si los pacientes con curso indolente prolongado sin necesidad de tratamiento alcanzan una expectativa de vida comparable a la población general, especialmente cuando se controlan sesgos metodológicos mediante análisis landmark.

### OBJETIVO:

Comparar la supervivencia global observada y esperada en pacientes con LLC/LLD que no precisan tratamiento durante un seguimiento prolongado, mediante análisis landmark a 5 y 10 años desde el diagnóstico, y evaluar la existencia de exceso de mortalidad en comparación con la población general ajustada por edad y sexo.

### MATERIAL:

Estudio retrospectivo unicéntrico en pacientes con LLC/LLD sin criterios de tratamiento al diagnóstico. La supervivencia observada se estimó mediante Kaplan–Meier y la esperada a partir de tablas de mortalidad

del INE (Sevilla), ajustadas por edad, sexo y año calendario. Se calculó la razón estandarizada de mortalidad (SMR) mediante test exacto de Poisson. Para minimizar sesgo de tiempo inmortal se realizaron análisis landmark a 5 (P1) y 10 años (P2).

### RESULTADOS:

Se incluyeron 357 pacientes (61,6% varones; edad mediana 69 años; seguimiento medio 7 años). La supervivencia global observada a 15 años fue del 43,8%, inferior a la esperada (53,8%). La edad  $\geq 70$  años se asoció a peor supervivencia (15,9% vs. 65,2%;  $p < 0,00001$ ). En pacientes nunca tratados ( $n=207$ ), la supervivencia observada fue del 37,8% frente a una esperada del 47,1% (SMR 1,23; IC95% 0,87–1,68;  $p=0,24$ ). En el análisis landmark, la SMR fue 1,33 (P1) y 0,75 (P2).

### CONCLUSIONES:

Los pacientes con LLC/LLD con curso indolente prolongado sin tratamiento presentan una supervivencia comparable a la población general. El análisis landmark muestra ausencia de exceso de mortalidad tras 10 años sin tratamiento y una señal no significativa a los 5 años. Estos hallazgos refuerzan el excelente pronóstico del subgrupo con vigilancia activa prolongada y la utilidad de una estratificación pronóstica dinámica.

**Tabla 1.** Características clínicas y demográficas de los pacientes con leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico (LLC/LLD)

Característica	Total (n = 357)
<b>Sexo, n (%)</b>	
Varón	220 (61,6)
Mujer	137 (38,4)
<b>Edad al diagnóstico, años</b>	
Mediana (rango)	69 (31,5–90)
≥70 años, n (%)	167 (46,8)
<70 años, n (%)	190 (53,2)
<b>Diagnóstico, n (%)</b>	
LLC	335 (93,8)
LLD	22 (6,2)
<b>Estadio clínico al diagnóstico (LLC), n (%)</b>	
A-0	158 (44,3)
A-I	62 (17,4)
A-II	36 (10,1)
B-I	19 (5,3)
B-II	38 (10,6)
A-III	3 (0,8)
B-III	4 (1,1)
C-III	9 (2,5)
C-IV	6 (1,7)
<b>Estadio clínico al diagnóstico (LLD), n (%)</b>	
III-A	3 (13,6)
IV-A	11 (50,0)
IV-B	8 (36,4)

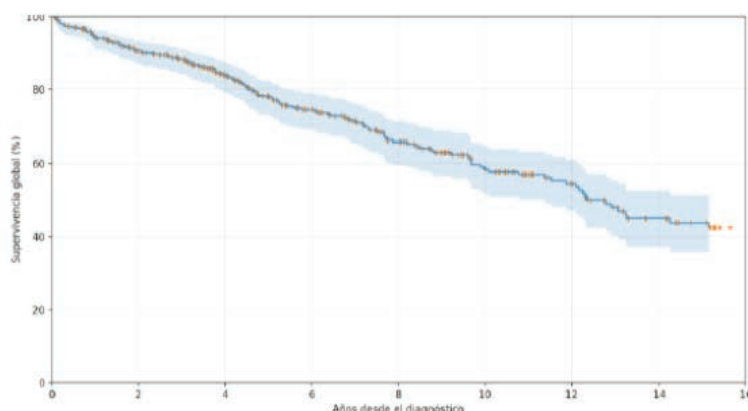
*Nota:* LLC y LLD representan dos presentaciones clínicas de la misma entidad biológica y se analizaron conjuntamente en los análisis principales.

**Tabla 2.** Supervivencia global observada a 15 años en pacientes con LLC/LLD según variables clínicas

Subgrupo	n	SG a 15 años % (IC95%)	p (log-rank)
<b>Cohorte total</b>	357	43,8 (35,8–51,6)	—
<b>Sexo</b>			
Varón	220	40,0 (30,4–49,4)	0,1859
Mujer	137	50,0 (35,2–63,1)	
<b>Edad al diagnóstico</b>			
<70 años	190	65,2 (53,8–74,5)	<0,00001
≥70 años	167	15,9 (7,0–28,1)	
<b>Subtipo</b>			
LLC	335	44,3 (35,9–52,2)	0,6771
LLD	22	38,0 (11,1–65,3)	
Nunca tratados	207	37,8 (27,1–48,4)	0,0685*

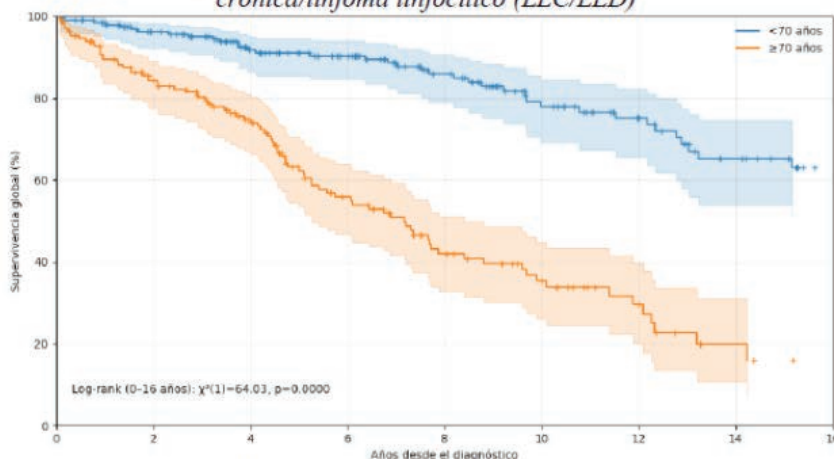
\*NOTA: Comparación exploratoria, sujeta a sesgos de selección

**Figura 1.** Supervivencia global de la cohorte total de pacientes con leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico (LLC/LLD)



Curva de supervivencia global (Kaplan–Meier) de la cohorte total de pacientes con LLC/LLD (n = 357), con intervalo de confianza del 95% (área sombreada). Las marcas indican censura. El seguimiento se extiende hasta 15 años desde el diagnóstico

**Figura 2.** Supervivencia global según edad al diagnóstico en pacientes con leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico (LLC/LLD)



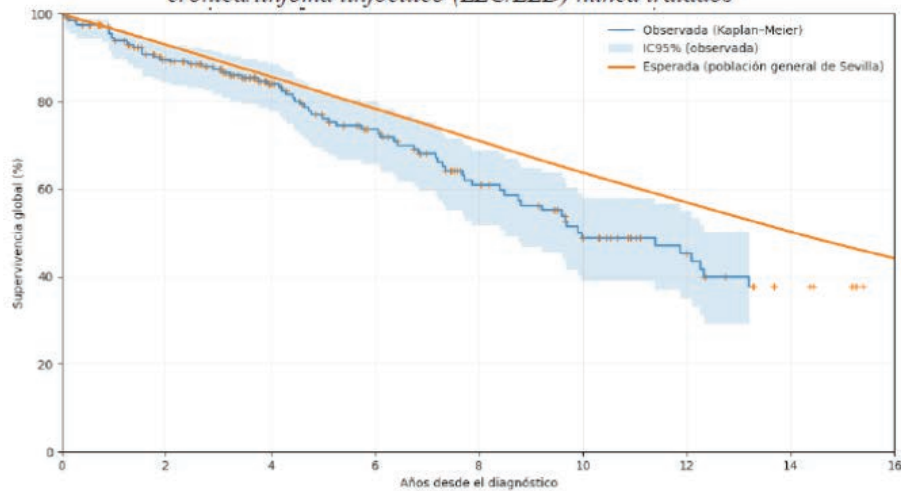
Curvas de supervivencia global (Kaplan–Meier) según edad al diagnóstico (<70 vs. ≥70 años) en pacientes con LLC/LLD, con intervalos de confianza del 95% y marcas de censura. Diferencias significativas entre grupos (log-rank  $p < 0,0001$ ).

**Tabla 3.** Supervivencia observada frente a esperada hasta 15 años en pacientes con LLC/LLD nunca tratados

Horizonte desde diagnóstico (años)	N en riesgo	Supervivencia observada % (IC95%)	Supervivencia esperada %	SMR (O/E)	IC95% SMR	p
1	182	94,4 (90,2–96,9)	96,5	1,56	0,78–2,79	0,2049
3	144	87,3 (81,6–91,3)	89,3	1,19	0,76–1,77	0,4467
5	93	76,1 (68,6–82,1)	82,0	1,23	0,87–1,68	0,2400
15 (estimación KM)	—	37,8 (27,1–48,4)	47,1	—	—	—

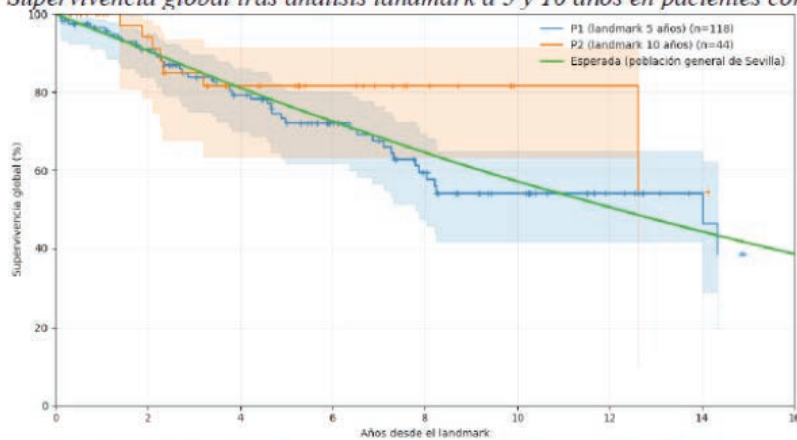
Nota: La supervivencia a 15 años se estimó mediante Kaplan–Meier. El cálculo de SMR se realizó en horizontes temporales intermedios (1–5 años), donde la estimación de mortalidad esperada es metodológicamente más robusta.

**Figura 3.** Supervivencia global observada frente a esperada en pacientes con leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico (LLC/LLD) nunca tratados



Curva de supervivencia global observada estimada mediante Kaplan–Meier en pacientes con leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico que no requirieron tratamiento durante el seguimiento ( $n = 207$ ), comparada con la supervivencia esperada de la población general de Sevilla ajustada por edad, sexo y año calendario. El área sombreada representa el intervalo de confianza del 95% y las marcas indican observaciones censuradas. El seguimiento se extiende hasta 15 años desde el diagnóstico.

**Figura 4.** Supervivencia global tras análisis landmark a 5 y 10 años en pacientes con LLC/LLD



Curvas de supervivencia global estimadas mediante Kaplan–Meier desde el momento del landmark en pacientes con LLC/LLD vivos y sin tratamiento a los 5 años (P1,  $n = 118$ ) y a los 10 años (P2,  $n = 44$ ), comparadas con la supervivencia esperada de la población general de Sevilla ajustada por edad y sexo.

Las áreas sombreadas representan los intervalos de confianza del 95% y las marcas indican observaciones censuradas. El eje de abscisas muestra los años transcurridos desde el landmark.

## P-051 Terapia CAR-T: experiencia y resultados clínicos en pacientes derivados a centros especializados

Domínguez Banegas, E.; Masana Flores, E.; Muñoz Ballester, J.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

### INTRODUCCIÓN:

Tras décadas de investigación, la terapia celular CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cells) se ha consolidado como una estrategia terapéutica eficaz en onco-hematología. Desde 2017, las agencias reguladoras han aprobado diversos productos CAR-T autólogos para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), los linfomas no Hodgkin (LNH) y el mieloma múltiple (MM), con resultados favorables en términos de seguridad y supervivencia. No obstante, la complejidad del proceso limita su accesibilidad, quedando restringida a centros acreditados, lo que en muchos casos requiere la derivación desde hospitales no especializados, como ocurre en nuestro centro.

### OBJETIVO:

Describir los resultados clínicos en términos de efectividad y perfil de seguridad de la terapia CAR-T en pacientes de nuestro centro derivados a unidades especializadas.

### MATERIAL:

Estudio descriptivo retrospectivo de 16 pacientes con LNH o MM derivados desde nuestro hospital para terapia CAR-T a centros especia-

lizados. Se excluyeron los pacientes remitidos desde otros centros sin seguimiento posterior en nuestro hospital.

### RESULTADOS:

Entre 2020 y 2025, 16 pacientes recibieron terapia CAR-T. Predominó el Linfoma B difuso de Células Grandes de alto riesgo (90% estadio IV, 80% afectación extranodal, 50% IPI intermedio-alto). Se incluyó un caso de MM con R-ISS III, triple expuesto y alto riesgo citogenético (del1p+1q). El 60% recibió 2-3 líneas previas y un 25% auto-trasplante. Todos los pacientes recibieron terapia puente (tiempo medio aféresis- infusión: 44 días). El 100% presentó CRS; el 50% ICANS. A los tres meses, el 75% alcanzó respuesta. La supervivencia media fue de 1.7 años.

### CONCLUSIONES:

En nuestra experiencia, la terapia CAR-T en pacientes derivados mostró tasas de respuesta elevadas y una supervivencia relevante en neoplasias hematológicas avanzadas, a pesar de la alta carga tumoral y el tratamiento previo recibido. La toxicidad fue frecuente, aunque en general, predecible y controlable. Estos datos respaldan la derivación precoz y la coordinación entre centros como elementos clave para optimizar el acceso y los resultados de esta estrategia terapéutica.

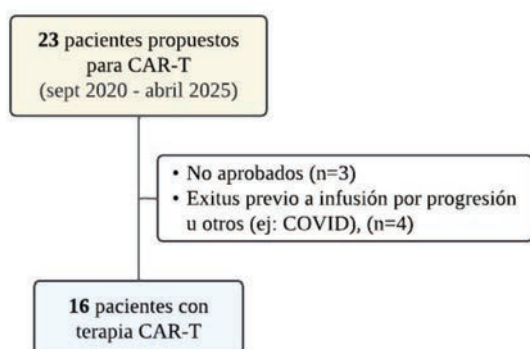


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes en seguimiento en el HUVN y seleccionados para terapia CAR-T.

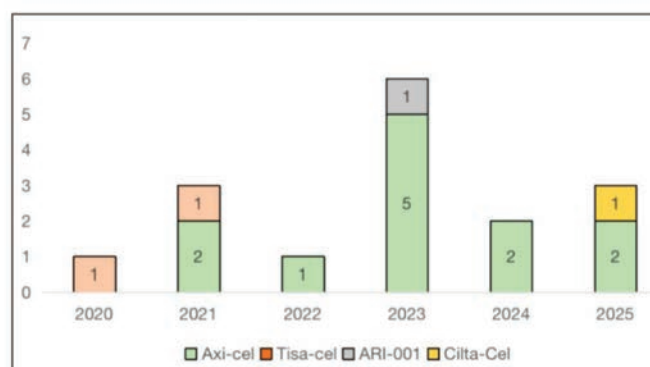


Figura 2. Cantidad y tipo de producto CAR-T infundido por año.

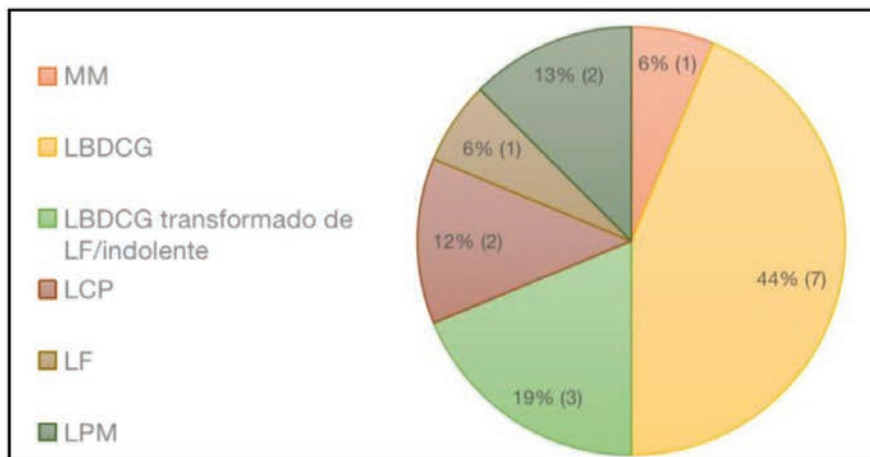


Figura 3. Neoplasia hematológica tratada con terapia CAR-T

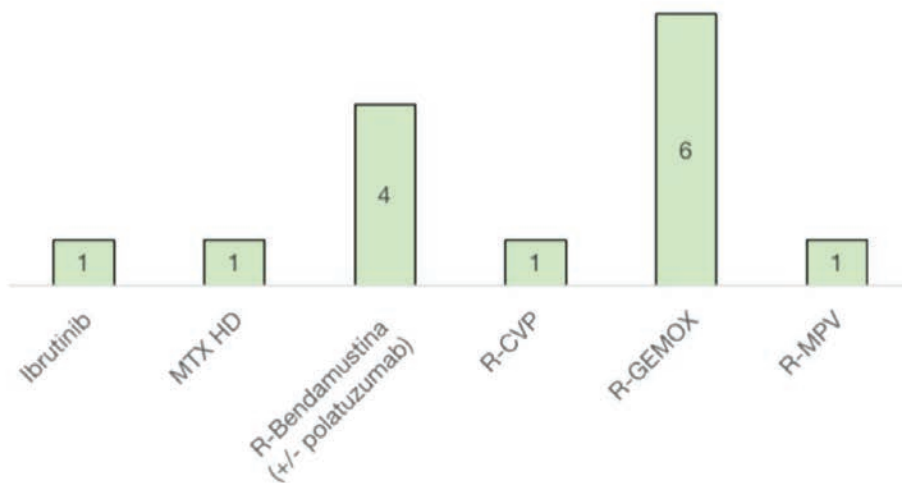


Figure 4. Número de pacientes y tratamiento utilizado como terapia puente al CAR-T.

Nota. N=14, valores perdidos 2.

MTX-HD, metotrexato a altas dosis; R, rituximab; CVP, ciclofosfamida, vincristine y prednisona; GEMOX, gemcitabina y oxiplatino; MPV, metotrexato, procarbazona y vincristina

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes y del procedimiento

<b>Pacientes, n</b>	16
<b>Edad (años), mediana (rango)</b>	63 (52–70)
<b>Sexo, n (%)</b>	
Varón	12 (75%)
Mujer	4 (25%)
<b>ECOG, n (%)</b>	
0	12 (75%)
1	4 (25%)
<b>HCT-CI, mediana (rango)</b>	0 (0–2)
<b>Líneas de tratamiento recibidas, n(%)</b>	
1	3 (18.7%)
2	6 (37.5%)
3	4 (25%)
4	1 (6.3%)
5	2 (12.5%)
<b>Trasplante autólogo previo, n(%)</b>	4 (25%)
<b>Tiempo diagnóstico–infusión CAR-T (años), mediana (rango)</b>	1.25 (0.9–1.6)
<b>Tiempo aféresis-infusión CAR-T (días), mediana (rango)</b>	38.5 (32–52)

Nota. ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HCT-CI, Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index.

**Tabla 2.** Resultados clínicos del procedimiento.

<b>Pacientes, n</b>	16
<b>Duración del procedimiento (meses), mediana (rango)</b>	9 (3.6–20.2)
<b>CRS (cualquier grado), n (%)</b>	16 (100%)
Inicio (día post-infusión), mediana (rango)	+ 1d (0–7)
Duración del CRS, mediana (rango)	5 (4–5.75)
<b>ICANS (cualquier grado), n (%)</b>	8 (50%)
Inicio (día post-infusión), mediana (rango)	+ 5d (2–8)
Duración del ICANS, mediana (rango)	4.5 (1.75–7.25)
<b>Citopenias mantenidas &gt; 30-40 días post-linfodeplección (cualquier grado), n (%)</b>	8 (50%)
<b>Respuesta global en el día +100, n(%)</b>	12 (75%)
<b>Respuesta mantenida al año, n(%)<sup>*</sup></b>	11 (85%) n=13
<b>SG desde infusión (años), media (DE)</b>	1.71 (0.8–2.2)

Nota. CRS, Cytokine Release Syndrome; ICANS, Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome; SG, supervivencia global desde la infusión hasta éxitus o última visita registrada.

<sup>\*</sup>Valores perdidos.

## P-052 Tratamiento combinado de azacitidina y midostaurin en leucemia mielomonocítica crónica FLT3-ITD: a propósito de un caso

De La Haba González, M.; Madrigal Toscano, M.D.; González Carrasco, N.; Torres Vallejos, D.; Rodríguez Fernández, A.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

La Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) es una neoplasia mielóide clonal de riesgo variable, caracterizada por displasia y monocitosis persistente. Las mutaciones FLT3-ITD son excepcionalmente infrecuentes en LMMC (<5%), y se asocian a formas más agresivas y pronóstico adverso<sup>1</sup>. La evidencia sobre uso de inhibidores de FLT3 en LMMC es limitada<sup>2</sup>.

1. Sandra Castano-Díez et al. Blood Advances. 14 January 2025, Vol 9, num 1.
2. Juan Jose Rodriguez-Sevilla et al. Blood (2025) 146 (Supplement 1):2085.

### OBJETIVO:

Describir la experiencia en nuestro centro utilizando azacitidina en combinación con terapia dirigida con midostaurin en primera línea como puente a trasplante alogénico, de una paciente con LMMC-1 con mutación FLT3-ITD. Mostrar la eficacia en la remisión hematológica, así como la seguridad del abordaje pre y postrasplante.

### MATERIAL:

Mujer de 56 años, sin comorbilidades, en estudio por monocitosis (33%) y anemia leve. Médula ósea con 7,3% de blastos, compatible con LMMC-1 displásica. Cariotipo normal y mutaciones FLT3-ITD (VAF

49,2%), TET2 (38,8%), ASXL1 (5,8%) y NF1 (6,5%), índice pronóstico CPSS-Mol Intermedio-2.

Recibió dos ciclos de azacitidina (75 mg/m<sup>2</sup>, 7 días) y midostaurin (50 mg/12 h, días +8 a +21) como puente al trasplante alogénico de donante HLA-idéntico. Acondicionamiento de intensidad reducida (TBF), con PTCy reducido, sirolimus y micofenolato.

### RESULTADOS:

Muy buena tolerancia al tratamiento, sin necesidad de ingreso y sin complicaciones infecciosas ni otras toxicidades. Se obtuvo remisión completa morfológica con EMR negativa por citometría, y persistencia de FLT3-ITD (PCR/NGS). La recuperación hematológica tras el trasplante fue adecuada, sin citopenias más prolongadas de lo habitual. Desarrolló EICR aguda grado 3 (MAGIC), con afectación cutánea y digestiva, bien controlada con doble inmunosupresión. A los ocho meses postrasplante la paciente presenta ECOG 0, ganancia ponderal y mantiene la remisión completa.

### CONCLUSIONES:

Aunque poco frecuentes, las mutaciones FLT3-ITD en LMMC son un marcador de alto riesgo y un objetivo potencial para terapias dirigidas. La combinación de azacitidina con inhibidor de FLT3 puede ser una estrategia eficaz como puente a trasplante. En este caso se objetiva cómo una individualización terapéutica basada en el perfil molecular es segura, y permite la realización exitosa del trasplante, incluso en entidades donde la inhibición de FLT3 no es estándar.

## P-053 Tratamiento finito con inhibidores de BCL2 en leucemia linfocítica crónica: experiencia en nuestro centro

De Las Nieves Egea, A.F.; Vázquez Díaz, M.S.; Gil Barroso, C.; Vaz Silva, C.

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva

### INTRODUCCIÓN:

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la neoplasia hematológica más frecuente en el adulto y su tratamiento ha cambiado de forma significativa con la incorporación de terapias dirigidas. Los inhibidores de BCL2 permiten alcanzar respuestas profundas mediante esquemas de duración finita, constituyendo una alternativa a las terapias continuas. Este enfoque podría reducir la toxicidad acumulada y mejorar la calidad de vida. En este contexto, resulta de interés evaluar los resultados obtenidos en práctica clínica real.

### OBJETIVO:

Describir la experiencia de nuestro centro con esquemas finitos basados en Venetoclax, analizando de forma diferenciada pacientes tratados en primera línea y en recaída/refractariedad, evaluando características basales, comorbilidad, seguridad y evolución analítica.

### MATERIAL:

Estudio observacional descriptivo, retrospectivo y unicéntrico. Se incluyeron pacientes adultos con LLC tratados con Venetoclax en estrategia de duración finita. Se recogieron variables demográficas, biológicas,

factores de riesgo cardiovascular, línea y esquema terapéutico, toxicidades e indicadores analíticos evolutivos.

### RESULTADOS:

Se incluyeron 11 pacientes (edad media 71 años; 72,7% varones). Seis recibieron tratamiento en primera línea (4 OV, 2 IV) y cinco RV en recaída o intolerancia. Se observaron diferencias basales según esquema. No se registraron casos de síndrome de lisis tumoral tras profilaxis. Se produjeron interrupciones temporales en 7 pacientes (63,6%), principalmente por infecciones y neutropenia. Se objetivó descenso de la linfocitosis (30,1 vs 4,0  $\times 10^9$  /L). Tres pacientes finalizaron tratamiento, todos con respuesta completa.

### CONCLUSIONES:

En práctica clínica real, los esquemas finitos con Venetoclax muestran un perfil de seguridad manejable y buena tolerancia. Los distintos esquemas se utilizaron de acuerdo con las características clínicas de los pacientes, observándose su empleo preferente en función de la edad y la comorbilidad. En conjunto, nuestros datos sugieren que las estrategias de duración limitada con inhibidores de BCL2 constituyen una opción eficaz y segura tanto en primera línea como en recaída.

**Tabla 1. Características basales y perfil clínico de los pacientes según esquema terapéutico**

Características pacientes	Obinutuzumab-Venetoclax (3)	Ibrutinib-Venetoclax (3)	Rituximab-venetoclax (5)
Sexo			
• H	3 (100%)	1 (33,3%)	4 (80%)
• M	0	2 (66,7%)	1 (20%)
Edad			
• Mediana (rango)	82 (64-85)	57 (56-71)	74 (56-85)
• ≤65 años	2 (66,7%)	1 (33,3%)	1 (20%)
• >65 años	1 (33,3%)	2 (66,7%)	4 (80%)
FRCV	3 (100%)	0	5 (100%)
Antiagregación	2 (66,7%)	0	2 (40%)
Anticoagulación	0	0	1 (20%)
IGHV			
• Mutado	2 (66,7%)	3 (100%)	1 (20%)
• No mutado	1 (33,3%)	0	3 (60%)
• No solicitado	0	0	1 (20%)
TP53 mutado	0	0	0
Del 17p	1 (33,3%)		1 (20%)

**Tabla 2. Eventos adversos en pacientes tratados en primera línea (OV e IV)**

Toxicidades 1ª línea	Obinutuzumab-Venetoclax (3)	Ibrutinib-Venetoclax (3)
Diarrea	2 (66,7%)	0
Infecciones	2 (66,7%)	0
Neutropenia	3 (100%)	2 (66,7%)
Náuseas/vómitos	1 (33,3%)	0
Purito	1 (33,3%)	0
Hipertransaminasemia	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Dispepsia	0	1 (33,3%)
Astenia	1 (33,3%)	0
HTA	0	0
FA	0	0
Hemorragias	0	0
SLT	0	0
Reacción infusional	2 (66,7%)	0

**Tabla 3. Eventos adversos en pacientes tratados con RV en recaída/refractariedad**

Toxicidades R/R	Rituximab Venetoclax (5)
Astenia	2 (40%)
Hipertransaminasemia	1 (20%)
Diarrea	1 (20%)
Infecciones	2 (40%)
Neutropenia	5 (100%)
Náuseas/vómitos	1 (20%)
Pérdida peso	1 (20%)
SLT	0
Reacción infusional	0

**Tabla 4. Soporte terapéutico e interrupciones del tratamiento**

Tratamiento de soporte	Obinutuzumab-Venetoclax (3)	Ibrutinib-Venetoclax (3)	Rituximab-Venetoclax (5)
G-CSF	3 (100%)	2 (66,7%)	5 (100%)
Eritropoyetina	1 (33,3%)	0	1 (20%)
Transfusión CH	1 (33,3%)	0	0

**Tabla 5. Respuesta al tratamiento según esquema terapéutico**

	Obinutuzumab-Venetoclax (3)	Ibrutinib-Venetoclax (3)	Rituximab-Venetoclax (5)
Tratamiento finalizado	0	2 (66,7%)	1 (20%)
Interrupción tratamiento			
• Temporal	2 (66,7%)	3 (75%)	2 (40%)
• Definitiva	0	0	0
Mejor respuesta obtenida:			
• RC	2 (66,7%)	2 (66,7%)	2 (40%)
• No evaluada	1 (33,3%)	1 (33,3%)	3 (60%)
• Progresión	0	0	0

## P-054 Uso de inhibidores de MEK en enfermedad Erdheim-Chester

Alcalá Morante, J.; Padilla Gómez, C.; Heredia Ospina, M.A.; Gómez Núñez, R.; Pérez González, N.F.; Navarro García, J.M.

Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería

### INTRODUCCIÓN:

La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) es una histiocitosis rara caracterizada por infiltración multisistémica de histiocitos espumosos CD68+ CD1a—. Afecta principalmente a adultos, con predominio masculino (3:1). Se asocia a mutaciones activadoras en la vía MAPK/ERK, especialmente BRAF V600E, MAP2K1. El diagnóstico suele retrasarse por heterogeneidad clínica y requiere integración clínico- radiológica, confirmación histológica y estudio molecular. El interferón- continúa como tratamiento estándar inicial y en formas multiorgánicas se emplean inhibidores de BRAF o MEK, con buena respuesta.

### OBJETIVO:

Presentar un caso de EEC con mutación activadora en la vía MAPK tratado con inhibidor de MEK.

### MATERIAL:

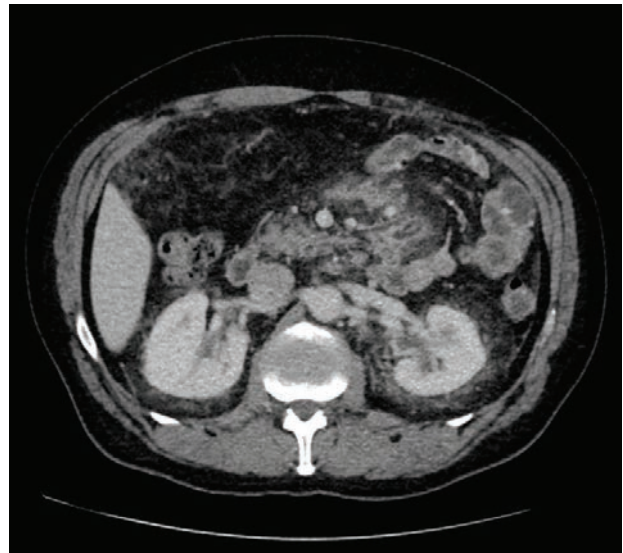
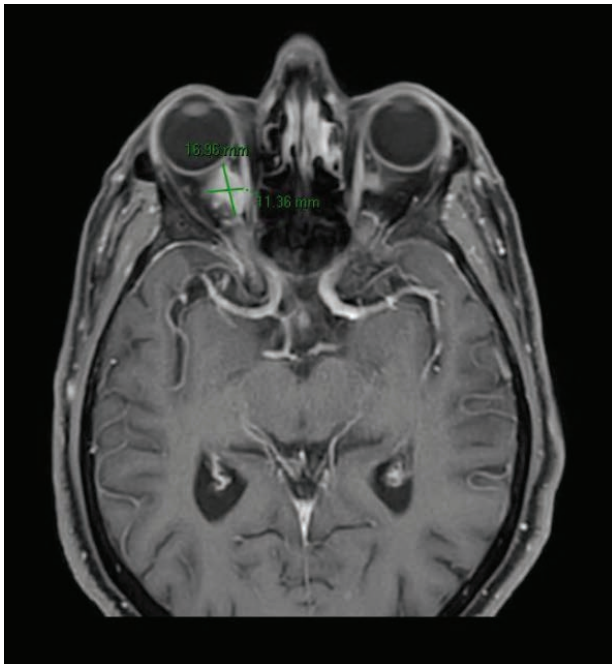
Revisión de la historia clínica y correlación de hallazgos clínicos, radiológicos, histológicos y moleculares con la evidencia disponible.

### RESULTADOS:

Varón de 67 años con antecedente de adenocarcinoma de próstata que en agosto-septiembre de 2022 presentó infiltración peritoneal difusa y lesiones óseas escleróticas. Entre 2022 y 2024 se realizaron varios estudios radiológicos y toma de biopsias, todas con resultados inespecíficos. Con síntomas sistémicos heterogéneos y hallazgos radiológicos progresivos sugestivos de histiocitosis no Langerhans en 2025, se tomó nueva biopsia peritoneal en junio de 2025 que confirmó EEC con mutación KRAS p.G12C, por lo que se inició cobimetinib con buena respuesta.

### CONCLUSIONES:

- La EEC es una entidad multisistémica de diagnóstico complejo que puede presentar clínica heterogénea.
- La afectación multiorgánica y del SNC condiciona el pronóstico.
- Los inhibidores de MEK constituyen una opción eficaz y bien tolerada en enfermedad avanzada con activación de la vía MAPK.





## P-055 Valor diagnóstico de BCR::ABL1 en el estudio de trombocitosis persistente: a propósito de dos casos

Padilla Gómez, C.; Alcalá Morante, J.; Heredia Ospina, M.A.; Román Millán, S.; Valenzuela Guerrero, M.; López Berenguel, F.; Gómez Nuñez, M.R.; Pérez González, N.F.

Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería

### INTRODUCCIÓN:

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica asociada a la translocación t(9;22), que origina el cromosoma Filadelfia y el gen de fusión BCR::ABL1, responsable de una actividad tirosina cinasa constitutiva. Se diagnostica habitualmente en fase crónica cursando con leucocitosis marcada, desviación izquierda, basofilia y en ocasiones, trombocitosis y esplenomegalia.

Existen formas extremadamente raras sin leucocitosis. En estas, el diagnóstico puede retrasarse o confundirse. En series recientes, menos del 5% de las LMC BCR::ABL1 positivas presentan fenotipos atípicos.

### OBJETIVO:

Describir dos casos de LMC en fase crónica con presentación atípica en adultos jóvenes, manifestados fundamentalmente como trombocitosis persistente, y destacar la importancia de incluir BCR::ABL1 en el estudio diagnóstico de trombocitosis inexplicada.

### MATERIAL:

Varón de 21 años en seguimiento por trombocitosis de larga evolución (hasta 1.500.000/ $\mu$ L), asintomático y con exploración anodina. JAK2, CALR y MPL negativos. En nuestro centro: plaquetas 1.122.000/ $\mu$ L,

Hb y leucocitos normales, frotis anodino. BCR::ABL1 (p210) positiva; médula compatible con LMC crónica, con t(9;22;13) y esplenomegalia leve-moderada. Segundo caso: varón de 19 años con trombocitosis y poliglobulia (Hb 17,8 g/dL; 746.300/ $\mu$ L), JAK2/CALR/MPL negativos, esplenomegalia límite y BCR::ABL1 (p210) positiva, confirmándose LMC crónica tras estudio medular confirmatorio definitivo en fase crónica.

### RESULTADOS:

Ambos pacientes iniciaron tratamiento con imatinib, con buena tolerancia y alcanzando respuesta molecular óptima un paciente y respuesta molecular mayor otro paciente, junto a normalización de las cifras hematológicas.

### CONCLUSIONES:

- Estos casos ponen de manifiesto que la LMC puede presentarse de forma aleucémica, especialmente en pacientes jóvenes, simulando otros síndromes mieloproliferativos.
- La inclusión sistemática de BCR::ABL1 en el estudio de trombocitosis persistente, incluso en ausencia de leucocitosis, resulta clave para evitar retrasos diagnósticos y garantizar un tratamiento precoz y eficaz.

## P-056 ¿Es el sobrepeso/obesidad un factor pronóstico adverso en pacientes que precisan tratamiento por linfoma?

Gordillo Fernández, M.; Martín Gómez, R.; Calama Ruiz-Mateos, V.P.; Couto Caro, M.D.C.; Ríos Herranz, E.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

Los índices pronósticos clásicos en linfoma integran variables dependientes de la enfermedad junto a características del paciente; sin embargo, el papel de otros determinantes del huésped sigue siendo incierto. Las variables antropométricas, obtenidas de forma sistemática antes del tratamiento, podrían reflejar aspectos clínicamente relevantes como el estado nutricional y la reserva fisiológica. Aunque la obesidad se asocia a mayor incidencia de linfoma, su impacto en la supervivencia tras el diagnóstico es controvertido.

### OBJETIVO:

Evaluar si el sobrepeso/obesidad constituye un factor pronóstico adverso en pacientes con linfoma B tratados en primera línea con R-CHOP.

### MATERIAL:

Estudio observacional retrospectivo unicéntrico de 378 pacientes con linfoma B tratados en primera línea con R-CHOP. Se analizaron peso (kg), superficie corporal (SC, Mosteller) e índice de masa corporal (IMC, kg/m<sup>2</sup>) al inicio del tratamiento. La supervivencia global (SG) se estimó mediante Kaplan-Meier y comparación con log-rank. Se construyeron modelos de Cox univariantes y multivariantes ajustados por edad, sexo y categoría histológica (indolente vs agresivo). La linealidad se evaluó

mediante splines cúbicos restringidos y el rendimiento discriminativo mediante C-index.

### RESULTADOS:

Se incluyeron 378 pacientes (44,4% mujeres), edad mediana 62 años; 75,9% linfomas agresivos. Seguimiento mediano 38 meses (154 muertes). El 63,5% presentaba sobrepeso/obesidad y 2,1% bajo peso.

La mediana de SG fue 11,75 años (SG a 10 años 54,7%). En modelos multivariantes ajustados, mayores valores antropométricos se asociaron con menor mortalidad: peso (HR +10 kg=0,84), SC (HR +0,2 m<sup>2</sup>=0,78) e IMC (HR +5 kg/m<sup>2</sup>=0,80; IC95% 0,67-0,95), con mayor riesgo en los IMC más bajos. La edad fue predictor independiente. C-index≈0,68.

### CONCLUSIONES:

En esta cohorte de pacientes con linfoma B tratados con R-CHOP, el sobrepeso y la obesidad no se asociaron con peor supervivencia global tras ajuste por variables clínicas relevantes. Por el contrario, los valores antropométricos más bajos se asociaron con mayor mortalidad, posiblemente reflejando mayor fragilidad y menor reserva fisiológica, así como pérdida ponderal secundaria a actividad tumoral. Estas métricas, por su accesibilidad y bajo coste, podrían considerarse herramientas complementarias en la evaluación inicial, si bien requieren validación prospectiva.

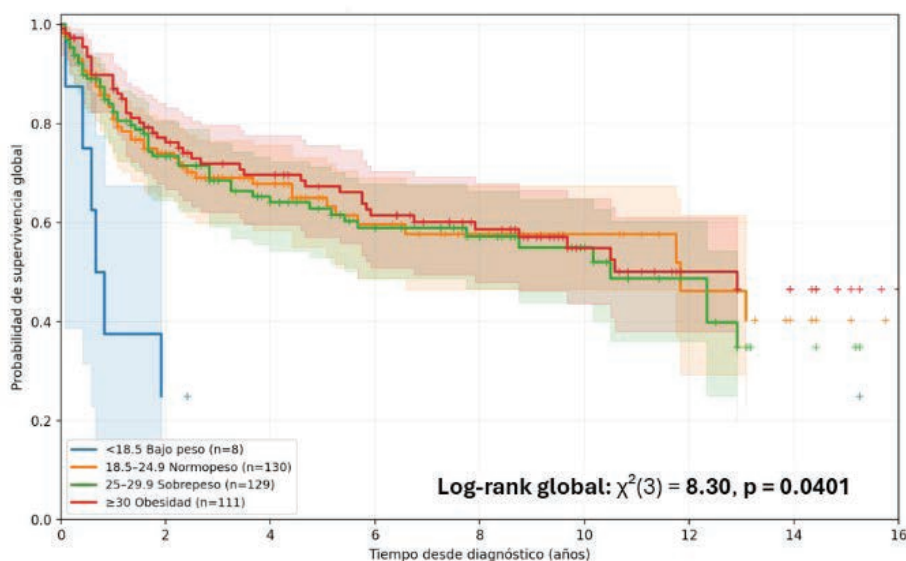


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global según categorías OMS de IMC (cohorte total).

# SEVILLA

MORFOLOGÍA  
CLASIFICACIÓN OMS  
HEMATOLOGÍA



## COMUNICACIONES POSTERS

Hemostasia y Trombosis



*J. Ferrer*



## P-057 Alteraciones congénitas del fibrinógeno; serie de casos en nuestro centro

Fernández Vilchez, V.; Flores González, J.C.; Colacio Moyano, E.; Nieto Hernández, M.D.M.; López López, J.A.

Hospital Universitario de Jaén

### INTRODUCCIÓN:

Las deficiencias congénitas del fibrinógeno comprenden alteraciones cuantitativas y cualitativas que generan un amplio espectro clínico, desde pacientes asintomáticos hasta hemorragias graves o eventos trombóticos. La disfibrinogenemia y la dis-hipofibrinogenemia se caracterizan por la presencia de fibrinógeno circulante disfuncional, evidenciado por una discrepancia entre la actividad funcional y los niveles antigénicos. Estas entidades presentan herencia habitualmente autosómica dominante y una marcada heterogeneidad fenotípica.

### OBJETIVO:

Describir las características clínicas, analíticas y genéticas de una serie de pacientes con alteraciones congénitas del fibrinógeno diagnosticados en nuestro centro.

### MATERIAL:

Estudio descriptivo de cuatro pacientes con edades entre 23 y 45 años. Se analizaron parámetros

de coagulación (fibrinógeno funcional y antigénico, TP, TTPa, tiempo de trombina y tiempo de reptilasa). Se calculó el cociente funcional/

antigénico y se realizó estudio genético del gen FGA. Se recogieron antecedentes clínicos hemorrágicos y trombóticos, así como el manejo terapéutico y evolución durante el seguimiento.

### RESULTADOS:

Dos pacientes eran hermanos con la misma mutación en FGA. Todos mostraron fibrinógeno funcional disminuido con niveles antigénicos normales o levemente reducidos, evidenciando discordancia funcional/antigénica. El tiempo de trombina y reptilasa estuvieron prolongados; el TP ligeramente alargado y el TTPa normal o discretamente prolongado. Se diagnosticaron tres disfibrinogenemias y una dis-hipofibrinogenemia. La clínica fue heterogénea (hemorrágica leve, trombótica o asintomática). El tratamiento fue individualizado, con terapia sustitutiva o anticoagulación, sin complicaciones.

### CONCLUSIONES:

Las deficiencias cualitativas del fibrinógeno muestran elevada heterogeneidad clínica y ausencia de correlación directa genotipo-fenotipo. La discordancia funcional/antigénica es clave diagnóstica, pero no predice el riesgo clínico, siendo imprescindible una valoración individualizada y seguimiento especializado.

## Serie de pacientes con alteraciones congénitas del

Pacient	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fib. funciona	Fib. antigénic	Cocient	Genética	Fenotip
P1	25	H	Dis-hipofibrinogene	57	150	0,38	FGA (VUS/prob. pa	Hemorr:
P2	45	M	Disfibrinogenemia	28	261	0,11	Pendiente	Hemorr:
P3	23	H	Disfibrinogenemia	62	259	0,24	FGA R458C	Tromboq
P4	39	M	Disfibrinogenemia	75	285	0,26	FGA R458C	Asintorr

## P-058 Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con PTI con seguimiento en los últimos 4 años en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR)

Vázquez García, M.; Cabrera Rojas, P.; Pedrote Amador, B.; Calderón Cabrera, C.C.; Rodríguez Martorell, F.J.; Núñez Vázquez, R.J.; Pérez Simón, J.A.; Mingot Castellano, M.E.

UGC Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad adquirida caracterizada por una destrucción acelerada de plaquetas y una producción deficiente en la médula ósea. El perfil de pacientes con PTI es muy heterogéneo tanto en sus propias características como en los tratamientos recibidos.

### OBJETIVO:

Describir las características clínicas, analíticas y los tratamientos recibidos en los pacientes con PTI y otras trombocitopenias inmunes que nuestro centro ha aportado al Registro Español de Trombocitopenia Inmune (RESTI).

### MATERIAL:

Estudio epidemiológico, observacional y retrospectivo. Se incluyen datos de pacientes con PTI en seguimiento nuestro servicio en los últimos 4 años. Para recoger estos datos se ha utilizado la plataforma RedCAP en el seno del RESTI, incluyendo 60 variables. Los criterios de inclusión han sido: niños desde 2 meses de edad y adultos en

seguimiento desde 2015 con la presunción diagnóstica de PTI u otra trombocitopenia de probable origen inmune definido como un recuento plaquetario  $<100 \times 10^9/L$ .

### RESULTADOS:

Se recogieron datos de 154 pacientes. En el 92,9% se trataba de PTI primarias con una edad media al diagnóstico de 55,6 años. En primera línea, el 90,1% y 47,5% recibieron esteroides e inmunoglobulinas, respectivamente. Los tratamientos más usados en posteriores líneas fueron: avatrombopag 44,8% (remisiones completas 81,4%), eltrombopag 42,3% (RC 65,1%) y romiplostim 26,0% (RC 63,0%). Se describió toxicidad en un 19,6%, la mayoría de tipo digestivo y leve, siendo los fármacos más implicados fostamatinib y eltrombopag.

### CONCLUSIONES:

El Registro Español de Trombocitopenia Inmune (RESTI) representa una iniciativa nacional y estructurada para la recogida de datos clínico-epidemiológicos y de tratamiento para pacientes con PTI, con la finalidad de ampliar el conocimiento científico y optimizar el manejo de la PTI.

Tabla 1: Características sociodemográficas, diagnósticas y clínicas	
Total cohorte de pacientes (N = 154)	
<b>Sexo (n,%)</b>	
Varón	72 (46.8%)
Mujer	82 (53.2%)
<b>Raza (n,%)</b>	
Caucásica	149 (97.4%)
Árabe	0 (0.0%)
Negra	0 (0.0%)
Asiática	2 (1.3%)
Latinoamericana	2 (1.3%)
Otra	0 (0.0%)
<b>Peso (kg) (media,DE)</b>	75.76 (17.3)
<b>PTI (n,%)</b>	
Primaria	143 (92.9%)
Secundaria	11 (7.1%)
<b>Causa PTI secundaria (n,%)</b>	
Neoplasia hematológica	1 (9.1%)
SMD	1 (9.1%)
Conectivopatías	4 (36.4%)
VHB	0 (0.0%)
VHC	0 (0.0%)
VIH	0 (0.0%)
Síndrome de Evans	0 (0.0%)
SAF	0 (0.0%)
IDCV	2 (18.2%)
Otros	3 (27.3%)
<b>Antecedentes familiares de trombocitopenia y/o enfermedades autoinmunes (n,%)</b>	
Padres	4 (2.6%)

Hermanos	1 (0.6%)
Parientes de segundo grado	2 (1.3%)
<b>Características clínicas</b>	
<b>Embarazo (n,%)</b>	2 (1.3%)
<b>Infecciones recientes (n,%)</b>	14 (9.1%)
<b>Vacunaciones recientes (n,%)</b>	4 (2.6%)
<b>Fármacos que pudieran causar trombocitopenia (n,%)</b>	13 (8.4%)
<b>Tipo de fármaco que produce trombocitopenia (n,%)</b>	
Heparina	0 (0.0%)
Vancomicina	0 (0.0%)
Septim	0 (0.0%)
AINEs	3 (23.1%)
Paracetamol	0 (0.0%)
Ácido valproico	1 (7.7%)
Quinidina	0 (0.0%)
Otros	9 (69.2%)
<b>Clínica de sangrado (n,%)</b>	77 (50.0%)
<b>Grado de sangrado (n,%)</b>	
Grado 0	0 (0.0%)
Grado 1	41 (65.1%)
Grado 2	19 (30.2%)
Grado 3	1 (1.6%)
Grado 4	2 (3.2%)
<b>Clínica de astenia (n,%)</b>	14 (11.4%)

Tabla 2: Tratamientos recibidos	
Total cohorte de pacientes (N = 154)	
<b>Pacientes con tratamiento (n,%)</b>	116 (75.8%)
Esteroides	100 (90.1%)
- Prednisona	51 (44.7%)
- Dexametasona	80 (73.4%)
- Metilprednisolona	11 (10.6%)
- Deflazacort	1 (1.0%)
Inmunoglobulinas	48 (47.5%)
Transfusión de plaquetas	8 (8.3%)
Eltrombopag	44 (42.3%)
Romiplostim	26 (26.0%)
Avatrombopag	43 (44.8%)
Fostamatinib	23 (24.0%)
Rituximab	7 (7.1%)
Otro tratamiento	9 (9.4%)
<b>Tasa de respuesta completa (n, %)</b>	
Esteroides	73 (73%)
- Prednisona	22 (44%)
- Dexametasona	48 (60.8%)
- Metilprednisolona	3 (27.3%)
- Deflazacort	0 (0%)
Inmunoglobulinas	18 (32.1%)
Eltrombopag	28 (65.1%)
Romiplostim	17 (63%)
Avatrombopag	35 (81.4%)
Fostamatinib	14 (56%)
Rituximab	2 (33.3%)
Esplenectomía	2 (100%)

## P-059 Cuando la infección mimetiza la neoplasia: CID y bicitopenia asociadas a seroconversión de *Coxiella Burnetii*

Moreno López, E.; Martín Carmona, A.; Fernández Jiménez, D.

Hematología y Hemoterapia Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada

### INTRODUCCIÓN:

La coagulación intravascular diseminada (CID) con anemia progresiva y exteriorización de sangrado es una emergencia hematológica crítica. Ante una coagulopatía de consumo persistente (ISTH CID score positivo) y bicitopenia, la Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) sería uno de los primeros diagnósticos a descartar. Dado el riesgo inminente de hemorragia fatal, el inicio del tratamiento dirigido es una prioridad terapéutica basada en la sospecha clínica inicial, mientras se completa el complejo estudio de extensión para descartar imitadores infecciosos o neoplásicos.

### OBJETIVO:

Describir el manejo integral de una CID grave de origen incierto donde, tras descartar inicialmente fallo hepático y neoplasia sólida por imagen, se decidió instaurar tratamiento empírico para LPA por riesgo vital inminente.

Subrayar la importancia del juicio clínico y la precocidad terapéutica con ATRA/ATO en escenarios de incertidumbre, describiendo además la reorientación diagnóstica tras la exclusión de blastosis medular y la detección de una dinámica serológica ascendente para *Coxiella burnetii* como potencial desencadenante del cuadro.

### MATERIAL:

Mujer de 72 años con rectorragia e hipotensión. Analíticamente: INR 2.48, fibrinógeno 100mg/dL, haptoglobina <8mg/dL y bicitopenia. Ante una coagulopatía refractaria a plasma y fibrinógeno, progresión

de citopenias y limitación diagnóstica por fin de semana, se consensuó inicio de ATRA (45mg/m<sup>2</sup>/día) y prednisona. Se realizaron frotis seriados, Aspirado de Médula Ósea (AMO), inmunofenotipo, PET-TC, endoscopias y panel serológico exhaustivo de patógenos atípicos, monitorizando estrechamente la evolución clínica y la neurotoxicidad en la unidad de cuidados intensivos.

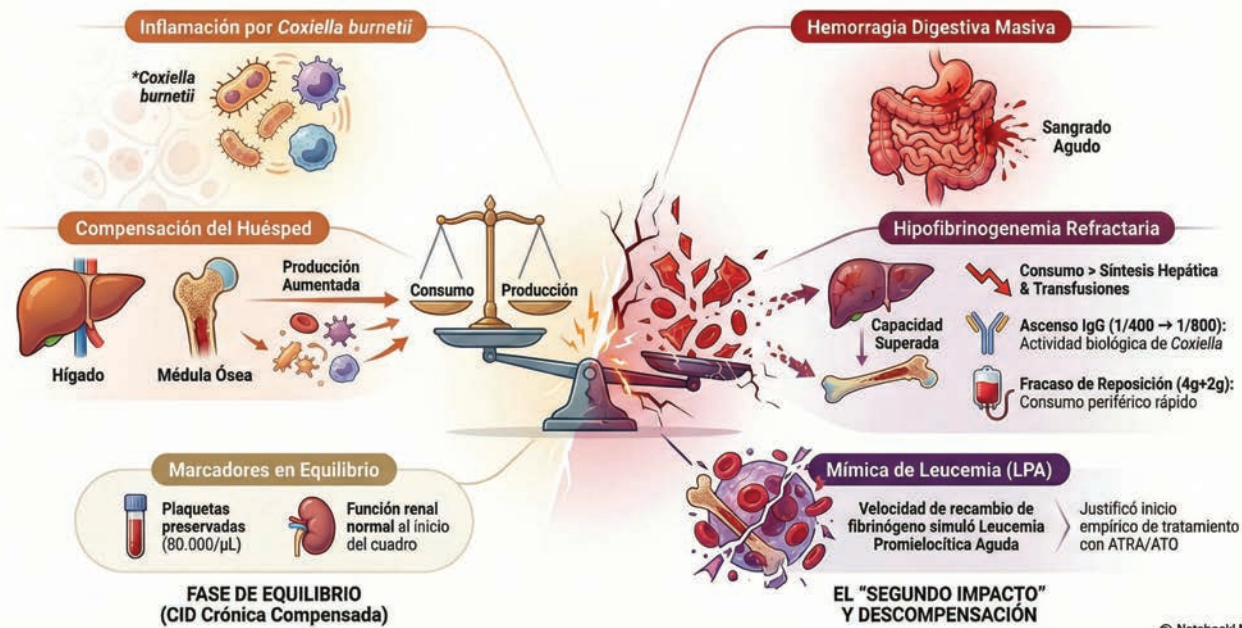
### RESULTADOS:

El estudio medular descartó hemopatía maligna (2% promielocitos sin atipia). A las 72 horas, la paciente presentó deterioro neurológico agudo (GCS 3/15) compatible con toxicidad por ATRA (pseudotumor cerebri) o encefalopatía de Wernicke, revertido tras suspender el tratamiento e iniciar tiamina y acetazolamida. Microbiológicamente, se confirmó un ascenso de títulos para *Coxiella burnetii* (IgG Fase II de 1/400 a 1/800), con IgM negativa. Al alta, se objetivó estabilidad clínica y recuperación parcial de cifras hemáticas con persistencia de hipofibrinogenemia moderada.

### CONCLUSIONES:

La sospecha clínica de LPA en un contexto de CID grave justifica el inicio de tratamiento dirigido frente a sospecha clínica fundada como medida de soporte vital preventivo, priorizando seguridad del paciente frente a demora diagnóstica. Este caso subraya que la CID de origen incierto exige un diagnóstico diferencial que incluya etiologías infecciosas como la Fiebre Q, especialmente ante evolución atípica. Resulta fundamental el manejo multidisciplinar para vigilar complicaciones graves, como neurotoxicidad por retinoides, asegurando una atención integral.

### Fisiopatología: El Tránsito de CID Crónica a Descompensada



## P-060 De hemofilia a leve a fenotipo hemorrágico grave: desarrollo de inhibidor y manejo terapéutico en la era de las nuevas tecnologías

Durán García, M. (1); Saracut Pons, A. (1); Gilabert Gutiérrez, P. (1); Domínguez Fernández, S. (1); Yera Cobo, M. (2); De Cos Hörh, M.D.C. (1)

(1) UGC de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz)

(2) UGC de Cuidados intensivos. Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz)

### INTRODUCCIÓN:

El desarrollo de inhibidores anti-FVIII representa la complicación más grave de la hemofilia, implicando una mayor morbimortalidad y complejidad terapéutica. Son anticuerpos neutralizantes frente al FVIII exógeno, originados por la interacción entre factores genéticos no modificables y relacionados con la exposición terapéutica. Aunque predominan en hemofilia A grave, también pueden aparecer en formas leves/moderadas, transformando un fenotipo hemorrágico leve en uno funcionalmente grave. Mutaciones del gen F8, como p.R2150H, incrementan el riesgo incluso con niveles basales relativamente conservados.

### OBJETIVO:

Describir la aparición recurrente de inhibidor en un paciente con hemofilia A leve portador de la mutación p.R2150H, analizando el papel de la predisposición genética y de la reexposición intensiva a FVIII como desencadenantes, así como las estrategias terapéuticas empleadas y su evolución clínica.

### MATERIAL:

Se realiza un estudio descriptivo de un paciente adolescente con hemofilia A leve. Para ello, se integran datos clínicos, genéticos y analíticos para evaluar los factores de riesgo implicados en el desarrollo de inhibidores, así como factores relacionados con el tratamiento, especialmente intensidad y contexto de la exposición al FVIII. También,

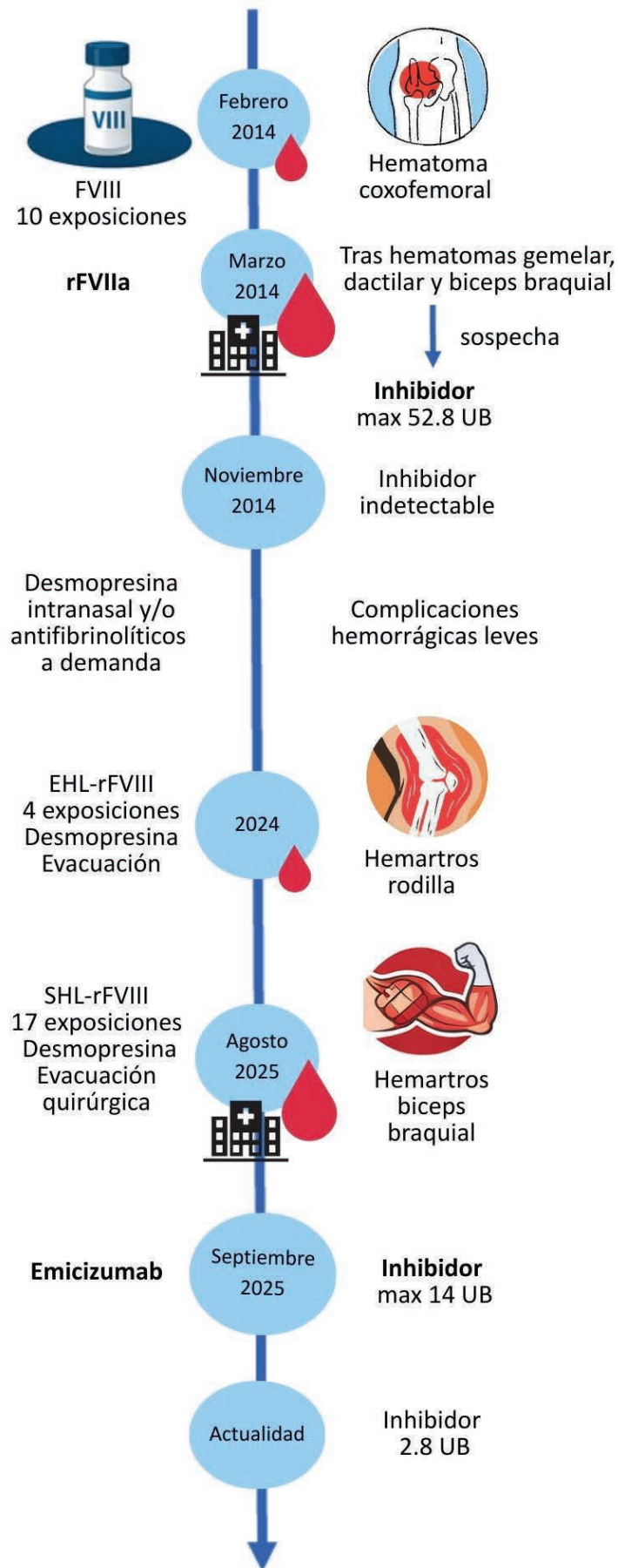
el manejo en cada uno de los episodios de inhibidor según avances terapéuticos.

### RESULTADOS:

Varón de 16 años con hemofilia A leve (FVIII 6%), mutación p.R2150H y antecedente familiar de inhibidor. A los 5 años desarrolló inhibidor de alto título tras exposición repetida a FVIII, tratado con rFVIIa hasta negativización. Posteriormente presentó sangrados leves. En 2025, tras hematoma muscular grave y reexposición intensiva a FVIII, desarrolló un segundo inhibidor. La profilaxis con emicizumab permitió control hemorrágico completo, resolución del hematoma, recuperación funcional y persistencia de inhibidor a bajo título sin nuevas complicaciones.

### CONCLUSIONES:

- En hemofilia A no grave, el desarrollo de inhibidores está condicionado por predisposición genética, antecedentes familiares y exposiciones intensivas a FVIII, pudiendo aparecer de forma precoz y recurrente, alterando significativamente el fenotipo clínico.
- La identificación temprana de pacientes de alto riesgo mediante genotipificación, junto con estrategias que minimicen la exposición a FVIII y prioricen alternativas como desmopresina, es fundamental.
- Las terapias no sustitutivas como emicizumab ofrecen control hemostático seguro, mejoran la calidad de vida y facilitan la resolución del inhibidor.



## P-061 Déficit de factor V adquirido en paciente con penfigoide ampuloso: a propósito de un caso

Macías Aguilera, L.M.; Fernández Vilchez, V.; Colacio Moyano, E.; Nieto Hernández, M.D.M.; López López, J.A.

Hospital Universitario de Jaén

### INTRODUCCIÓN:

El déficit adquirido del factor V es un trastorno infrecuente de la coagulación, asociado a autoanticuerpos, con manifestaciones desde alteraciones analíticas aisladas hasta hemorragias graves. Las dermatosis ampulosas autoinmunes constituyen un entorno inmunológico complejo donde pueden desarrollarse fenómenos de autoinmunidad cruzada y alteraciones hemostáticas. El penfigoide ampuloso, mediado por IgG contra proteínas de la unión dermoepidérmica, genera activación inmunitaria sostenida que podría inducir déficits de coagulación. Presentamos déficit severo de factor V sin inhibidor detectable en paciente con penfigoide ampuloso.

### OBJETIVO:

Describir un caso de déficit adquirido severo de factor V en un paciente con penfigoide ampuloso activo y destacar la posible relación inmunológica entre las dermatosis ampulosas autoinmunes y alteraciones graves de la coagulación.

### MATERIAL:

Se realizó un estudio descriptivo de un caso clínico mediante revisión de los datos clínicos, evolutivos y analíticos del paciente. Se llevó a cabo un estudio completo de coagulación, se investigó la presencia de inhibidor y se efectuaron controles seriados para valorar la persis-

tencia del déficit y su relación temporal con la actividad del penfigoide ampuloso.

### RESULTADOS:

Varón de 90 años con penfigoide ampuloso que, coincidiendo con un brote grave de la enfermedad (junio de 2025), presentó anemia severa y coagulopatía inicialmente atribuida a dabigatrán, sin sangrado activo, con INR 16,15 y TTPa 163,3 s. La alteración no corrigió tras idarucizumab, vitamina K, complejo protrombínico y plasma fresco congelado. El estudio mostró déficit adquirido severo de factor V (1,8–2,5%), destacando coagulación previamente normal. La búsqueda de inhibidor mediante Test de Kasper y método de Bethesda resultó negativa.

### CONCLUSIONES:

El déficit adquirido de factor V debe sospecharse ante coagulopatía grave con prolongación simultánea de TP y TTPa que no corrige tras reversión de anticoagulación. En pacientes con penfigoide ampuloso activo, las alteraciones severas de la coagulación pueden reflejar un fenómeno autoinmune subyacente. Este caso sugiere que las dermatosis ampulosas pueden asociarse a déficits severos de factor V incluso sin inhibidor detectable, ampliando el espectro descrito y reforzando la necesidad de estudio específico de factores ante coagulopatías inexplicadas.

## P-062 Enfermedad de von Willebrand tipo 2N: reto diagnóstico a propósito de dos casos clínicos en nuestro centro

Macías Aguilera, L.M.; Flores González, J.C.; Fernández Vilchez, V. (1); Nieto Hernández, M.D.M.; López López, J.A.

Hospital Universitario de Jaén

### INTRODUCCIÓN:

La enfermedad de von Willebrand tipo 2N es un trastorno hemorrágico hereditario de herencia autosómica recesiva, causado por un defecto en el dominio del factor von Willebrand (FVW) responsable de la unión al factor VIII (FVIII). La menor afinidad FVW-FVIII acelera el aclaramiento del FVIII, reduce su vida media y disminuye sus niveles plasmáticos, pudiendo confundirse con una hemofilia A leve. La función del FVW en la adhesión plaquetaria suele conservarse, lo que dificulta el diagnóstico y requiere estudios específicos.

### OBJETIVO:

Describir las características clínicas, analíticas y moleculares de dos pacientes diagnosticadas de Enfermedad de von Willebrand tipo 2N en nuestro centro, destacando las dificultades diagnósticas y las implicaciones clínicas del subtipo.

### MATERIAL:

Estudio descriptivo retrospectivo de dos pacientes con fenotipo hemorrágico evaluadas en nuestro centro. Se recogieron datos clínicos, analíticos y moleculares para confirmar el diagnóstico de la Enfermedad de von Willebrand tipo 2N.

### RESULTADOS:

Se estudió a dos mujeres de 42 y 66 años por sangrado mucocutáneo, una de ellas presentó además sangrado ginecológico y postprocedimiento (ISTH-BAT 5 y 15). No presentaban antecedentes familiares. El FVIII fue 18% y 61,9%, con FVW:Ag normal o elevado y actividad conservada; el cociente FVIII/FVW:Ag fue baja. El ensayo de unión FVW-FVIII fue patológico en una y normal en otra. El estudio genético confirmó homocigosis c.2561G>A (p.Arg854Gln). Fueron tratadas con concentrado FVW/FVIII, con buena respuesta clínica.

### CONCLUSIONES:

- La EVW tipo 2N debe sospecharse ante sangrado con niveles bajos o normal-bajos de FVIII y FVW antigénico y actividad conservados.
- Su similitud con la hemofilia A leve puede retrasar el diagnóstico, siendo clave el cociente FVIII/FVW:Ag y los ensayos de unión FVW-FVIII.
- La confirmación genética identifica el mecanismo fisiopatológico y explica la variabilidad fenotípica.
- Nuestro estudio subraya la importancia de un enfoque diagnóstico integral para reconocer este subtipo infrecuente.

	Caso 1	Caso 2
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino
<b>Edad</b>	42	66
<b>Tipo de sangrado predominante</b>	Mucocutáneo	Mucocutáneo, ginecológico, post-intervención
<b>ISTH Bleeding Score</b>	5 puntos	15 puntos
<b>Antecedentes familiares de sangrado</b>	No	No
<b>FVIII (%)</b>	18%	61.9%
<b>VWF:Ag (%)</b>	256%	134.3%
<b>Actividad VWF (RCo) (%)</b>	165%	120.1%
<b>Relación FVIII / VWF:Ag</b>	0.07	0.46
<b>Multímeros VWF</b>	Normales	Normales
<b>Ensayo unión VWF-FVIII</b>	Disminuido	Normal
<b>Genética VWF</b>	Homocigota c.2561G>A (p.Arg854Gln)	Homocigota c.2561G>A (p.Arg854Gln)
<b>Diagnóstico final</b>	EvW 2N	EvW 2N
<b>Tratamiento utilizado</b>	FVW/FVIII en caso de intervención	FVW/FVIII en caso de intervención
<b>Respuesta clínica</b>	Buena respuesta, no complicaciones hemorrágicas	Buena respuesta, no complicaciones hemorrágicas

## P-063 Experiencia en vida real con Avatrombopag en nuestro centro

Flores González, J.C.; Cabrera Romero, A. (1); Fernández Vilchez, V.; Nieto Hernández, M.D.M.; López López, J.A.

Hospital Universitario de Jaén

### INTRODUCCIÓN:

Avatrombopag es un agonista del receptor de trombopoyetina indicado en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (PTI) crónica y trombocitopenia asociada a enfermedad hepática crónica (EHC). Su administración oral y escasas interacciones lo convierten en una alternativa atractiva frente a otros TPO-RA.

### OBJETIVO:

Describir las características clínicas, eficacia y tolerancia de avatrombopag en pacientes tratados en el Hospital Universitario de Jaén.

### MATERIAL:

Estudio retrospectivo observacional que incluyó a 69 pacientes tratados con avatrombopag en el Complejo Hospitalario Universitario de Jaén desde noviembre de 2022 hasta enero de 2026. Se recogieron variables demográficas, indicación, líneas previas, dosis inicial, ajustes, respuesta, efectos adversos y continuidad del tratamiento. Se definió respuesta completa como recuento plaquetario  $>100 \times 10^9/L$  y respuesta parcial como  $>30 \times 10^9/L$  y al menos duplicar el basal. Las características demográficas y clínicas de la cohorte se resumen en la Tabla 1.

### RESULTADOS:

Se incluyeron 69 pacientes (65% mujeres), con predominio de PTI (61%). La dosis inicial fue 20 mg/24 h en el 64%, requiriéndose ajuste en el 57%, principalmente por trombocitosis. La tasa global de respuesta fue del 73% (54% completa, 19% parcial). El 83% no presentó efectos adversos, que fueron leves cuando aparecieron. Al cierre, el 59% continuaba en tratamiento. La distribución por diagnóstico y los eventos adversos se muestran en las Figuras 1 y 2.

### CONCLUSIONES:

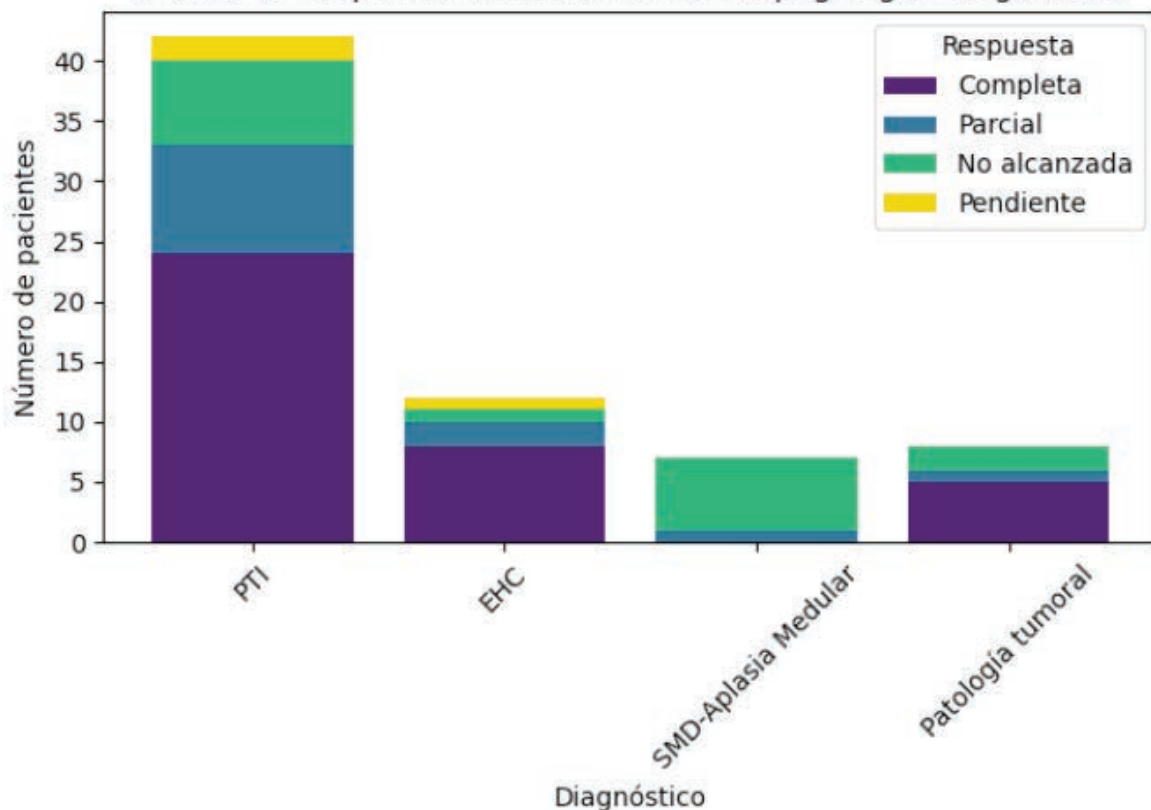
En nuestra cohorte, Avatrombopag ha mostrado un perfil de eficacia y tolerancia favorable en condiciones de práctica clínica real. La mayoría de los pacientes con PTI y EHC presentó una respuesta clínica adecuada, y las reacciones adversas fueron escasas y leves. Su uso puntual como optimizador plaquetario en procedimientos quirúrgicos se ha mostrado también eficaz. La flexibilidad de ajuste de dosis y su buena biodisponibilidad lo convierten en una herramienta útil en contextos clínicos diversos.

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de los pacientes tratados con avatrombopag (n = 69)

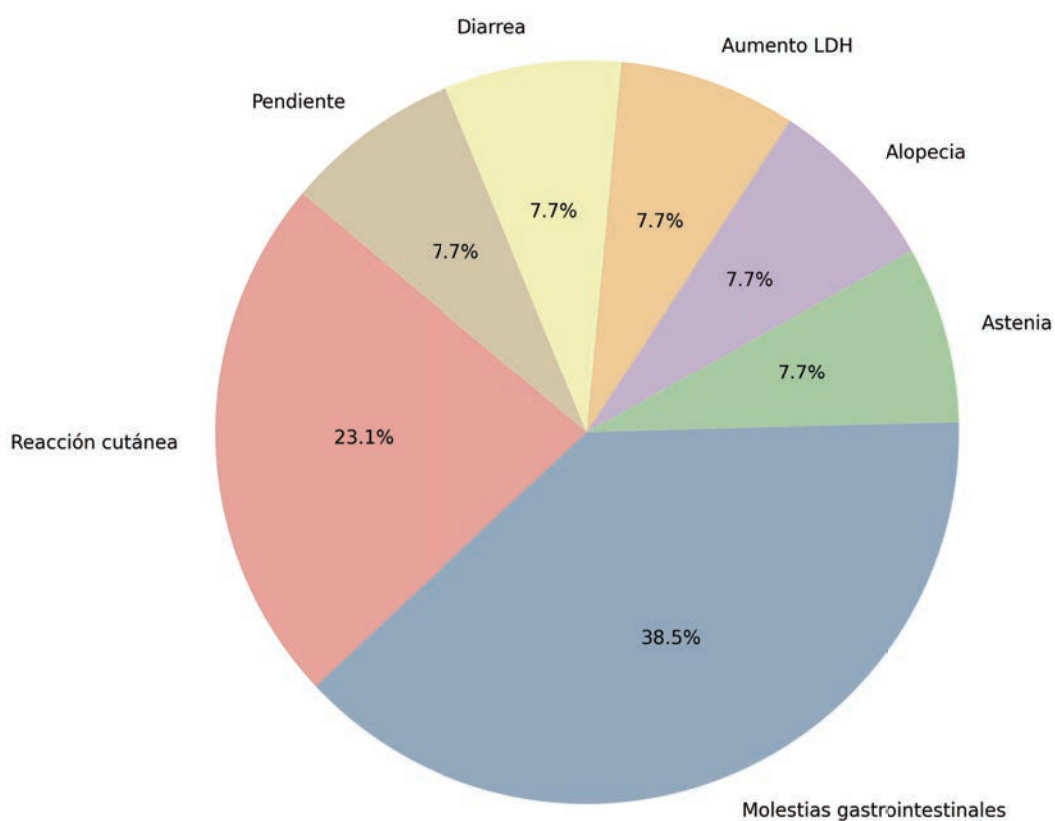
Variable	Resultado
<b>Edad, años</b>	
Media $\pm$ DE	63,3 $\pm$ 16,7
Mediana (rango)	64 (17–93)
<b>Sexo, n (%)</b>	
Mujer	45 (65,2)
Hombre	24 (34,8)
<b>Líneas previas de tratamiento</b>	
Media	1,3
Mediana	1
<b>Indicación de avatrombopag, n (%)</b>	
Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)	42 (60,9)
Enfermedad hepática crónica	12 (17,4)
Patología tumoral	8 (11,6)
Síndrome mielodisplásico	6 (8,7)
Aplasia medular	1 (1,4)
<b>Dosis inicial, n (%)</b>	
20 mg cada 24 h	44 (63,8)
40 mg cada 24 h	25 (36,2)
<b>Respuesta al tratamiento, n (%)</b>	
Respuesta completa	37 (53,6)
Respuesta parcial	13 (18,8)
No respuesta	16 (23,2)
Pendiente de evaluación	3 (4,3)
<b>Ajuste de dosis, n (%)</b>	
Requirieron ajuste de dosis	39 (56,5)
— <i>Disminución por trombocitosis</i>	
26 (37,7 del total; 66,7 de los ajustados)	
— <i>Aumento por respuesta parcial o falta de respuesta</i>	
12 (17,4 del total; 30,8 de los ajustados)	

Abreviaturas: DE, desviación estándar.

Gráfica 1. Respuesta clínica a avatrombopag según diagnóstico



Gráfica 2. Distribución de efectos adversos asociados a avatrombopag



## P-064 Experiencia en vida real con avatrombopag en pacientes con trombocitopenia: resultados de una cohorte unicéntrica

Serrano García, N.; Navarro Recio, M.; Rodríguez López, M.; López Jaime, F.J.

Hematología y Hemoterapia/ Hospital Regional de Málaga

### INTRODUCCIÓN:

Avatrombopag es un agonista del receptor de trombopoyetina (TPO-RA) aprobado para trombocitopenia inmune (PTI). La evidencia en práctica clínica real es limitada, especialmente en trombocitopenias secundarias, pacientes multirrefractarios o con tratamientos concomitantes con riesgo hemorrágico/trombótico.

### OBJETIVO:

Describir eficacia, seguridad y patrones de uso de avatrombopag en una cohorte de trombocitopenia en vida real.

### MATERIAL:

Estudio observacional retrospectivo de pacientes tratados con avatrombopag. Se recogieron datos

demográficos, etiología, tratamientos previos y concomitantes, dosis, tiempo hasta respuesta, duración, respuesta plaquetaria, pérdidas de respuesta, discontinuaciones y eventos adversos hemorrágicos/trombóticos.

La respuesta se evaluó mediante recuento plaquetario, considerado como  $>50 \times 10^9/L$ .

### RESULTADOS:

Se incluyeron 51 pacientes (edad media 52,4 años; 33 hombres/18 mujeres). La mediana de tratamientos previos fue 1 (rango 0–10); 14 habían recibido previamente otro TPO-RA. El motivo principal de cambio a avatrombopag fue ineficacia (54,9%) e intolerancia (15,7%). Dieciséis pacientes presentaban trombocitopenia secundaria: 5 asociada a enfermedades autoinmunes (LES, síndrome de Sjögren) y 11 relacionada con cáncer activo (incluyendo 4 tras trasplante de progenitores hematopoyéticos y 2 tras terapia CAR-T).

Se incluyeron 51 pacientes (edad media 52.4 años; 33 hombres/18 mujeres).

La mediana de tratamientos previos fue 1 (rango 0-10); 14 habían recibido previamente otro TPO-RA.

El motivo principal de cambio avatrombopag fue ineficacia (54.9%) e intolerancia (15.7%).

Dieciséis pacientes presentaban trombocitopenia secundaria: 5 asociada a enfermedades autoinmunes (LES, síndrome de Sjögren) y 11 relacionada con cáncer activo (incluyendo 4 tras trasplante de progenitores hematopoyéticos y 3 tras terapia CAR-T)

Siete pacientes recibían antiagregación y cuatro, anticoagulación concomitante.

El recuento plaquetario basal medio fue  $23 \times 10^9/L$ .

La dosis inicial fue 20mg/día en el 88.2%. La pauta de mantenimiento más frecuente fue 40 mg/día (27.4%) seguida de 20mg tres días/semana (13.7%)

La mediana de tiempo hasta respuesta fue 8 días y la duración media del tratamiento 59 semanas. El 92.1% alcanzó  $>50 \times 10^9/L$  y el 64.7% mantenía  $>100 \times 10^9/L$  al final del seguimiento. El 9% presentó pérdida de respuesta ( $<30 \times 10^9/L$ ). La cifra máxima media fue  $303 \times 10^9/L$  y en la última visita  $143 \times 10^9/L$ .

Cinco pacientes discontinuaron el fármaco y se documentaron cinco fracasos terapéuticos. Siete recibieron tratamiento concomitante (prednisona, fostamatinib, azatioprina o micofenolato). Se registraron 4 episodios hemorrágicos (1 grave: hematoma cerebral) y 2 eventos trombóticos (TEP y TVP).

### CONCLUSIONES:

En esta cohorte de práctica clínica real, avatrombopag mostró alta tasa de respuesta y rápida elevación plaquetaria, incluso en trombocitopenia secundaria y pacientes con tratamientos previos múltiples o concomitantes complejos. El perfil de seguridad fue aceptable, aunque la presencia de eventos hemorrágicos y trombóticos apoya una monitorización estrecha y una evaluación individualizada del riesgo.

## P-065 Experiencia inicial con efanesoctocog alfa en pacientes adultos con hemofilia a grave en la práctica clínica real

De Las Nieves Egea, A.F.; Domínguez Rodríguez, J.F.; Carranco Falcón, A.R.

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva

### INTRODUCCIÓN:

La profilaxis con factor VIII (FVIII) en hemofilia A ha evolucionado desde concentrados de vida media estándar (SHL) hacia moléculas de vida media extendida (EHL), permitiendo reducir infusiones y mejorar la individualización. Efanesoctocog alfa, un FVIII independiente del factor von Willebrand y de vida media ultraextendida, posibilita administración semanal con niveles valle sostenidos. La evidencia en práctica real es limitada. Nuestro objetivo es describir la experiencia inicial con efanesoctocog alfa en adultos con hemofilia A grave en nuestro centro.

### OBJETIVO:

Describir la experiencia inicial en práctica clínica real con efanesoctocog alfa en pacientes adultos con hemofilia A grave y explorar su impacto temprano en la adherencia y el control hemorrágico.

### MATERIAL:

Estudio descriptivo retrospectivo de tres pacientes adultos con hemofilia A grave sin inhibidor, seguidos en nuestro centro. Se recogieron características clínicas basales, presencia de artropatía hemofílica, tratamientos previos con FVIII SHL y/o EHL, motivo del cambio terapéutico, dosis de efanesoctocog alfa y evolución clínica tras su inicio cuando estuvo disponible. La indicación fue individualizada, con reevaluación conjunta con Rehabilitación en dos casos.

### RESULTADOS:

Tres pacientes (29–42 años); dos con artropatía hemofílica y uno sin daño estructural inicial.

Paciente 1, sin artropatía y con baja adherencia previa, inició efanesoctocog alfa con objetivo de simplificar el tratamiento, sin sangrados ni consultas urgentes hasta la fecha.

Paciente 2, con artropatía avanzada y sangrado persistente previo, cambió de tratamiento sin episodios hemorrágicos posteriores.

Paciente 3, con artropatía severa, obesidad y adherencia irregular previa, no presentó sangrados ni desarrollo de inhibidor durante el seguimiento inicial.

### CONCLUSIONES:

Nuestra experiencia inicial sugiere que efanesoctocog alfa es una opción terapéutica útil en la práctica clínica real para adultos con hemofilia A grave previamente tratados con FVIII SHL y/o EHL. Su uso permitió estrategias individualizadas orientadas a mejorar la adherencia y el control del sangrado articular.

Los datos del seguimiento precoz son favorables, especialmente en el paciente con evaluación posterior documentada, aunque se requiere un seguimiento más prolongado para confirmar su impacto clínico a largo plazo.

Paciente	Edad	Artropatía	Tratamientos previos	Motivo del cambio	Dosis	Fecha de inicio	Seguimiento	Evolución
1	29	No	FVIII SHL / EHL	Baja adherencia	50 U/kg/semana (5500 UI)	12/11/2025	No disponible	Sin incidencias
2	37	Sí (avanzada)	FVIII SHL / EHL	Sangrado articular persistente	50 U/Kg/semana (3500 UI)	12/11/2025	No disponible	Sin incidencias
3	42	Sí (severa)	FVIII SHL / EHL / profilaxis no sustitutiva	FVIII SHL / EHL / profilaxis no sustitutiva	50 U/kg/semana (5000 UI)	29/08/2025	Sí (Octubre 2025)	Sin hemartros ni sangrados. FVIII 89%, inhibidor negativo.

## P-066 Impacto del autocontrol y el autoanálisis en el tiempo en rango terapéutico de pacientes anticoagulados con fármacos anti-vitamina K

Carrasco Adame, S.; Torres Vallejos, D.; García-Donas Gabaldón, G.; Ortegón Alcaide, S.; García Díez, M.; Lara Fiallos, J.; Rodríguez Fernández, A. *Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla*

### INTRODUCCIÓN:

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) tienen un estrecho margen terapéutico que requiere monitorización constante. El Tiempo en Rango Terapéutico (TRT) es el indicador de calidad y seguridad; valores inferiores al 65% incrementan el riesgo de eventos trombóticos o hemorrágicos. El autocontrol (autoanálisis y autosuficiencia) y el autoanálisis (medición autónoma con dosificación profesional) surgen como estrategias para mejorar la estabilidad y comodidad. Estudios previos sugieren que la mayor implicación del paciente mejora el control del INR y la satisfacción.

### OBJETIVO:

Evaluar el impacto de los programas de autocontrol y autoanálisis en el TRT tras un año de seguimiento en una cohorte de pacientes de nuestro hospital en los últimos 6 años. Se busca determinar si existe un aumento significativo del TRT respecto a los valores basales previos y comparar la magnitud de esta mejora entre el grupo de pacientes que realiza autocontrol frente al grupo de autoanálisis.

### MATERIAL:

Estudio observacional retrospectivo de una cohorte inicial de 64 pacientes. Se incluyeron 38 tras exclusiones (seguimientos menores de un año o falta de registros basales), 29 en el grupo de autocontrol y 9

en autoanálisis. Se midió el TRT basal, a los 3, 6 y 12 meses mediante el método de Rosendaal. Se analizaron y se compararon las diferencias de eficacia entre ambas modalidades para evaluar mejora del TRT. Se definió control óptimo según las guías vigentes (TRT >65%).

### RESULTADOS:

En el grupo de autocontrol, el TRT medio aumentó del 57.90% basal al 71.28% a los 12 meses, alcanzando objetivos de control óptimo. En el grupo de autoanálisis, el TRT basal fue del 43.06%, incrementándose hasta el 64.93% al año. Aunque hubo variabilidad individual con des-censos aislados, ambos modelos mostraron

una tendencia de mejora progresiva desde el tercer mes. Globalmente, los pacientes en autocontrol alcanzaron niveles de estabilidad superiores y más consistentes al año en comparación con los de autoanálisis.

### CONCLUSIONES:

La participación activa del paciente eleva el TRT en ambas estrategias. Destaca la mayor progresión proporcional en autoanálisis (21,87%) frente a autocontrol (13,38%), que partía de un mejor nivel absoluto. Ante la limitación muestral (n pequeña), ambos modelos son herramientas esenciales para la seguridad de pacientes no candidatos a anticoagulantes directos (ACODs). Implementar estos programas permite reducir complicaciones y potenciar la autonomía, siendo una alternativa clave para optimizar el manejo de los fármacos anti-vitamina K.

	Sexo		Edad		TRT basal (media)	TRT 3 meses (media)	TRT 6 meses (media)	TRT 12 meses (media)
	V	M	Media	Mediana				
AUTOCONTROL (29)	19	10	48,03	53	57,90	61,96	69,69	71,28
AUTOANALISIS (9)	5	4	59,22	57	43,06	49,89	61,61	64,93

## P-067 Indicación de tromboprofilaxis en la embarazada: revisión de criterios y práctica clínica

Fernández Donoso, A.; Ortegón Alcaide, S.; García-Donas Gabaldón, G.; García Díez, M.; Sojo Masero, C.; Rodríguez Fernández, A.

Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

El embarazo aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), con una incidencia de 1 a 2 casos por cada 1000 gestaciones y mayor probabilidad en el periodo posparto. La evaluación del riesgo trombótico no debe limitarse al inicio de la gestación, sino repetirse durante el embarazo y el puerperio. Una valoración individualizada permite identificar a quienes precisan medidas preventivas y ajustar la profilaxis de forma segura, evitando tanto la infraestimación como la sobreindicación terapéutica.

### OBJETIVO:

Evaluar la correcta indicación de heparina de bajo peso molecular (HBPM) profiláctica en mujeres embarazadas, de acuerdo con la Guía del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), que utiliza una escala de puntuación de factores de riesgo.

### MATERIAL:

Se realizó un estudio observacional descriptivo entre octubre de 2025 y enero de 2026. Se incluyeron 30 gestantes en profilaxis con HBPM desde el primer trimestre, principalmente derivadas por Ginecología y Atención Primaria, que acudieron a consulta de Trombología para

control anti-Xa. En la primera visita se realizó historia clínica y se evaluó el riesgo e indicación de ETV según la escala del RCOG. Todas iniciaron seguimiento en el primer trimestre con la profilaxis ya indicada.

### RESULTADOS:

La mediana de edad fue 37 años. El 47 % procedía de la privada. Diez pacientes tenían trombofilia de alto riesgo, siete de bajo riesgo y 93 % sin antecedentes de ETV. Según la RCOG, 13 tenían indicación de HBPM desde el primer trimestre, 13 a partir de la semana 28 y 4 sin indicación. De las 17 sin criterio inicial, diez tenían abortos previos y, pese a informar de la falta de evidencia, todas continuaron con HBPM, excepto una.

### CONCLUSIONES:

Existe falta de consenso sobre la indicación de HBPM en el embarazo, y la evidencia es de muy baja certeza por limitaciones metodológicas de los estudios. Las recomendaciones se basan en opinión de expertos, estudios observacionales y extrapolaciones de no gestantes. Muchas embarazadas reciben profilaxis por abortos repetidos sin criterios estrictos, y la mayoría prefiere continuar pese a la falta de evidencia. Esto refuerza la necesidad de valoración individualizada, y la escala RCOG ayuda a unificar criterios y guiar decisiones.

<b>Escala del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</b>	
<b>Puntuación</b>	<b>Factores de riesgo</b>
4	Antecedente de trombosis previa (excepto tras una cirugía mayor) y síndrome de hiperestimulación ovárica
3	Antecedente de trombosis tras una cirugía mayor Trombofilias de alto grado Diversas comorbilidades médicas (cáncer, insuficiencia renal, lupus, etc.) Procedimiento quirúrgico anteparto y posparto Hiperémesis
2	Cesárea urgente intraparto Obesidad con IMC $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup>
1	Edad > 35 años Paridad de tres o más Trombofilia de bajo grado Historia familiar Venas varicosas Tabaquismo Preeclampsia Embarazo múltiple Cesárea electiva Parto prolongado Hemorragia Parto pretérmino Muerte fetal Infección sistémica Inmovilidad o deshidratación
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si se exceden los 3 puntos → profilaxis desde el primer trimestre de gestación</li> <li>- Si la puntuación es de 3 → profilaxis desde la semana 28 de gestación</li> <li>- Si la puntuación es menor de 3 → no profilaxis</li> </ul>	

Resultados		
n		30
Mediana edad		37 (25-50)
Procedencia	Pública	16 (53%)
	Privada	14 (47%)
Antecedentes Enfermedad tromboembólica venosa	Si	2 (7%)
	No	28 (93%)
Numero de abortos	0	13 (43%)
	< 3	9 (30%)
	>= 3	8 (27%)
Estudio trombofilia	No estudio	3 (10%)
	Sin riesgo	10 (33%)
	Bajo	7 (23%)
	Alto	10 (33%)
Puntuación escala del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	>= 4	13 (43%)
	3	4 (13%)
	< 3	13 (43%)
Indicación Heparina Bajo Peso Molecular en profilaxis	No indicada	13 (43%)
	Desde primer trimestre	13 (43%)
	Desde semana 28	4 (13%)

## P-068 Reevaluación de muestras de anticoagulante lúpico positivas para implantar un algoritmo automatizado basado en la ISTH

Fernández Vilchez, V.; Flores González, J.C.; Colacio Moyano, E.; Nieto Hernández, M.D.M.; López López, J.A.

Hospital Universitario de Jaén

### INTRODUCCIÓN:

La aplicación automatizada de los criterios establecidos por la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) para la detección del anticoagulante lúpico (LA) optimiza la operatividad del laboratorio clínico y favorece la homogeneización de los criterios diagnósticos. La integración de un algoritmo secuencial automatizado pretende minimizar la variabilidad analítica y reducir interferencias.

### OBJETIVO:

Evaluar los cambios derivados de la implantación del algoritmo automatizado conforme a las recomendaciones de la ISTH y determinar su repercusión sobre la interpretación de resultados previamente clasificados como positivos

### MATERIAL:

Se analizaron 231 muestras inicialmente positivas para anticoagulante lúpico (115 DRVV, 76 sílica y 40 ambas). El método A empleó HemosIL SCT® y dRVVT Screen/Confirm® en ACL TOP 550®. Tras >3 meses, se reevaluaron con un algoritmo secuencial screen-mix-confirm (método

B) utilizando STA DRVV Screen/Confirm®, PTT-LA® y Staclot LA® en STA R Max®. Se realizó fase de mezcla con pool normal comercial y cálculo diario de tiempos de referencia, registrando INR e intervalo entre determinaciones.

### RESULTADOS:

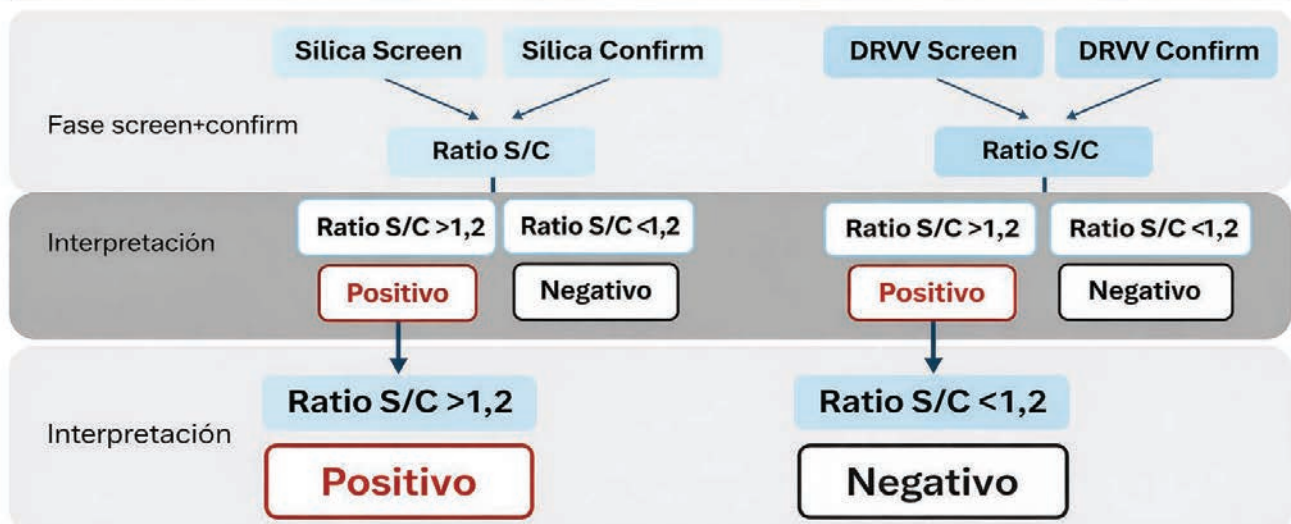
En las 122 muestras positivas por DRVV en el método A, el 2,5% resultaron falsos positivos por screen negativo en la reevaluación. Entre los restantes, un 27,7% correspondían a positivos débiles y un 15,5% presentaban INR >1,5, compatible con interferencia por AVK. En la vía sílica, el 22,3% de los positivos iniciales fueron falsos positivos por screen negativo y el 17,6% correspondieron a positivos débiles.

### CONCLUSIONES:

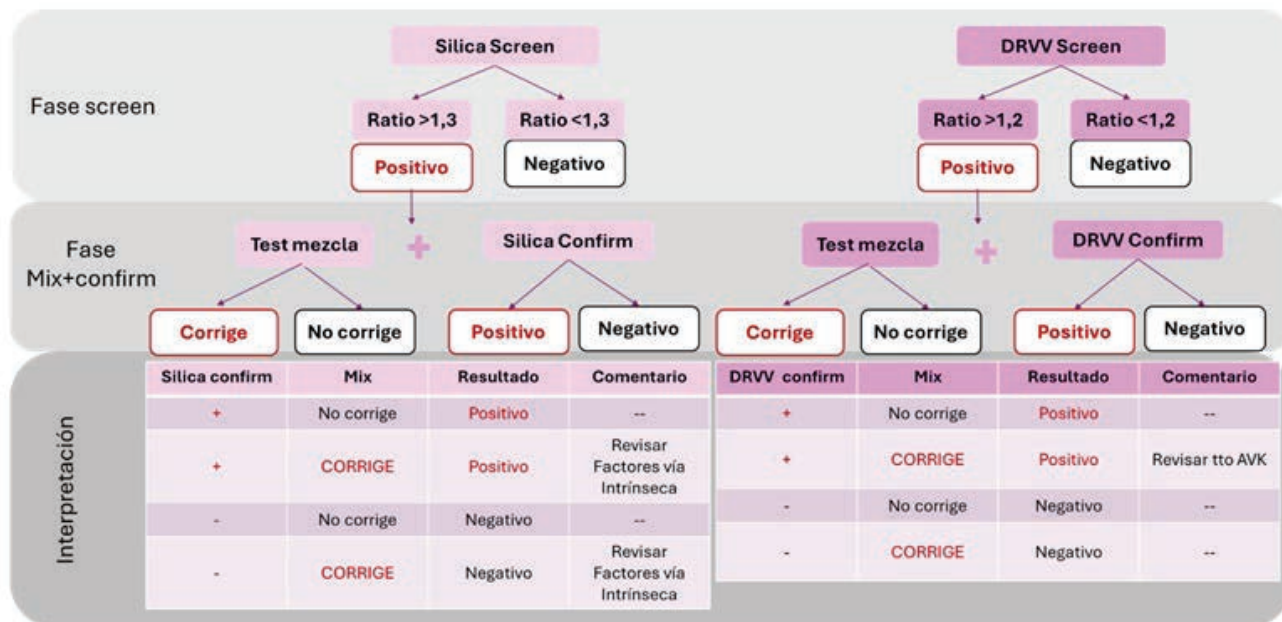
La implementación del algoritmo secuencial automatizado permitió reducir significativamente los falsos positivos, identificar interferencias analíticas y disminuir la variabilidad interdiaria e interlote mediante el cálculo diario de tiempos de referencia. Estos resultados demuestran una mejora en la especificidad diagnóstica del AL y una mayor estandarización del proceso analítico en el laboratorio de hemostasia.

## Figura 1

Método A: screen+confirm para ambas vías a la vez reportando el ratio de ratios de cada vía como único valor para la interpretación. Configurado en el LIS. TR calculados anualmente con la media poblacional.



Método B: Screen-mix+confirm secuencialmente (Recomendaciones ISTH). Configurado en el middleware STA Coag.One (Stago). TR calculados todos los días.



**Tabla 1 - Comparativa Método A vs Método B**

Vía	Positivos A / Neg	Screen negati	Positivos débi	INR >1,5
Vía DRVV	122	3	33	19
Vía Sílica	85	19	15	--

## P-069 Síndrome de von Willebrand adquirido asociado a neoplasias hematológicas: experiencia en un centro de tercer nivel

Navarro Recio, M.I.; López Jaime, F.J.; Rodríguez López, M.; Salmerón Portela, P.

Hematología y Hemoterapia - Hospital Regional Universitario de Málaga

### INTRODUCCIÓN:

El síndrome de von Willebrand adquirido (SVWa) es una entidad infrecuente caracterizada por la aparición de alteraciones funcionales y cuantitativas del factor von Willebrand (FvW) en pacientes sin antecedentes hemorrágicos familiares. Se asocia con frecuencia a trastornos hematológicos, especialmente neoplasias mieloproliferativas y linfoproliferativas, y puede cursar con sangrados clínicamente relevantes o diagnosticarse de forma incidental.

### OBJETIVO:

Describir las características clínicas, analíticas, terapéuticas y evolutivas de una cohorte de pacientes con SVWa diagnosticados en un hospital terciario.

### MATERIAL:

Estudio retrospectivo observacional de pacientes diagnosticados de SVWa en nuestro centro. Se recogieron variables demográficas, enfermedad de base, manifestaciones hemorrágicas, parámetros analíticos al diagnóstico, tratamientos recibidos (tanto de la enfermedad subyacente como específicos del SVWa), procedimientos invasivos, evolución clínica y eventos adversos.

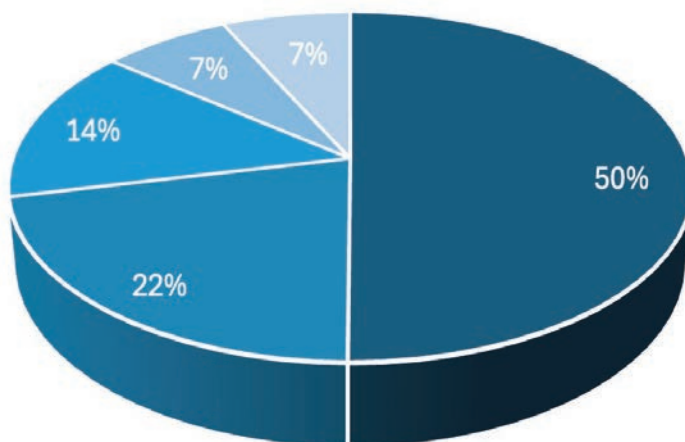
### RESULTADOS:

Se incluyeron 14 pacientes (57% mujeres), con edad media de 59 años. Las entidades asociadas fueron trombocitemia esencial (n=7), macroglobulinemia de Waldenström (n=3), gammapatía monoclonal de significado incierto (n=2), linfoma marginal esplénico (n=1) y leucemia linfocítica crónica (n=1). Nueve pacientes presentaron sangrado, predominantemente mucocutáneo. Once recibieron tratamiento de la enfermedad de base y seis tratamiento específico del SVWa. Se logró resolución en ocho pacientes, con recurrencia en cuatro y un exitus por hemorragia cerebelosa.

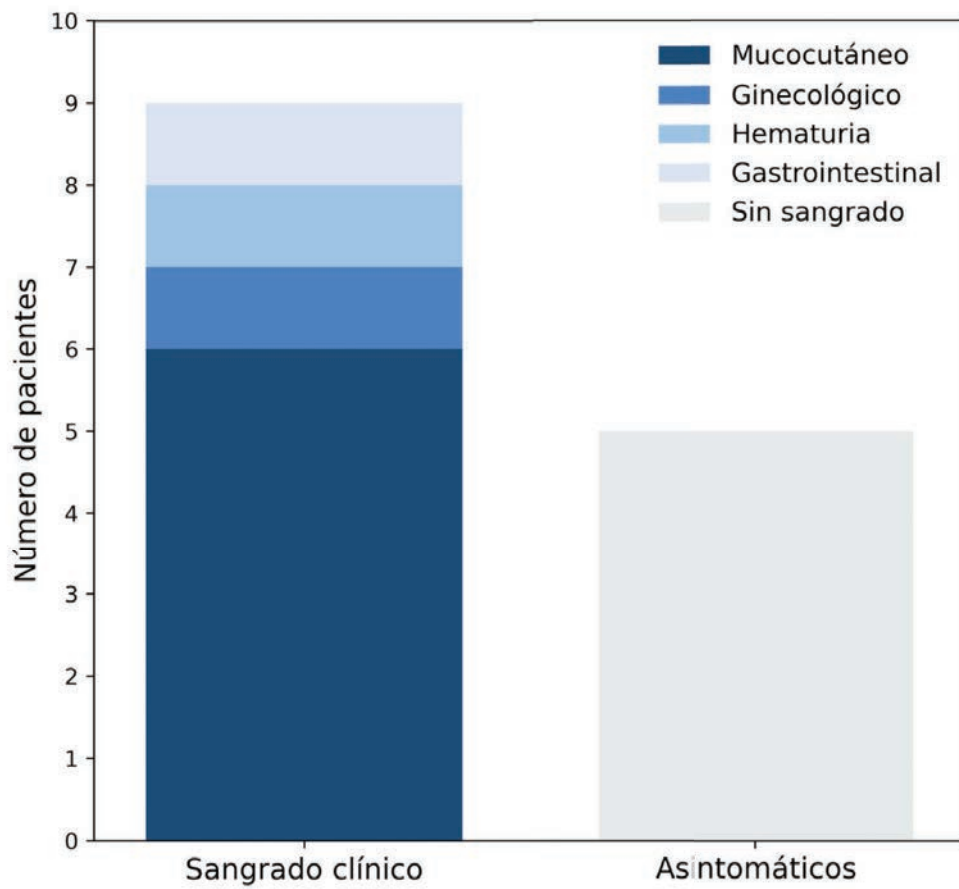
### CONCLUSIONES:

- El SVWa se asocia predominantemente a enfermedades hematológicas y presenta una elevada heterogeneidad clínica, desde pacientes asintomáticos hasta sangrados potencialmente mortales.
- El control de la enfermedad subyacente resulta clave para la resolución del trastorno, aunque el tratamiento específico del SVWa es necesario en una proporción relevante de pacientes.
- Nuestra experiencia refuerza la necesidad de un enfoque multidisciplinar, una valoración individualizada del riesgo hemorrágico y un seguimiento estrecho ante la posibilidad de recurrencia.

**Figura 1. Distribución de las enfermedades asociadas al Síndrome de von Willebrand adquirido**



- Trombocitemia esencial
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Gammapatía monoclonal de significado incierto
- Linfoma marginal esplénico
- Leucemia linfocítica crónica

**Figura 2. Distribución de pacientes según presencia y tipo de sangrado**

## P-070 Trayectorias evolutivas en la PTI infantil: de la respuesta temprana a la respuesta al año

Rosado Rodríguez, A. (1); Delgado Hidalgo, F. (2); Ceballos Chilla, R. (1); Yera Cobo, M. (2); Gálvez Villa, E. (1)

(1) Hematología. Hospital Universitario Jerez de la Frontera

(2) Hematología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

### INTRODUCCIÓN:

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) pediátrica presenta un curso clínico heterogéneo. Aunque la mayoría de los pacientes alcanzan recuentos plaquetarios adecuados, un subgrupo puede no consolidar la respuesta o perderla a medio plazo. Identificar marcadores tempranos asociados a respuesta sostenida podría optimizar el seguimiento y la toma de decisiones terapéuticas.

¿Existe asociación entre la respuesta a los 3 meses y la respuesta al 1.º año (plaquetas >50.000) en niños con PTI?

### OBJETIVO:

Evaluar la asociación entre la respuesta a 3 meses y la respuesta al 1.º año. Describir clínicamente el subgrupo que pierde respuesta entre 3 meses y 1 año.

### MATERIAL:

Estudio observacional retrospectivo multicéntrico en pacientes pediátricos (<18 años) con PTI (2002–2024) atendidos en dos centros (Jerez de la Frontera y Cádiz), incluyendo casos con seguimiento completo mínimo de 12 meses. Se describieron las variables basales. La asociación entre la respuesta a 3 meses y la respuesta al 1.º año se evaluó mediante la prueba exacta de Fisher y se estimó el riesgo relativo (RR).

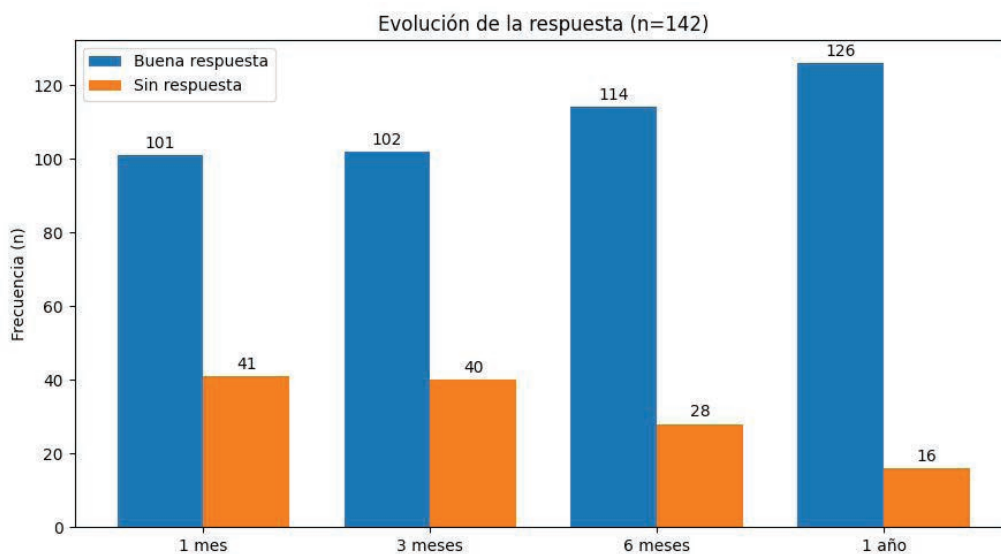
Se definieron trayectorias evolutivas: mantienen buena respuesta, mejoran, persisten sin respuesta y pierden respuesta.

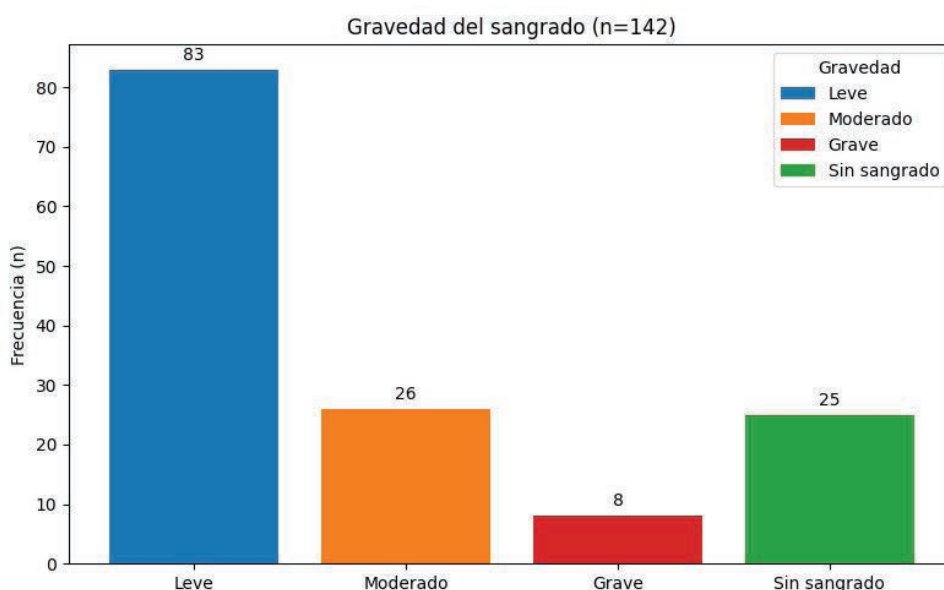
### RESULTADOS:

De 155 pacientes, se analizaron 142. La buena respuesta a 3 meses se asoció con la respuesta al año (Fisher bilateral  $p=0,015$ ). La respuesta anual fue 88,7% (126). Mantuvieron respuesta 93,1% (95/102) de los respondedores precoces versus 77,5% (31/40) de los no respondedores (RR 1,20; IC95% 1,01–1,43). Trayectorias: mantienen 66,9%, mejoran 21,8%, sin respuesta 6,3% y pierden 4,9%. En los que pierden ( $n=7$ ), predominó respuesta parcial y 57,1% requirió segunda línea con eltrombopag, inmunoglobulinas o esplenectomía como principales opciones terapéuticas.

### CONCLUSIONES:

En esta cohorte pediátrica con PTI, la respuesta a los 3 meses se asocia con mayor probabilidad de respuesta al 1.º año, con alto mantenimiento anual entre respondedores precoces. No obstante, un subgrupo pequeño (~5%) pierde la respuesta entre 3 meses y 1 año y más de la mitad requiere escalada terapéutica. Estos hallazgos apoyan ampliar la muestra para caracterizar predictores robustos de pérdida de respuesta y de no respuesta persistente, y orientar estrategias de seguimiento y tratamiento.





**Tabla 1. Cohorte y características demográficas**

Variables	N= 142 / Estadístico
Edad al diagnóstico (años)	Mediana 5; rango 0-18
Grupo de edad 0-5 años	0-5 años 79 (55,6%) 6-11 años 53 (37,3%) 12-18 años 10 (7,0%)
Sexo:	Varón: 79 (55,6%) Mujer: 63 (44,4%)
Infección previa	Si 53 (37,3%) No 88 (62,7%)
Tipo de infección	Viral 43 (30,3%) Bacteriana 11 (7,7%) Sin infección 89 (62,0%)
Vacunación previa (sí)	23 (16,2%)
Ingreso al diagnóstico	Si 115 (81%) No 27 (19%)
Estancia hospitalaria (días)	Media 3,73; mediana 4; rango 0-12
Tratamiento al inicio (sí)	135 (95,1%)
Observación / sin tratamiento	7 (4,9%)
1ª línea: glucocorticoides + IVIG	68 (47,9%)
1ª línea: glucocorticoides	52 (36,6%)
1ª línea: IVIG	15 (10,6%)
1ª línea: sin tratamiento	7 (4,9%)

Abreviaturas: GC = glucocorticoides; IVIG = inmunoglobulina intravenosa.

**Tabla 2. Subgrupo con pérdida de respuesta (n=7; 4,9%)**

Variable	n/N (%)
1ª línea: glucocorticoides	3/7 (42,9%)
1ª línea: glucocorticoides + IVIG	4/7 (57,1%)
Respuesta 1ª línea: predominantemente parcial	6/7 (85,7%)
Requirió 2ª línea	4/7 (57,1%)
2ª línea (solo quienes recibieron 2ª línea; n=4): eltrombopag	2/4 (50,0%)
2ª línea (n=4): IVIG	1/4 (25,0%)
2ª línea (n=4): esplenectomía	1/4 (25,0%)

Nota: los porcentajes del tipo de 2ª línea se calculan sobre n=4 (pacientes del subgrupo que requirieron 2ª línea)

## P-071 Uso de efanesoctocog alfa (Altuvoc) en pacientes con hemofilia A: experiencia en nuestro centro

Macías Aguilera, L.M.; Flores González, J.C.; Fernández Vilchez, V.; Nierto Hernández, M.D.M.; López López, J.A.

Hospital Universitario de Jaén

### INTRODUCCIÓN:

La hemofilia A es un trastorno hemorrágico congénito ligado al cromosoma X por déficit de factor VIII (FVIII), que altera la generación de trombina y predispone a clínica hemorrágica, con afectación articular frecuente y riesgo de artropatía crónica. La profilaxis con FVIII ha mejorado el pronóstico, aunque su vida media está limitada por su unión al factor von Willebrand (FVW). Efanesoctocog alfa es un FVIII recombinante con estructura modificada que prolonga su vida media y disminuye la tasa de sangrado.

### OBJETIVO:

Describir la experiencia clínica y los resultados de eficacia del tratamiento profiláctico con efanesoctocog alfa en pacientes con hemofilia A en nuestro centro, evaluando su impacto en la reducción de sangrados.

### MATERIAL:

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes con hemofilia A en profilaxis con efanesoctocog alfa en nuestro centro.

### RESULTADOS:

Se incluyeron cuatro pacientes con hemofilia A (dos graves y dos leves); dos presentaban artropatía previa. Todos habían recibido profilaxis con

FVIII y en uno de los casos además recibió emicizumab. Los pacientes graves presentaban hemartrosis recurrentes; tras iniciar efanesoctocog alfa no se registraron nuevos sangrados, aunque uno mantuvo dolor articular residual sin evidencia hemorrágica. Los pacientes leves habían presentado episodios hemorrágicos clínicamente relevantes. Tras el cambio terapéutico, no se observaron nuevos sangrados y los episodios previos se resolvieron clínicamente.

### CONCLUSIONES:

- En nuestra experiencia en vida real, el tratamiento con efanesoctocog alfa se asoció a ausencia de sangrados en pacientes con hemofilia A, incluidos casos con eventos relevantes bajo terapias previas. No se registraron nuevos episodios durante el seguimiento.
- Su diseño estructural permite superar la limitación farmacocinética de la unión al factor von Willebrand y mantener niveles plasmáticos sostenidos.
- Este mecanismo podría contribuir a una cobertura hemostática más estable, en línea con lo descrito previamente.

	Dx	Fenotipo hemorrágico	FVIII al Dx	Afect. Articular	Tto previo	Episodios hemorrágicos con tto previo	Episodios hemorrágicos desde inicio con Altuvoc.
Caso 1	Hemofilia A leve	Moderado	47.60%	No	rFVIII SHL si Cx o sangrado	Hematoma muy extenso a pesar de rFVIII	Resolución hematoma tras Altuvoc.
Caso 2	Hemofilia A grave	Grave	<1%	Sí (rodilla, tobillos)	rFVIII EHL 2v x semana //Emicizumab semanal	Sí, empeoramiento hemartros	No/persiste dolor articular
Caso 3	Hemofilia A grave	Grave	<1%	Sí (codos, rodilla, tobillo)	rFVIII SHL 3v x semana	Sí, empeoramiento hemartros	No
Caso 4	Hemofilia A leve	Moderado	18%	No	rFVIII SHL 2v x semana	Sí, hematuria hematemesis	No

# SEVILLA

MORFOLOGÍA  
CLASIFICACIÓN OMS  
HEMATOLOGÍA



## COMUNICACIONES POSTERS

Hemoterapia e Inmunohematología



## P-072 Aloinmunización eritrocitaria múltiple en pacientes politransfundidos: análisis descriptivo de una serie de casos

Muñoz López, M.; Gordillo Fernández, M.; Pimentel Villar, M.A.; Domínguez Muñoz, M.; Couto Caro, M.D.C.

Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

La aloinmunización eritrocitaria es un proceso inmunológico complejo que afecta principalmente a pacientes con elevados requerimientos transfusionales. Dificulta la obtención de hemoderivados compatibles y aumenta el riesgo de complicaciones hemolíticas postransfusionales. Los aloanticuerpos frente a los sistemas Rh y Kell son los más frecuentes y pueden causar incompatibilidad transfusional; otros, como Kidd o Duffy, se asocian a reacciones hemolíticas diferidas y fenómenos de evanescencia, complicando su detección y manejo. Establecer estrategias preventivas individualizadas con selección fenotípica podría reducir su incidencia.

### OBJETIVO:

Describir las características clínicas e inmunohematológicas de tres casos de aloinmunización eritrocitaria múltiple.

### MATERIAL:

Estudio observacional, descriptivo y unicéntrico de tres casos, todos ellos mujeres con edades comprendidas entre 68 y 89 años, atendidas en nuestro centro entre 2024 y 2025, en las que se detectaron múltiples aloanticuerpos: un caso de síndrome mielodisplásico (SMD) transfusión-dependiente y dos casos asociados a transfusiones quirúrgicas

### RESULTADOS:

Identificamos  $\geq 4$  aloanticuerpos por paciente frente a sistemas Rh, Kell, Kidd y Duffy, con implicación adicional de otros sistemas. Aunque las recomendaciones priorizan compatibilidad Rh y Kell en determinados grupos, observamos aloinmunización múltiple también fuera de estos contextos. En el caso con SMD persistieron incompatibilidades pese a unidades antígeno-negativas, identificándose un anti-Doa adicional en laboratorio de referencia. En los casos quirúrgicos, la presencia de cuatro anticuerpos dificultó la localización de unidades compatibles, con las que no se registraron reacciones hemolíticas.

### CONCLUSIONES:

- La aloinmunización eritrocitaria múltiple compromete la compatibilidad transfusional, exigiendo planificación anticipada y coordinación estrecha con centros de transfusión
- La selección de unidades isofenotipo para los sistemas Rh y Kell en determinados pacientes, como aquellos con altos requerimientos o mujeres fértiles, constituye una estrategia clave para optimizar la seguridad transfusional.
- Aunque clásicamente asociada a dependencia transfusional crónica, puede desarrollarse también tras exposiciones limitadas

**Tabla 1. Variables clínicas e inmunohematológicas de los pacientes con aloinmunización eritrocitaria múltiple**

Variable	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad (años)	74	68	86
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer
Patología de base	SMD	Carcinoma seroso de alto grado de ovario estadio IIIc	Fractura periprotésica de cadera
Motivo de transfusión crónica	Anemia transfusión-dependiente	Anemización postquirúrgica	Anemización postquirúrgica
Antecedentes obstétricos (si procede)	G1P1	G2A0P2	G3P3
Nº total de concentrados de hematies transfundidos	41	5	6
Grupo (ABO)	B	A	O
RH (D)	Negativo	Positivo	Positivo
Nº total de aloanticuerpos	5	4	4
Especificidad de aloanticuerpos	anti-Fya, anti-Jkb, anti-Lea, anti-K y anti-Doa	anti-C, anti-E, anti-JKa, anti-K	anti-E, anti-Fyb, anti-M, anti-S.
Aloanticuerpos evanescentes documentados	No	No	No
Presencia de autoanticuerpo	Sí (TCD positivo, autocontrol positivo)	No (TCD negativo, autocontrol negativo)	No (TCD negativo, autocontrol negativo)
Episodios de hemólisis postransfusional	Sí	No	No
Tipo de reacción (AHTR/DHTR/ HHS/ sospecha clínica)	Reacción hemolítica transfusional aguda intravascular	-	-
Medidas adoptadas para garantizar compatibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Restricción transfusional</li> <li>- Solicitud anticipada al Centro Regional de Transfusión</li> <li>- Selección obligatoria unidades antígeno-negativas específicas</li> <li>- Recomendación de <u>isofenotipo</u> extendido si disponible</li> <li>- Premedicación y ritmo de infusión lento.</li> <li>- Vigilancia estrecha postransfusional</li> </ul>		
Retraso transfusional significativo	Sí	Si	No
Resultado transfusional final	Transfusión con unidades seleccionadas sin nueva hemólisis tras ajuste del perfil inmunohematológico.	Transfusión sin complicaciones hemolíticas	Transfusión sin complicaciones hemolíticas

SMD: síndrome mielodisplásico; RTHA: reacción transfusional hemolítica aguda; RHTR: reacción hemolítica retardada; SHH: síndrome de hiperhemólisis; G: gestaciones; P: partos.

**Tabla 2. Fenotipo eritrocitario extendido**

Paciente 1	C-, c+, E-, e+, K-, Cw-, Fya-, Fyb+, Jka+, Jkb-, s+, Lea-, Leb+, Lua-, Lub+, M+, N+, P1-, S+
Paciente 2	C+, c-, E-, e+, K-, k+, Cw-, Fya-, Fyb+, Jka-, Jkb+, Kpa-, Kpb+, Lea-, Leb-, Lub+, M-, N+, P1+, S-, s+
Paciente 3	C+, c+, E-, e+, K-, k+, Cw-, Fya+, Fyb-, Jka+, Jkb+, s+, Kpa-, Kpb+, Lea-, Leb+, Lua-, Lub+, M-, N+, P1+, S-

## P-073 Anemia hemolítica autoinmune recurrente y refractaria en adulto como forma de presentación de síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS-LIKE)

Martín Carmona, A.; Fernández Jiménez, D.; Moreno López, E.

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada

### INTRODUCCIÓN:

El síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS) es un trastorno de disregulación inmunitaria caracterizado por linfoproliferación crónica no maligna y citopenias autoinmunes secundarias a defecto apoptótico. Sin embargo, existen formas ALPS-like con fenotipo clínico compatible pero sin confirmación genética en la vía FAS, lo que dificulta su clasificación definitiva. Presentamos un caso adulto con esplenomegalia persistente, hiperplasia linfoide reactiva y anemia hemolítica autoinmune recurrente, cuya ausencia de hallazgos moleculares concluyentes ilustra la complejidad diagnóstica de estas formas atípicas.

### OBJETIVO:

Describir un caso de síndrome linfoproliferativo autoinmune tipo ALPS-like en adulto con anemia hemolítica autoinmune recurrente y curso clínico refractario, destacando la necesidad de múltiples líneas inmunosupresoras sucesivas. Se pretende analizar la pérdida progresiva de eficacia terapéutica observada con rituximab, abatacept, sirolimus, micofenolato y tacrolimus, así como las limitaciones asociadas a toxicidad e infecciones, subrayando la complejidad del manejo clínico y la necesidad de estrategias individualizadas y caracterización molecular ampliada.

### MATERIAL:

Varón de 52 años que en 2018 inicia estudio en Hematología por neutropenia y trombopenia leve asociadas a macrocitosis sin déficit vitamínico. Presentaba esplenomegalia de 20cm (SUV 3,14 en PET-TC). Coombs directo IgG+/C3d+ con haptoglobina disminuida; médula con

hiperplasia linfoide reactiva. Inmunofenotipo periférico con expansión T CD8+ activada policlonal. HPN y autoinmunidad negativas. En 2019 crisis hemolítica grave; posteriormente seis recaídas pese a múltiples inmunosupresores, asociando infecciones y neoplasias sólidas.

### RESULTADOS:

Presentó características compatibles con fenotipo ALPS-like: linfoproliferación crónica con esplenomegalia persistente y bazo accesorio, citopenias autoinmunes multilineales refractarias y Coombs directo persistentemente positivo. Destacó macrocitosis sin déficit vitamínico y patrón de respuesta inicial a corticoides seguido de recaídas repetidas y necesidad de múltiples líneas terapéuticas, más sugestivo de trastorno de regulación inmune que de AHA1 primaria aislada, con estudio de autoinmunidad sistémica negativo. Como elementos atípicos, inicio en edad adulta y ausencia de elevación documentada de células T doble negativas.

### CONCLUSIONES:

La recurrencia de anemia hemolítica autoinmune refractaria asociada a esplenomegalia y citopenias multilineales en adulto debe hacer sospechar un síndrome linfoproliferativo autoinmune, incluso sin confirmación genética inicial. Este caso refleja la complejidad diagnóstica y la refractariedad a múltiples líneas inmunosupresoras. El desarrollo de neoplasias sólidas subraya el riesgo oncológico asociado a la disregulación apoptótica crónica. Es esencial completar estudio molecular mediante NGS, individualizar el tratamiento y mantener vigilancia oncohematológica estrecha, considerando trasplante en casos seleccionados.

## P-074 Análisis de aloinmunizaciones eritrocitarias detectadas en nuestro centro en los últimos dos años

Pimentel Villar, M.A.; Domínguez Muñoz, M.A.; Domínguez Caballero, C.; Couto Caro, C.

Hematología Y Hemoterapia. Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla.

### INTRODUCCIÓN:

La transfusión sanguínea es una herramienta terapéutica esencial en el ámbito hospitalario; sin embargo, no está exenta de complicaciones inmunohematológicas. Entre ellas, la aloinmunización eritrocitaria representa un desafío clínico y organizativo, siendo una complicación con una prevalencia baja en la población general (0-3 a 0,97%), pero que aumenta significativamente en pacientes politransfundidos y mujeres embarazadas (>2%).

### OBJETIVO:

Analizar la aloinmunizaciones detectadas en nuestro centro hospitalario a lo largo de dos años, con el fin de conocer su incidencia, características inmunohematológicas y repercusión en la práctica transfusional.

### MATERIAL:

Realizamos un estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico de los casos de aloinmunización eritrocitaria detectados de novo durante 2024 y 2025. En este periodo transfundimos 16.666 unidades de hematías, 2.791 de plaquetas y 840 de plasma. Como prueba pretransfusional realizamos escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) mediante tarjeta DG gel Coombs (Grifols) y, para la identificación, paneles de 11 células en medios Liss-Combs y papaína (Grifols). Según nuestros protocolos, respetamos el fenotipo de sistemas RH-Kell en mujeres fértiles y pacientes oncohematológicos politransfundidos.

### RESULTADOS:

Entre los 30.324 EAI realizados, se han registrado 96 pacientes con identificación de anticuerpos (acs) de novo. Los acs detectados han sido: (Tabla 1).

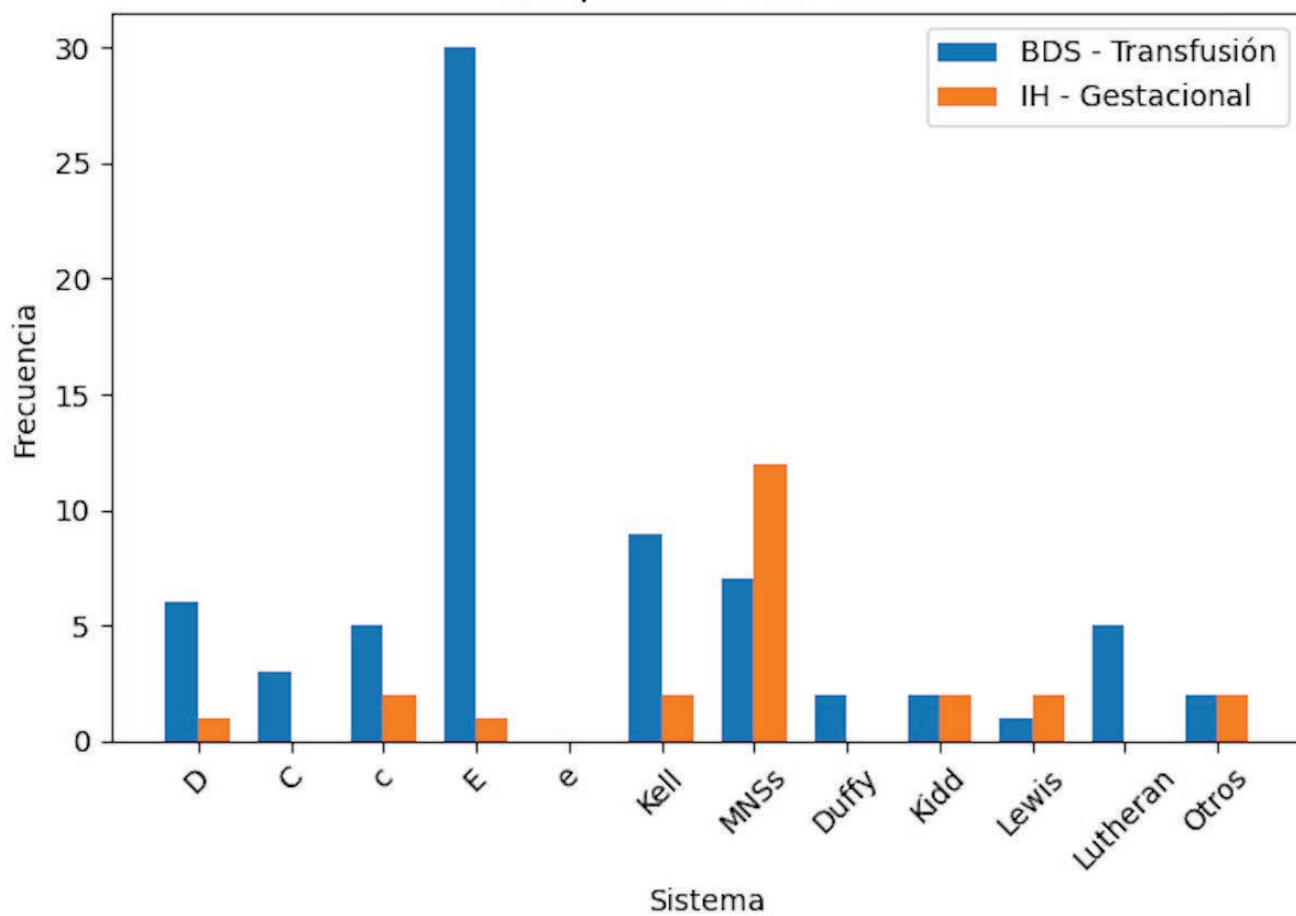
De los 96 casos analizados, 24 se trataban de gestantes detectados en cribado gestacional. De los 72 casos objetivados dentro del acto transfusional, en 14 de ellos se ha podido demostrar la aloinmunización diferida y sólo 10 pacientes recibían transfusiones periódicas en los servicios de Hematología-Oncología; el resto de casos procedían de servicios muy diversos.

### CONCLUSIONES:

- La aloinmunización eritrocitaria en nuestro centro presentó una baja incidencia global, tratándose mayoritariamente de anticuerpos contra antígenos de sistemas Rh-Kell y siendo el anti-M el más frecuente entre gestantes.
- La mayoría de casos se detectaron en ámbito transfusional, observándose un porcentaje no desdeñable de aloinmunizaciones diferidas.
- Es importante conocer los antecedentes transfusionales y obstétricos de los pacientes con sospecha de aloinmunización.
- El perfil detectado del paciente que se aloinmuniza es variado y pertenece a especialidades médicas, quirúrgicas y oncohematológicas.

Solicitud	D	C	c	E	e	Kell	MNSs	Duffy	Kidd	Lewis	Lutheran	Otros	Nº
BDS: Transfusión	6	3	5	30	0	9	7	2	2	1	5	2	72
IH: Gestacional	1	0	2	1	0	2	12	0	2	2	0	2	24
<b>Total</b>	7	3	7	31	0	11	19	2	4	3	5	4	96

Comparación BDS vs IH



## P-075 Caracterización de los escrutinios positivos de anticuerpos irregulares en un centro de transfusión (2020–2025)

Carpio, T.; Muñoz, R.; Fernández, M.D.

CTTC Huelva

### INTRODUCCIÓN:

La aloinmunización eritrocitaria constituye una complicación relevante de la transfusión sanguínea y condiciona la seguridad transfusional. El escrutinio de anticuerpos irregulares es una herramienta fundamental para su detección; sin embargo, los resultados positivos pueden obedecer a distintos mecanismos inmunohematológicos, incluyendo la presencia de aloanticuerpos específicos, reactividad sin especificidad aparente y patrones de reactividad panaglutinante, lo que exige una adecuada interpretación en el ámbito del laboratorio de transfusión.

### OBJETIVO:

Describir la distribución de los escrutinios positivos de anticuerpos irregulares en el Centro de Transfusión, Tejidos y Células de Huelva y evaluar su asociación con la aloinmunización eritrocitaria y el antecedente transfusional registrado en el centro.

### MATERIAL:

Estudio observacional retrospectivo basado en la base de datos del laboratorio de inmunohematología del Centro de Transfusión, Tejidos y Células de Huelva. Se analizaron 754 episodios de escrutinio positivo registrados entre 2020 y 2025. Los episodios se clasificaron en categorías excluyentes: aloanticuerpos identificados, reactividad sin especificidad aparente (SEA) y reactividad panaglutinante. El antecedente

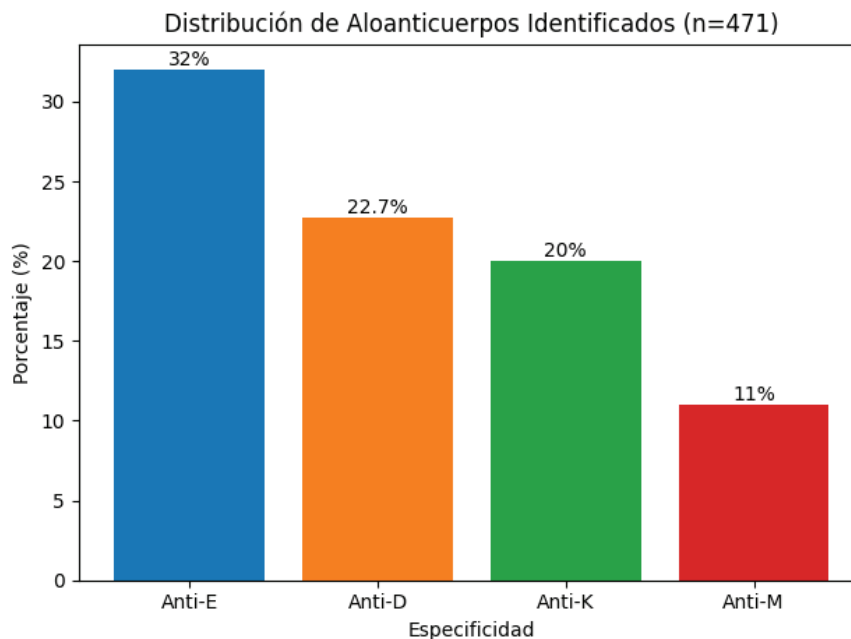
transfusional se definió como la existencia de transfusión registrada en el centro. El análisis se realizó por episodios.

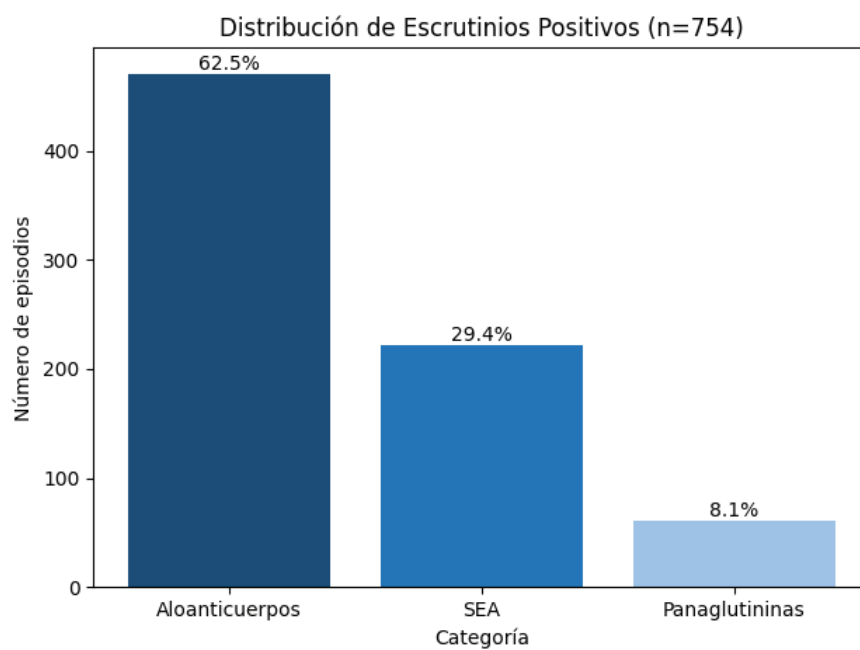
### RESULTADOS:

De los 754 episodios analizados, 471 (62,5 %) correspondieron a aloanticuerpos identificados, 222 (29,4 %) a reactividad sin especificidad aparente (SEA) y 61 (8,1 %) a reactividad panaglutinante, en algunos casos asociada a interferencia farmacológica. Los aloanticuerpos más frecuentes fueron Anti-E (32%), Anti-D (22,7 %), Anti-K (20 %) y Anti-M (11 %). No fue posible establecer sistemáticamente la inmunización pasiva obstétrica. Entre los episodios con aloanticuerpos identificados, el 42,0 % presentó antecedente transfusional.

### CONCLUSIONES:

En esta serie, la aloinmunización eritrocitaria constituyó la principal causa de escrutinio positivo. El aloanticuerpo más frecuentemente identificado fue Anti-E. Solo una parte de los episodios con aloanticuerpos presentó antecedente transfusional documentado en el centro, lo que sugiere la contribución de exposiciones previas no registradas. Asimismo, la elevada proporción de reactividad sin especificidad aparente pone de manifiesto la complejidad del estudio inmunohematológico en la práctica transfusional y la necesidad de una interpretación especializada.





## P-076 Evaluación del uso de hemoderivados en el Hospital Comarcal Santa Ana

Sánchez Muñoz, R.; Uribe Morales, L.; Fernández Sánchez, M.D.M.

Hematología. Hospital Comarcal Santa Ana. Motril

### INTRODUCCIÓN:

En el Hospital Comarcal Santa Ana de Motril, realicemos un Comité de Transfusión con una periodicidad de 12 meses para informar a los servicios médicos implicados en el uso del Servicio de Transfusión del consumo de hemoderivados. Nuestro centro dispone de un stock de 20 O+, 10 O-, 20 A+, 4 A-, 4 B+, 2 B-, 2 AB+, decir que no disponemos de stock de plaquetas en el hospital y estas deben solicitarse a demanda.

### OBJETIVO:

Los objetivos del Comité de transfusión hospitalaria son supervisar la actividad transfusional, garantizar la seguridad del paciente mediante la promoción activa de la hemovigilancia, implementar estrategias de Patient Blood Management (PBM) y detectar incidencias y establecer áreas de mejora.

### MATERIAL:

Se presenta un análisis descriptivo de actividad transfusional, hemovigilancia y situación del PBM durante el periodo 2023-2025.

### RESULTADOS:

En base a los resultados mostrados en las gráficas, la transfusión de CH permanece sin grandes variaciones, existe un incremento de tx UTP en 2024 y de PFC en 2025.

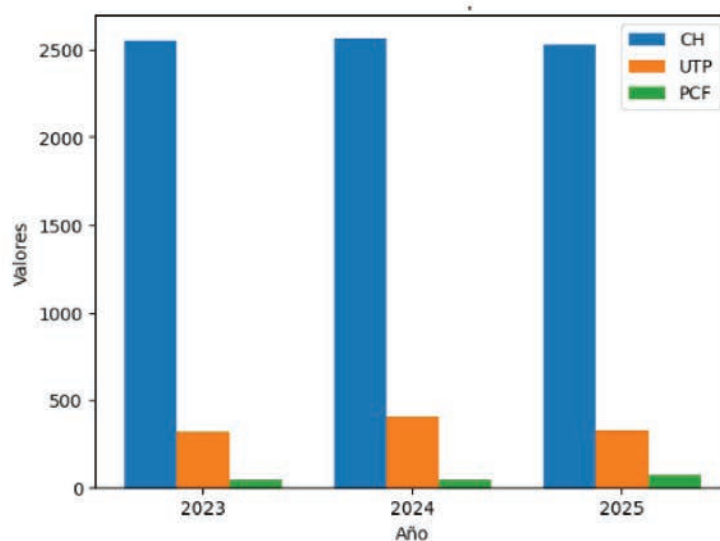
En cuanto a la hemovigilancia en 2023, 2024 y 2025 únicamente existe 1 reacción transfusional leve (resolución completa) y no existen reacciones graves notificadas. Esta baja tasa de registros hace pensar en que existe una notificación insuficiente de las reacciones adversas transfusionales. Los servicios que realizan mayor número de transfusiones en 2025 son Urgencias con 1138 hemoderivados, y posteriormente Hematología con 646 (destacando 295 UTP) y en 3er lugar Medicina Interna con 328.

Tenemos un proyecto activo de seguridad transfusional el "Hemocod" que disponemos de 7 dispositivos, así como protocolos prequirúrgicos para ahorro transfusional mediante administración de hierro y agentes eritropoyéticos, protocolo de anemias, uso sistemático de ácido tranexámico en cirugía de prótesis de rodilla, realización de pruebas cruzadas 1-3 días antes de cirugía; estas medidas refuerzan la seguridad y optimizan el uso de hemoderivados.

### CONCLUSIONES:

- La tx de hemoderivados permanece estable, pero son necesarias seguir implantando protocolos y estrategias de PMB para el ahorro transfusional.
- Existe una necesidad de reforzar la formación y concienciación en seguridad transfusional, puesto que las reacciones adversas se encuentran infranotificadas.
- Es necesario continuar con la implantación del Hemocod y realizar sesiones de formación para generalizar su uso.

**ACTIVIDAD TRANSFUSIONAL HOSPITAL COMARCAL DE MOTRIL**



	<b>CH</b>	<b>UTP</b>	<b>PFC</b>
<b>2023</b>	2546	317	43
<b>2024</b>	2566	406	40
<b>2025</b>	2529	325	73

**UNIDADES DE HEMODERIVADOS DESECHADAS**

	<b>CH</b>	<b>UTP</b>	<b>PFC</b>
<b>2023</b>	3	3	9
<b>2024</b>	4	1	4
<b>2025</b>	3	3	9

## IV. CUADRO DE DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS POR SECCIÓN

SECCIÓN	Sangre Total	Concentrados de Hematíes	Plaquetas Pediátricas	POOLES (mezcla de plaquetas)	Plasma	CRP	Plaquetas de aféresis	Plasma aféresis
Anestesiología y Reanimación		32		1	6			
Banco de Sangre (Motril)		40		6				
Cirugía General y Digestiva		100		6	8		2	
Cuidados Críticos		140		10	13		1	
Digestivo		19						
Hematología y Hemoterapia		340		295			11	
Hospital de Día de Salud Mental Santa Ana		6		2				
Medicina Intensiva		35		1			1	
Medicina Interna		308		18	2			
Observación		28		1				
Obstetricia y Ginecología		101		1	2			
Oncología		24		3				
Otorrinolaringología		2						
Pediatría		5						
Traumatología		221		4				
Unidad de Admisión		22		2				
Urgencias		1.090		36	7		5	
Urología		53			2			
<b>Total : 18</b>		<b>2.566</b>		<b>386</b>	<b>40</b>		<b>20</b>	

## P-077 Impacto de la implantación de una política de transfusión de una sola unidad de concentrado de hematíes en un hospital terciario: experiencia en el marco de un programa de Patient Blood Management

Rodríguez Torres, N. (1); Mezquita Romero, L. (1); González León, R. (2); Chiclana Rodríguez, B. (1); Reguera Ortega, J.L. (1); Escamilla Gómez, V. (1); Perez Simón, J.A. (1); Mingot Castellano, M.E. (1)

(1) Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS/CSIC). Sevilla

(2) Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

La transfusión de concentrados de hematíes (CH) continúa siendo una intervención de alto impacto clínico y económico. El paradigma clásico de transfundir dos unidades por episodio se ha cuestionado a la luz de la evidencia en Patient Blood Management (PBM). La implementación de políticas de single-unit (SU) en la práctica clínica y su grado de penetración por servicios es poco conocida en nuestro medio.

### OBJETIVO:

Evaluar el grado de implantación de la política de SU en un hospital terciario, describir su variabilidad interservicio y estimar el impacto económico.

### MATERIAL:

Estudio observacional retrospectivo de práctica real, realizado en un hospital de tercer nivel, que incluyó todos los episodios transfusionales de CH registrados tras la implantación de la política de SU y guía transfusional del centro en 2021. Se analizó la situación basal de 2022 y la actual de 2025. Se clasificaron los episodios como SU (1 unidad/episodio) o transfusión de  $\geq 2$  unidades, y se analizó su distribución por servicio prescriptor, excluyendo las transfusiones en URPA y quirófanos.

### RESULTADOS:

A lo largo de 2022 se registraron **18.281 episodios transfusionales de CH**, de los cuales **8.343** correspondieron a transfusiones de una

sola unidad (*single unit*) y **9.938** a episodios de  $\geq 2$  unidades, tasa de adopción de política *single unit* del **45,6%**. En 2025 se registraron **17.986 episodios transfusionales de CH**, con **9.958 episodios *single unit***, alcanzando una adopción global del **56,0%**. Esto representa un incremento absoluto de **10,4 puntos porcentuales**. Por servicios, la evolución muestra una mejora muy marcada en varios ámbitos clínicos (Tabla), aunque algunos servicios muestran variaciones discretas.

Si se hubiera mantenido el paradigma histórico de al menos, dos unidades por episodio, en **2025** habrían implicado la administración de **9.958 unidades de CH** más, lo que supone un 38% de los CH consumidos en 2025 (25635 CH). Esto subraya el impacto en ahorro de hemocomponentes y reducción de riesgos asociados a la transfusión. A esto hay que sumar un ahorro de 1.821.417,78 euros asumiendo un coste por transfusión de un CH en Andalucía de 182.91 según BOJA vigente.

### CONCLUSIONES:

La implantación de una política de transfusión de SU en CH, integrada en un programa de PBM y apoyada por formación específica, alcanza en nuestro centro una tasa global de adopción del 56%. Esta estrategia representa una intervención de alta eficiencia en Hemoterapia y proporciona un marco cuantificable para auditar la práctica transfusional y dirigir acciones formativas específicas por perfil de prescriptor.

Tabla. Comparación de la adopción de transfusión single unit por servicio (primer trimestre 2022 vs 2025)

Servicio	% single unit 2021	% single unit 2025	p (2021 vs 2025)
Global hospital	45,60%	56,00%	<0,001
Oncología	43,00%	37,80%	0,214
Anestesia	26,90%	58,10%	<0,001
Cirugía cardiovascular	56,60%	51,00%	0,223
Aparato Digestivo	43,50%	55,00%	0,005
Cirugía General	37,60%	53,10%	<0,001
Nefrología	48,40%	65,80%	<0,001
Pediatría	86,00%	85,20%	0,817
Traumatología	45,30%	56,50%	<0,001
Medicina Interna	37,40%	50,20%	<0,001
Urgencias	34,90%	42,10%	<0,001
Hematología	47,20%	54,00%	<0,001
Cuidados Intensivos	50,80%	65,70%	<0,001

## P-078 Implantación de un sistema de seguridad transfusión electrónico y de hemovigilancia en un modelo asistencial multicentro

Pinedo Cobo, M.I.; García Castillo, A.D.; Rubio De La Rubia, L.; García Ruiz, A.; Puerta Puerta, J.M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

### INTRODUCCIÓN:

Implantación de un Sistema de Seguridad Transfusional Electrónico en nuestro complejo hospitalario, cuyo objetivo es la eficiencia y seguridad del producto, del proceso del laboratorio y del área clínica.

### OBJETIVO:

El sistema de seguridad transfusional permite aumentar la seguridad y trazabilidad de todo el circuito: registro de prescripción y extracción de la muestra, control de seguridad y cierre de la transfusión a pie de cama. Registra las reacciones adversas a transfusión (RAT) y Hemovigilancia (HV). Su finalidad es prevenir errores y efectos adversos relacionados con el proceso y garantizar la calidad y seguridad prestada a nuestros pacientes.

### MATERIAL:

Se implantó un sistema transfusional integrado en un hospital multicentro con 4 edificios, 2 Servicios de Transfusión, 4 bloques quirúrgicos, UCIs, reanimaciones y más de 1.000 camas, conectado con Diraya y el sistema del ST. Incluye pulseras de seguridad, 56 PDAs móviles, 50 lectores web, dashboard de hemovigilancia y exportación de datos BI. Se formó a 1.500 profesionales con cursos iniciales y continuados,

posters informativos y supervisión diaria de trazabilidad, asegurando seguridad y control en todos los procesos transfusionales.

### RESULTADOS:

El sistema registra petición y extracción pretransfusional, comprobación de grupo, envío/recepción por tubo neumático, entrega de componentes e inicio/cierre transfusional, adaptado a dispositivos del centro. Incluye módulo formativo, gestión de caducidad y alertas de seguridad, así como transfusiones masivas con lectura simultánea de bolsas y registro de hemovigilancia. La implantación progresiva alcanzó 100% de funcionalidad.

La seguridad transfusional mejoró: 2024, inicio 75% y cierre 60%; 2025, inicio 80% y cierre 65%, mostrando tendencia positiva en control y trazabilidad.

### CONCLUSIONES:

El Sistema de Seguridad Transfusional electrónico implantado ha conseguido un aumento de seguridad del paciente: disminución error humano, trazabilidad de productos y procesos, aumento eficiencia y rendimiento, aumento recuperación unidades, cumplimiento normativo legal y estándares hemoterapia FCAT y reducción coste administrativo.

## P-079 Implementación de rondas de seguridad en el servicio de transfusión

**González Navarro, P.; Morente Constantín, E.; Fernández Rubiales, J.M.**

*Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada*

### INTRODUCCIÓN:

---

La seguridad del paciente es un principio básico en la atención sanitaria y una prioridad en la gestión de la calidad. Es fundamental favorecer estrategias destinadas a evitar daños e incidentes prevenibles en el Servicio de Transfusión (ST), tales como las rondas de seguridad (RS). Una RS es una auditoría interna en tiempo real, realizada mediante una lista de comprobación, destinada a la identificación de puntos críticos que supongan riesgos.

### OBJETIVO:

---

Estudio descriptivo de la implementación de la RS en nuestro ST en el último año.

### MATERIAL:

---

Se realizaron un total de 3 RS en el último año (periodicidad cuatrimestral). Para ello, elaboramos una lista de ítems cuyo cumplimiento

debía ser verificado a tiempo real por los técnicos del ST con el fin de identificar posibles áreas de mejora.

### RESULTADOS:

---

Se evaluaron las siguientes dimensiones: recepción de componentes, recepción de la muestra y su solicitud, preparación del componente y su trazabilidad, aspectos relacionados con la conservación, almacenamiento y entrega del producto y revisión del equipamiento e instalaciones. Dicho checklist se detalla en la tabla adjunta.

### CONCLUSIONES:

---

Las RS en el ST han permitido identificar áreas de mejora, fundamentalmente en la recepción-solicitud de la muestra. Refuerzan la formación continua del personal del ST y prevenir daños. La notificación de errores a través de sistemas integrados como éste, en la atención hospitalaria, hace menos probable su repetición y atenuarían su impacto si se produjesen. La pertenencia a Comisiones de Seguridad permite identificar y comunicar brechas en seguridad.

Dimensión	Ítem
Recepción de componentes	Verificación de temperatura y registro en albarán
	Inspección visual de bolsas (integridad, color, segmentos, etiqueta)
	Comprobación de grupo y Coombs Directo en hematíes (firma TEL)
	Estampado 'revisado' en albarán firmado
	Procedimiento diferenciado para Plasma fresco y plaquetas
	Gestión de incidencias (errores en datos, albarán, exceso, código de barras, identidad dudosa)
Recepción muestra/solicitud	Identificación inequívoca del receptor (paciente o protocolo alternativo/plan de contingencia)
	Tipo de tubo y volumen correctos
	Etiquetado completo: nombre, apellidos, código seguridad transfusional
	Identificación del profesional y servicio responsable
	Justificación/indicación clínica
	Antecedentes transfusionales, gestacionales, reacciones previas
	Información precisa: producto, dosis, plan de administración
	Características especiales (irradiado, filtrado, etc.) y prioridad
	Cumplimentación completa de la solicitud
	Protocolos en Urgencia Extrema
Registro de rechazo y motivo	
Resolución de incidencias antes de iniciar el proceso	
Preparación y trazabilidad	Concordancia solicitud-paciente-producto
	Registro en sistema (lote, fecha, hora, responsable)
	Etiquetado final con doble verificación
	Control de caducidad
	Disponibilidad de protocolos de reacción adversa
Conservación/almacenamiento	Temperatura de cámaras dentro de rango y registrada
	Alarmas funcionales y revisadas
	Control de caducidades actualizado
	Almacenamiento diferenciado (CH, plasma, plaquetas)
Protocolos de contingencia ante fallo de cámara	
Entrega del producto	Verificación identidad del solicitante (firma)
	Transporte en contenedor homologado con control de T <sup>2</sup>
	Registro de hora de salida y responsable
	Confirmación de recepción en destino
Equipamiento/instalaciones	Cámaras frigoríficas con mantenimiento/calibración vigente
	Agitadores, centrifugas y contenedores en buen estado
	Stock de material fungible suficiente y vigente

## P-080 Interferencia de anticuerpos anti-CD38 en pruebas pretransfusionales: métodos de mitigación. Experiencia en un hospital de tercer nivel

Chiclana Rodríguez, B.; Ruiz Ramos, S.; Blanco Gallardo, R.; Rodríguez Torres, N.; Mezquita Romero, L.; Escamilla Gómez, V.; Pérez Simón, J.A.; Mingot Castellano, M.E.

Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

### INTRODUCCIÓN:

Daratumumab e Isatuximab son anticuerpos monoclonales-IgG1 dirigidos contra el antígeno CD38, aprobados para el tratamiento del mieloma múltiple. La glicoproteína CD38 se expresa en la membrana de los hematíes, por lo que estos fármacos ocasionan interferencias en las pruebas pretransfusionales, especialmente en las pruebas de compatibilidad y en la detección de anticuerpos irregulares.

Entre los métodos empleados para mitigar dichas interferencias se encuentran el uso del ditiotretol(DTT) y el empleo de CD38 recombinante(neutralización del anti-CD38 con CD38 soluble, técnica Grifols) (CD38r).

### OBJETIVO:

Nos planteamos evaluar la seguridad y la eficacia de estos métodos como estrategia de mitigación de las interferencias inducidas por Daratumumab e Isatuximab en las pruebas pretransfusionales.

### MATERIAL:

Estudio retrospectivo,observacional,descriptivo y unicéntrico.Se incluyeron los pacientes tratados con anticuerpos anti-CD38 entre agosto-2019 y diciembre-2025 y que disponen de historia transfusional en nuestro centro. El protocolo transfusional es repetir el estudio cada 4 concentrados de hematíes (CH) infundidos. Los CH infundidos respetan el fenotipo Rh extendido y son Kell negativo.

Se analizó el histórico transfusional previo y posterior al inicio del fármaco, número de estudios de mitigación realizados y su resultado, reacción transfusional (RT) y existencia o no de aloinmunización.

### RESULTADOS:

Analizados 107 pacientes,dividiéndose en 4 grupos(tabla 1);la tabla 2 muestra características basales del grupo 1 y 2.

En el grupo 1,21/77 tenían estudio inmunohematológico basal,habiendo una aloinmunización(anti-S).El EAI posterior fue negativo salvo dos casos(anti-Jkb y anti-E).No hubo RT distinta de la aloinmunización descrita.La mediana de CH transfundidos previo al tratamiento fue 0(0-32),siendo 4(1-62) posteriormente.En 16/77 se realizó más de un estudio en su histórico transfusional.

En el grupo-2,ningún paciente presentó RT.La mediana de CH transfundidos previos fue 4(0-11),siendo 3(2- 36) posteriormente.

### CONCLUSIONES:

El empleo de DTT o CD38 recombinante es un método seguro y efectivo para mitigar las interferencias de Daratumumab u otros anticuerpos anti-CD38 en las pruebas pretransfusionales. Es crucial realizar un estudio inmunohematológico basal previo al inicio del fármaco que incluya grupo ABO, EAI y fenotipado eritrocitario extendido. Dada la ausencia de aloinmunización en la mayoría de los pacientes, ampliamos el número de CH a 6 para repetir la evaluación inmunohematológica.

*Tabla 1: clasificación de la cohorte de pacientes en cuatro subgrupos de estudio*

Descripción de cada grupo	n (%)
<b>Grupo 1</b> Realizado estudio de mitigación de interferencias y hubo transfusión posterior al inicio del fármaco	77 (72)
<b>Grupo 2</b> No realizado estudio de mitigación de interferencias y hubo transfusión posterior al inicio del fármaco	4 (3.7)
<b>Grupo 3</b> No realizado estudio de mitigación de interferencias y no hubo transfusión posterior al inicio del fármaco	5 (4.7)
<b>Grupo 4</b> Realizado estudio de mitigación de interferencias y no hubo transfusión posterior al inicio del fármaco	21 (19.6)
<b>Total</b>	107 (100)

Tabla 2. Características basales de los pacientes del grupo 1 y 2.

	Grupo 1 (n=77)	Grupo 2 (n=4)
<b>Edad (mediana, rango)</b>	66 (42-83)	70 (63-76)
<b>Sexo (n, %)</b>		
Varón	35 (45.5)	4 (100)
Mujer	42 (54.5)	0 (0)
<b>Diagnóstico (n, %)</b>		
Mieloma múltiple	72 (93.5)	4 (100)
Amiloidosis	3 (3.9)	0 (0)
Otros	2 (2.6)	0 (0)
<b>Línea de tratamiento del antiCD38 (n, %)</b>		
Primera línea	24 (31.2)	1 (25)
Segunda línea	35 (45.5)	2 (50)
Tercera línea	7 (9.1)	1 (25)
Otras líneas	7 (9.1)	0 (0)
<b>Estudio basal inmunohematológico realizado previo al inicio de antiCD38 (n, %)</b>	21 (27.3)	4 (100)
<b>Estudio basal (EAI) positivo (n, %)</b>	1 (4.8)	0 (0)
<b>Método de mitigación de interferencias empleado*</b>		
DTT	80	NA
CD38 recombinante	24	

\* Total de estudios realizados en el grupo 1: 104 estudios.

## P-081 Manejo preoperatorio de la anemia en pacientes sometidos a cirugía oncológica digestiva: experiencia del Patient Blood Management en nuestro centro

Macías Aguilera, L.M.; Colacio Moyano, E.; Flores González, J.C.; Trujillo Pérez, M.D.M.; López López, J.A.

Hospital Universitario de Jaén

### INTRODUCCIÓN:

La anemia preoperatoria es frecuente en pacientes con cáncer digestivo candidatos a cirugía y se asocia a mayor riesgo de complicaciones, transfusión y peor evolución. La transfusión sanguínea, aunque necesaria en ocasiones, implica riesgos y debe optimizarse. Los programas de Patient Blood Management (PBM) promueven la detección y tratamiento precoz de la anemia para optimizar la hemoglobina y reducir transfusiones. Este estudio evalúa el impacto de un programa PBM en anemia y requerimientos transfusionales en cirugía oncológica digestiva.

### OBJETIVO:

Evaluar el impacto de un programa de optimización preoperatoria basado en estrategias de Patient Blood Management sobre la corrección de la anemia y los requerimientos transfusionales en pacientes sometidos a cirugía oncológica digestiva en nuestro centro.

### MATERIAL:

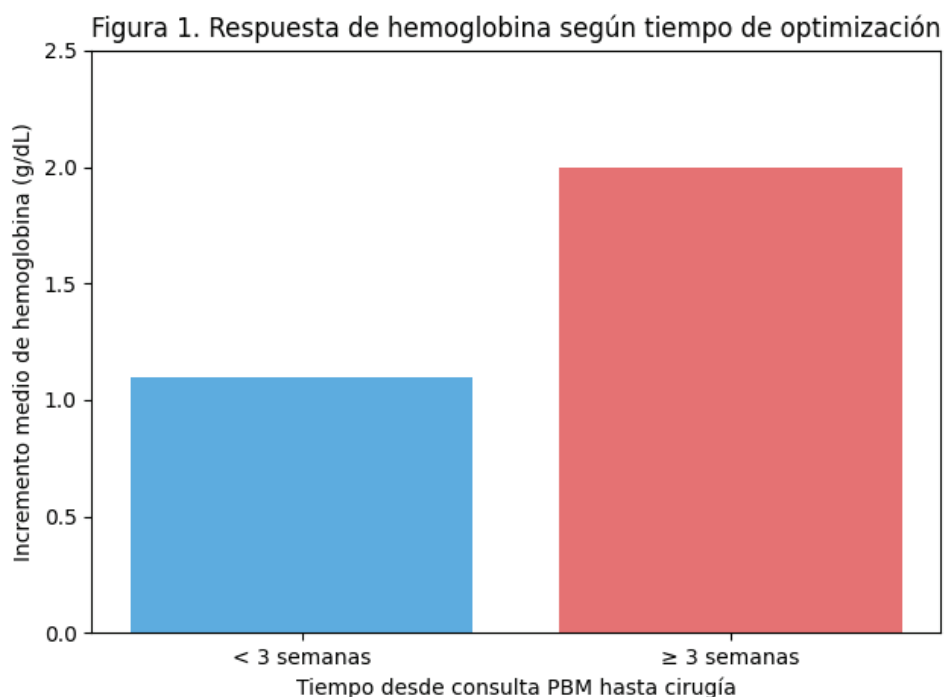
Estudio observacional retrospectivo unicéntrico en pacientes sometidos a cirugía oncológica digestiva dentro de un programa de Patient Blood Management.

### RESULTADOS:

Se incluyeron 51 pacientes (edad media 70 años) sometidos principalmente a cirugía digestiva oncológica, con hemoglobina basal media de 9,9 g/dL. La optimización preoperatoria se basó en hierro intravenoso, asociando eritropoyetina y/o suplementación con ácido fólico y vitamina B12 según severidad y tiempo disponible hasta la intervención. La hemoglobina al ingreso aumentó a 11,8 g/dL (incremento medio 2 g/dL). Con  $\geq 3$  semanas de tratamiento, el aumento fue mayor (+2,0 vs +1,1 g/dL). Doce (23,5%) de los pacientes requirieron transfusión.

### CONCLUSIONES:

En pacientes sometidos a cirugía oncológica digestiva con alta prevalencia de anemia preoperatoria, la implementación de un programa de optimización se asoció a una mejoría clínicamente relevante de la hemoglobina y a una baja tasa de transfusión perioperatoria. Un mayor intervalo entre la valoración inicial y la cirugía se relacionó con mejor respuesta hematológica, reforzando la importancia de una derivación precoz a la consulta para maximizar el tiempo de optimización y potenciar los beneficios clínicos.



## P-082 Relevancia de la tipificación clínica y molecular de las variantes RhD débil en gestantes: experiencia en un centro

Durán García, M. (1); Fernández Domínguez, S. (1); Gilabert Gutiérrez, P. (1); Romero Pino, M.J. (1); Garrido Ruiz, R. (2)

(1) UGC de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz)

(2) UGC de Cuidados intensivos. Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz)

### INTRODUCCIÓN:

El antígeno RhD es el principal determinante inmunogénico del sistema Rh y la causa más frecuente de aloinmunización eritrocitaria clínicamente significativa. Las variantes RhD débil, en particular los tipos 1, 2 y 3, presentan una expresión cuantitativamente reducida del antígeno D con conservación de la estructura de los epítopos. La evidencia disponible y las guías internacionales recomiendan su clasificación como RhD positivo, lo que reduce intervenciones profilácticas innecesarias y optimiza la gestión clínica y transfusional.

### OBJETIVO:

Analizar una serie de gestantes con fenotipo RhD débil, describiendo su caracterización molecular, la evolución inmunoematológica durante la gestación y la repercusión materno-fetal, con el fin de evaluar la relevancia clínica de estas variantes y su impacto en la toma de decisiones diagnósticas y profilácticas.

### MATERIAL:

Estudio observacional descriptivo de gestantes con fenotipo serológico RhD débil, identificado mayoritariamente en el cribado prenatal rutinario entre el año 2023-2025 en el Hospital Puerta del Mar. Se registraron variables clínicas (edad materna, número de gestaciones y antecedentes transfusionales), inmunoematológicas (cribado de anticuerpos irregulares), genéticas (genotipado de RhD centralizado en CTTs Córdoba) y obstétrico-neonatales. El protocolo incluyó segui-

miento serológico gestacional y estudio inmunoematológico neonatal completo tras el parto.

### RESULTADOS:

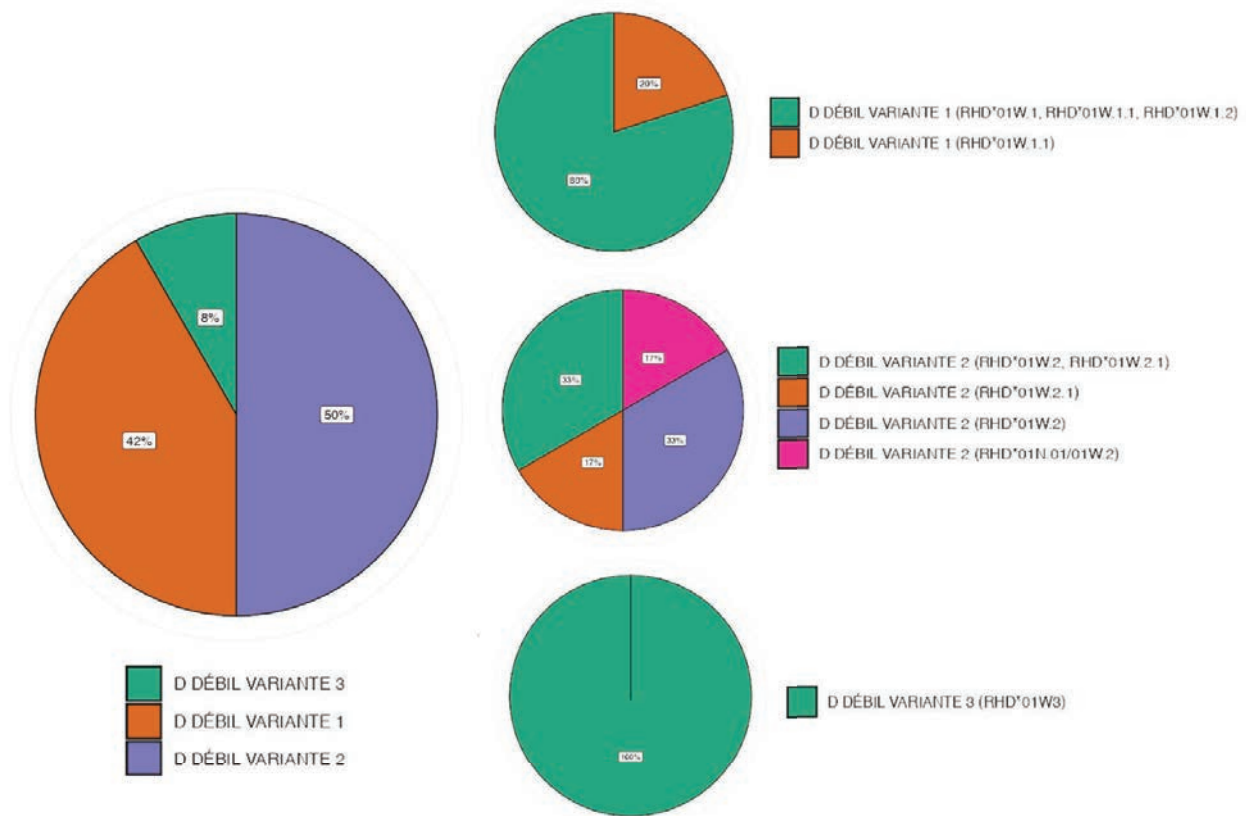
Se incluyeron 12 gestantes, con una mediana de 36 años (18–46). El cribado de anticuerpos irregulares fue negativo en el 100% de los casos.

Las variantes genéticas más frecuentes correspondieron a RhD débil variante 1, y variante 2. Todas las pacientes fueron reclasificadas como Rh positivas, y en ninguna se prescribió la globulina anti-D.

En los recién nacidos, el grupo sanguíneo mayoritario fue Rh positivo, con test de Coombs directo negativo y ausencia de datos clínicos/análisis de enfermedad hemolítica.

### CONCLUSIONES:

- La integración sistemática de un algoritmo de laboratorio que integra inmunoematología y genotipado RhD permite una clasificación precisa de las variantes RhD débiles.
- En nuestra serie, las variantes RhD débil detectadas no presentaron repercusión inmunógena en el recién nacido, apoyando su tipificación como mujeres RhD positivas y evitando profilaxis anti-D innecesaria.
- El papel del banco de sangre resulta clave para garantizar la seguridad materno-fetal y optimizar la práctica transfusional.



n= 12	Edad al diagnóstico	Momento detección	Variantes D débil	Grupo sanguíneo definitivo	Aloimmunización gestante	Vacuna anti-D
1	43	1T	VARIANTE 2	A +	NO	NO
2	35	PREVIO	VARIANTE 1	AB +	NO	NO
3	37	2T	VARIANTE 3	O +	NO	NO
4	38	PREVIO	VARIANTE 1	B +	NO	NO
5	39	2T	VARIANTE 1	A +	NO	NO
6	31	1T	VARIANTE 1	B +	NO	NO
7	34	1T	VARIANTE 2	A +	NO (Gestación activa)	NO
8	35	1T	VARIANTE 2	A +	NO (Gestación activa)	GESTACION ACTIVA 1T
9	18	PREVIO	VARIANTE 2	A +	NO GESTANTE	NO GESTANTE
10	35	1T	VARIANTE 2	O +	SE DESCONOCE	SE DESCONOCE
11	37	2T	VARIANTE 2	A +	NO	NO
12	32	1T	VARIANTE 1	A +	NO	NO

# SEVILLA

MORFOLOGÍA  
CLASIFICACIÓN OMS  
HEMATOLOGÍA



## COMUNICACIONES POSTERS

Morfología y Biología Celular



## P-083 Aportaciones del mapeo óptico genómico (OGM) en el estudio citogenético de las leucemias agudas linfoblásticas pediátricas

Garrido Collado, M.D.P.; Palacios Rodríguez, J.; Ballesta Alcaraz, L.; Bernal Sánchez, M.; Vilchez Gutiérrez, J.R.; Ruiz-Cabello Osuna, F.; Puerta Puerta, J.M.

Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología/Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

### INTRODUCCIÓN:

Las Leucemias Linfoides Agudas (LLAs) pediátricas constituyen una de las principales causas de cáncer en la infancia. La identificación precisa de alteraciones genéticas es fundamental para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento. No obstante, las técnicas citogenéticas convencionales, como el cariotipo y la hibridación in situ con fluorescencia (FISH), presentan limitaciones en la detección de determinadas alteraciones estructurales. En este contexto, el mapeo óptico del genoma (OGM) surge como una herramienta de citogenética molecular de última generación, capaz de identificar una amplia variedad de aberraciones cromosómicas con alta resolución y precisión en un único análisis.

### OBJETIVO:

Caracterizar las alteraciones citogenéticas presentes en pacientes pediátricos con LLA mediante la técnica OGM y compararlas con los hallazgos obtenidos mediante técnicas citogenéticas convencionales.

### MATERIAL:

Se estudiaron 10 pacientes pediátricos diagnosticados con LLA (7 casos de LLA-B y 3 de LLA-T). El análisis citogenético se realizó mediante cariotipo convencional, FISH y OGM. Para esta última técnica, se extrajo ADN de alto peso molecular, utilizando kits comerciales de Bionano Genomics, siguiendo el protocolo estándar. Las moléculas marcadas

fueron escaneadas con el sistema Saphyr y los datos analizados con el software Bionano Access, utilizando el algoritmo *Rare Variant Analysis*. Además, se llevó a cabo un estudio de secuenciación masiva (SM) para identificar variantes génicas patogénicas, empleando un panel comercial, los kits de Sophia Genetics, la plataforma NextSeq 1000 (Illumina) y el software Sophia DDM.

### RESULTADOS:

El cariotipo no reveló alteraciones cromosómicas en cuatro pacientes, y en uno fue no informativo por ausencia de células en división. La técnica FISH no detectó reordenamientos, salvo en un caso donde se identificó una amplificación del gen *RUNX1*, compatible con una *iAMP21*. En contraste, el análisis mediante OGM detectó variantes estructurales y/o alteraciones en el número de copias en todos los casos, incluyendo hallazgos clínicamente relevantes como deleciones en *IKZF1*, una fusión *TCF3::PBX1*, una *iAMP21* y patrones de hiperdiploidía, entre otros

### CONCLUSIONES:

El mapeo óptico del genoma se consolida como una técnica citogenética de alta resolución, capaz de superar las limitaciones de las metodologías convencionales. Su implementación en el estudio de LLAs pediátricas puede proporcionar información clínicamente relevante no accesible por otras técnicas, mejorando así el abordaje diagnóstico y terapéutico de estos pacientes.

## P-084 Cuando una macrocitosis leve no es banal: diagnóstico de neoplasia mielóide con predisposición germinal por DDX41 a partir de la historia familiar

Martín Carmona, A.; Lamarca Eraso, L.; Moreno López, E.

Hospita Clínico Universitario San Cecilio, Granada

### INTRODUCCIÓN:

Las neoplasias mieloides con predisposición germinal por **DDX41** suelen debutar en la edad adulta con citopenias leves, cariotipo normal y curso indolente, lo que favorece el infradiagnóstico. El antecedente familiar de SMD/LMA es a menudo la clave diagnóstica. Su reconocimiento es esencial por sus implicaciones pronósticas, terapéuticas y de consejo genético, incluyendo la selección segura de donante para trasplante.

### OBJETIVO:

Describir un caso de síndrome mielodisplásico con citopenias leves en el que la historia familiar fue determinante para identificar una neoplasia mielóide con predisposición germinal asociada a **DDX41**, destacando la relevancia clínica del estudio genético en fenotipos de presentación sutil.

### MATERIAL:

Varón de 62 años, sin antecedentes relevantes, remitido por macrocitosis crónica con neutropenia y trombopenia leves (B12 y folato normales). Antecedente familiar: padre con SMD. Se realizó estudio completo de citopenias, citometría de flujo (score Ogata), aspirado me-

dular con morfología, cariotipo, FISH y secuenciación masiva (NGS) en médula ósea. Se recomendó confirmación germinal en muestra no hematopoyética.

### RESULTADOS:

Médula ósea normocelular, relación mielo-eritroide 1,3:1, displasia megacariocítica (~33%) y 3,5% de blastos. Diagnóstico: **SMD con baja proporción de blastos** (OMS 2022). Cariotipo y FISH normales. NGS: **DDX41 c.139G>A (VAF 50,1%, probablemente germinal)** y segunda variante en DDX41 (VAF 22%), junto a **ASXL1** (VAF 10,1%) y **CBL** (VAF 15,4%). Perfil compatible con neoplasia mielóide con predisposición germinal por DDX41.

### CONCLUSIONES:

En pacientes con macrocitosis y citopenias discretas, la historia familiar debe considerarse un dato mayor. La detección de una variante germinal en **DDX41** redefine el diagnóstico de SMD y condiciona decisiones clave como el estudio familiar y la selección de donante. Este caso refuerza la necesidad de integrar clínica, morfología y genética para identificar neoplasias mieloides con predisposición germinal que, de otro modo, pasarían desapercibidas.

## P-085 Determinación de células plasmáticas patológicas circulantes por citometría de flujo de sangre periférica en el mieloma múltiple en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

Soler Pérez, M.; Cevallos Valdivieso, K.S.; Lucena Arjona, M.D.C.; Martínez Penco, A.; Martínez Losada, M.D.C.; Yébenes Ramírez, M.; Fernández De La Mata, M.; Álvarez Rivas, M.

Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

### INTRODUCCIÓN:

En el mieloma múltiple, la presencia de células plasmáticas patológicas en sangre periférica se ha asociado a un mayor riesgo biológico. La citometría de flujo multiparamétrica permite su detección sensible y específica mediante la identificación de inmunofenotipos aberrantes, superando las limitaciones de la microscopía óptica convencional.

### OBJETIVO:

Determinar la presencia de células plasmáticas patológicas circulantes (CPc) en sangre periférica en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple y evaluar su papel en el pronóstico de la enfermedad.

### MATERIAL:

Estudio observacional-descriptivo en 23 pacientes de nuevo diagnóstico de mieloma múltiple y un diagnóstico de leucemia de células plasmáticas (mayo-diciembre/2025). Se realizó citometría de flujo (CMF) (citómetro FACSs Canto) en médula ósea y sangre periférica utilizando los monoclonales CD38 (FITC/alexa fluor), CD138 (U500), CD56 (PE), CD19 (PCy7), CD45 (U450), CD117 (APC), CD27 (PERCP) y CD81

(APC), cuantificando las células plasmáticas (CP) por morfología en ambas muestras. El análisis estadístico se realizó con el software IBM SPSS Statistics, versión 30.

### RESULTADOS:

En un caso se observaron 13% de CPc en el frotis de sangre periférica con 1519,70 CPc/mm<sup>3</sup> por CMF. Se observaron CPc detectables mediante CMF en otros 5 pacientes (valor de la mediana: 37,2 CPc/mm<sup>3</sup>).

El porcentaje medio de infiltración medular fue 34,5% por microscopía óptica y 10,3% por CMF. El 25% presentaron más de una población clonal en médula ósea, sólo uno de ellos presentaba CPc. Solamente un caso presentó coincidencia inmunofenotípica, no así en los cinco pacientes restantes.

### CONCLUSIONES:

La citometría de flujo en sangre periférica se constituye como un método más sensible en comparación con la microscopía óptica convencional en la detección de CPc, variable cuyo papel en los diferentes sistemas pronósticos está aún por determinar.

Tabla 1

Variable	n=24
<b>Mediana de edad</b>	69,5 (41-86)
<b>Sexo, n (%)</b>	
Hombre	54,2%
Mujer	45,8%
<b>ISS, n (%)</b>	
I	8,3%
II	29,2%
III	58,3%
No disponible	4,2%
<b>ISS-R, n (%)</b>	
I	4,2%
II	66,7%
III	20,8%
No disponible	8,3%
<b>LDH, n (%)</b>	
Normal	87,5%
Elevada	12,5%
No disponible	
<b>Anormalidades citogenéticas, n (%)</b>	
Alto riesgo	5 (20,8%)
Otras	12 (50%)
Normal	6 (25%)
No disponible	1 (4,17%)

Tabla 2

Variable	CP circulantes indetectables n=18	CP circulantes detectables n=6
<b>Componente monoclonal (g/dl)</b>	3 (0,1-6,4)	1,85 (0-5,4)
<b>Leucocitos (nº/mm3)</b>	5605 (2250-14050)	5440 (4570-9100)
<b>Neutrófilos (nº/mm3)</b>	3300 (1020-10530)	3180 (2130-4190)
<b>Linfocitos (nº/mm3)</b>	1490 (500-3540)	1620 (1000-3230)
<b>Monocitos (nº/mm3)</b>	345 (60-970)	450 (270-1010)
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	11 (8,2-14,3)	10,85 (7,5-13,8)
<b>Plaquetas (nº/mm3)</b>	197000 (109000-320000)	176500 (97000-330000)
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	1,08 (0,44-6,59)	1,24 (0,47-5,17)
<b>Calcio sérico (mg/dl)</b>	9,3 (5,8-12,2)	9,75 (8,9-9,9)
<b>Síntomas CRAB</b>		
Hipercalemia	1 (5,6%)	1 (16,7%)
Fracaso renal	6 (33,3%)	2 (33,3%)
Lesiones líticas	12 (66,7%)	5 (83,3%)
Anemia	8 /44,4%	2 (33,3%)
<b>ISS-R, n (%)</b>		
I	1 (5,6%)	0
II	11 (61,1%)	5 (83,3%)
III	4 (22,2%)	1 (16,7%)
No disponible	2 (11,1%)	
<b>LDH, n (%)</b>		
Normal	16 (88,9%)	5 (83,3%)
Elevada	2 (11,1%)	1 (16,7%)
<b>Anormalidades citogenéticas, n (%)</b>		
Alto riesgo	4 (22,2%)	1 (16,7%)
Otras alteraciones	8 (44,4%)	4 (66,7%)
Normal	5 (27,8%)	1 (16,7%)
No disponible	1 (5,6%)	

## P-086 Generación de modelos celulares de resistencia adquirida a venetoclax en LMA con distinto contexto genético y evaluación de sensibilidad a WIN-55

Calderón Ruiz, R.; De La Torre Madrid, E.; Flores Nieto, J.; Pérez Simón, J.A.; Martín Bejarano- Soto, P.

Unidad de Terapia Celular y Nuevas Dianas Terapéuticas en Onco-Hematología, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Universidad de Sevilla, Sevilla,

### INTRODUCCIÓN:

Venetoclax, inhibidor de BCL-2, ha mejorado el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva mediante esquemas de baja intensidad. Sin embargo, la resistencia adquirida limita su beneficio y constituye una necesidad clínica no cubierta. La disponibilidad de modelos celulares reproducibles con exposición cíclica al fármaco es esencial para caracterizar el fenotipo resistente e identificar vulnerabilidades terapéuticas en distintos contextos genéticos, incluyendo modelos con alteración de TP53 como HL-60.

### OBJETIVO:

Generar y validar líneas celulares de LMA con resistencia adquirida a venetoclax mediante exposición farmacológica cíclica, con el fin de caracterizar su fenotipo funcional, comparar distintos contextos genéticos

y disponer de una plataforma experimental que permita estudiar mecanismos moleculares de resistencia y evaluar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a superar dicha resistencia.

### MATERIAL:

Se emplearon HL-60 (TP53 alterado/deficiente) y MOLM-13 (FLT3-ITD, KMT2A/MLL). La sensibilidad basal se determinó mediante curvas dosis-respuesta por CCK-8 y citometría. La resistencia se indujo mediante

exposición cíclica (24 h por ciclo) con retirada y recuperación, escalando la dosis en incrementos del 10% del IC<sub>50</sub> basal hasta 20 ciclos. La resistencia se confirmó con nuevas curvas comparando parentales y seleccionadas. Se evaluó la respuesta a WIN-55 en ambas condiciones.

### RESULTADOS:

Tras 10 ciclos se observó un aumento de la IC<sub>50</sub> en HL-60 (3,91 nM vs 9,26 nM) y en MOLM-13 (4,9 nM vs 10,37 nM). Tras 20 ciclos, HL-60 desarrolló resistencia marcada no cuantificable en el rango ensayado, manteniendo 100% de viabilidad incluso a 250 nM, mientras que MOLM-13 mostró un incremento sustancial y cuantificable del IC<sub>50</sub> (2,6 nM parental vs 20,65 nM resistente). En ambos modelos, las líneas resistentes conservaron sensibilidad a WIN-55, concordante por CCK-8 y citometría.

### CONCLUSIONES:

Se generaron modelos reproducibles de resistencia adquirida a venetoclax en LMA en dos contextos genéticos distintos, con fenotipos diferenciales de resistencia. La sensibilidad mantenida a WIN-55 sugiere ausencia de resistencia cruzada y respalda su utilidad como plataforma experimental. Este trabajo constituye un primer paso para la caracterización integral de los mecanismos implicados en la resistencia adquirida, siendo necesaria una evaluación molecular y funcional más profunda de las líneas generadas para identificar nuevas vulnerabilidades terapéuticas.

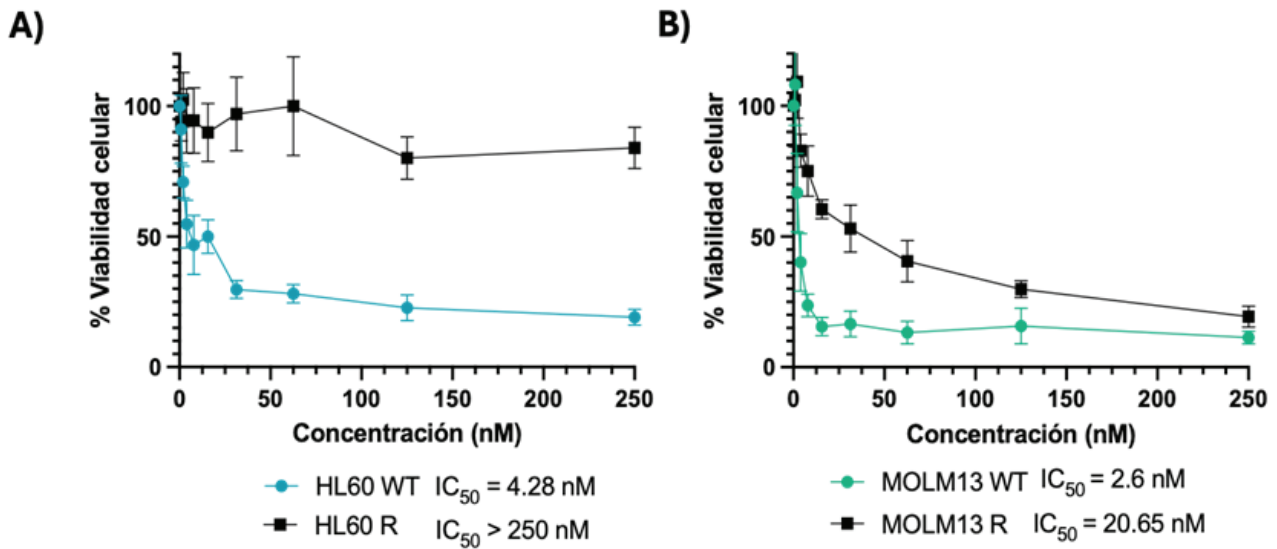


Figura 1. Curvas dosis–respuesta a venetoclax en líneas parentales y resistentes.

(A) Curvas dosis–respuesta a venetoclax en la línea parental HL60 (HL60 WT) y en la línea resistente generada tras 20 ciclos de exposición al fármaco (HL60 R), con sus correspondientes valores de  $IC_{50}$ . (B) Curvas dosis–respuesta en la línea parental MOLM-13 (MOLM-13 WT) y su derivado resistente (MOLM-13 R). La viabilidad celular se determinó mediante ensayo CCK-8 tras 18 h de tratamiento y se normalizó respecto al control sin tratamiento de cada línea celular. El eje Y representa el porcentaje de viabilidad relativa, mientras que el eje X muestra concentraciones crecientes de venetoclax. Los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar de tres réplicas biológicas independientes.

## P-087 Mapeo óptico genómico en sarcoma de Ewing intracraneal pediátrico: aplicación transversal de una técnica citogenética oncohematológica

Palacios Rodríguez, J. (1); Bernal Sánchez, M. (2); Barrera Aguilera, M.D.C. (2); Vilchez Gutiérrez, J.R. (2); Garrido Collado, M.D.P. (2); Peláez Pleguezuelos, I. (3); Ortega Acosta, M.J. (3); Ruiz-Cabello Osuna, F. (2)

(1) Hematología y Hemoterapia-Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

(2) Análisis Clínicos e Inmunología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

(3) Pediatría. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

### INTRODUCCIÓN:

El mapeo óptico genómico (Optical Genome Mapping, OGM) es una técnica de citogenética molecular de alta resolución que permite detectar en un único ensayo alteraciones estructurales y numéricas (aneuploidías) del genoma, incluyendo translocaciones, deleciones, duplicaciones y variaciones en el número de copias (CNVs). Su implantación en oncohematología ha demostrado utilidad diagnóstica y pronóstica, pero su aplicación en tumores sólidos sigue siendo limitada pese a su potencial para resolver casos complejos y acelerar la toma de decisiones clínicas.

### OBJETIVO:

Describir un caso de sarcoma de Ewing intracraneal pediátrico en el que el OGM permitió confirmar el diagnóstico molecular y aportar información pronóstica adicional no obtenida mediante técnicas convencionales, destacando su valor transversal como herramienta diagnóstica aplicable a tejido sólido.

### MATERIAL:

Paciente de 3 años con lesión expansiva intracraneal parieto-occipital izquierda, con infiltración ósea y extensión subgaleal. Se realizó resección quirúrgica subtotal. El estudio anatomopatológico mostró neoplasia de células pequeñas y redondas con necrosis focal y alta actividad mitótica. La inmunohistoquímica evidenció CD99 y NKX2-2 positivos, con conservación de INI1 y BRG1. Se efectuó FISH para

EWSR1 y SS18, NGS con panel DNA/RNA (OncoPrint Focus Assay) y OGM en plataforma Saphyr.

### RESULTADOS:

El FISH, tras un primer resultado ambiguo, confirmó reordenamiento de EWSR1 (22q12.2) y fue negativo para SS18. El panel NGS no detectó fusiones, SNVs ni CNVs. El OGM identificó la translocación **t(11;22)(q24;q12)** con fusión **EWSR1::FLI1**, desde un primer momento, confirmatoria de sarcoma de Ewing (VAF 52%). Además, detectó deleción de 10 Mb en **17p** con afectación de **TP53** (63% celularidad) y complejidad cromosómica con diversas alteraciones numéricas.

### CONCLUSIONES:

El OGM permitió confirmar en un único ensayo el evento genómico patognomónico del sarcoma de Ewing (EWSR1::FLI1) y aportó información adicional potencialmente relevante para estratificación pronóstica (deleción 17p/TP53), no identificada mediante NGS comercial. Este caso demuestra que el OGM puede actuar como herramienta transversal de citogenética molecular aplicable al diagnóstico de tumores sólidos raros, incrementando la especificidad diagnóstica y optimizando los tiempos de respuesta. Su aplicabilidad sobre tejido sólido abre además la puerta a su extensión al estudio de neoplasias linfoproliferativas con afectación tisular (ganglio o masas extramedulares), donde la identificación rápida de reordenamientos estructurales puede aportar un valor clínico significativo.

## P-088 Síndrome mielodisplásico secundario TP53 multihit tras terapia CAR-T en mieloma múltiple en respuesta completa

Martín Carmona, A.; Lamarca Eraso, L.; Moreno López, E.

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada

### INTRODUCCIÓN:

La terapia con linfocitos T con receptor quimérico (CAR-T) ha mejorado el pronóstico del mieloma múltiple refractario. No obstante, se han descrito neoplasias mieloides secundarias como complicación tardía, posiblemente relacionadas con la expansión de hematopoyesis clonal preexistente bajo presión selectiva inducida por linfodepleción, inflamación crónica y daño hematopoyético acumulado.

### OBJETIVO:

Describir un caso de síndrome mielodisplásico secundario de muy alto riesgo, diagnosticado tras terapia CAR-T anti-BCMA, y discutir los posibles mecanismos implicados en su desarrollo, con especial énfasis en el papel de las alteraciones moleculares de alto riesgo y la temporalidad post-inmunoterapia.

### MATERIAL:

Varón de 68 años con diagnóstico de mieloma múltiple IgG-kappa, intensamente pretratado, que alcanzó respuesta completa tras quinta línea con CAR-T anti-BCMA (ARI0002h). Sin evidencia de enfermedad

plasmática activa en el seguimiento. Antecedentes de exposición prolongada a tratamientos mielotóxicos. Doce meses tras CAR-T presentó citopenias graves y fiebre persistente, motivando estudio hematológico completo.

### RESULTADOS:

Varón de 68 años con mieloma múltiple IgG-kappa en respuesta completa tras CAR-T anti-BCMA (ARI0002h). A los 12 meses desarrolló fiebre persistente, anemia y trombopenia graves sin aislamiento microbiológico. La médula ósea mostró displasia multilineal, blastos CD34 6–7% y fibrosis grado 2–3. El NGS reveló TP53 multihit y TET2, junto a deleciones 5q y 7q, diagnosticándose SMD secundario de muy alto riesgo.

### CONCLUSIONES:

Las citopenias y la fiebre tardías tras CAR-T no deben atribuirse únicamente a toxicidad o infección. La terapia CAR-T podría favorecer la expansión de clones mieloides de alto riesgo preexistentes. El uso temprano de NGS permite un diagnóstico preciso y una adecuada estratificación pronóstica en estos pacientes.

## P-089 Utilidad del mapeo óptico genómico (OGM), en la detección de la translocación críptica NUP98::NSD1 en leucemia mieloide aguda

Garrido Collado, M.D.P. (1); Palacios Rodríguez, J. (1); Ballesta Alcaraz, L. (2); Bernal Sánchez, M. (2); Vilchez Gutiérrez, J.R. (2); Ruiz-Cabello Osuna, F. (2); Puerta Puerta, J.M. (1)

(1) Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves

(2) Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves

### INTRODUCCIÓN:

La caracterización genética es clave en el abordaje clínico de las neoplasias hematológicas. Los avances en la identificación de alteraciones moleculares y citogenéticas han perfeccionado la clasificación de estas enfermedades, como reflejan las últimas actualizaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la *International Consensus Classification* (ICC).

### OBJETIVO:

Nuestro objetivo fue identificar las alteraciones citogenéticas en pacientes con LMA mediante técnica de Mapeo Óptico del Genoma (OGM) versus las técnicas citogenéticas convencionales.

### MATERIAL:

Presentamos tres casos de pacientes jóvenes, uno pediátrico de 5 años y dos adultos de 44 y 46 años, diagnosticados de LMA. El análisis citogenético se realizó mediante cariotipo, hibridación fluorescente in situ (FISH) y mapeo óptico del genoma (OGM). Para esta última técnica, se extrajo ADN de alto peso molecular y se marcó la secuencia CTTAAG utilizando los kits de Bionano Genomics, siguiendo el protocolo establecido. Las moléculas marcadas se escanearon en el sistema Saphyr y los datos se analizaron con el software Bionano Access, empleando el algoritmo *Rare Variant Analysis* y el genoma de referencia GRCh38 (hg38).

### RESULTADOS:

En los tres casos, el FISH no detectó reordenamientos con las sondas testadas y el cariotipo no mostró alteraciones clínicamente relevantes. Sin embargo, OGM identificó una translocación recíproca entre los cromosomas 5 y 11 (t(5;11)(q35;p15)), que implica la fusión del gen *NUP98* (11p15) con *NSD1* (5q35). Para confirmar estos hallazgos, se empleó un panel de fusiones génicas mediante secuenciación masiva (NGS), que ratificó la presencia de dicha fusión. Esta translocación se considera una alteración críptica, no detectable mediante cariotipo convencional debido a la proximidad de las regiones implicadas a los telómeros de los cromosomas 5 y 11.

### CONCLUSIONES:

La detección de esta translocación permite clasificar este subtipo de LMA como una entidad propia, reconocida por la OMS en 2022 (LMA con reordenamiento de *NUP98*). La coexistencia de la fusión *NUP98::NSD1* con mutaciones en *FLT3* y *WT1* se ha relacionado con un pronóstico desfavorable. Nuestros resultados sugieren que esta entidad podría estar siendo infradiagnosticada debido a las limitaciones de las técnicas citogenéticas tradicionales, y que la incorporación del OGM en la práctica clínica rutinaria podría ser determinante para la detección de alteraciones crípticas, muchas de ellas con relevancia clínica en enfermedades oncohematológicas.



# SEVILLA

MORFOLOGÍA  
CLASIFICACIÓN OMS  
HEMATOLOGÍA



## COMUNICACIONES POSTERS

Serie Roja



*[Handwritten signature]*



## P-090 Aplasia pura de serie roja secundaria a infección por parvovirus B19 en receptor de trasplante renal

Román Millán, S.; Heredia Ospina, M.A.; Valenzuela Guerrero, M.; Alcalá Morante, J.; Padilla Gómez, C.; Ponce Navarro, A.; Pérez González, N.  
*Hematología, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería*

### INTRODUCCIÓN:

El Parvovirus B19 presenta un tropismo selectivo por los precursores eritroides de la médula ósea, donde ejerce un efecto citopático directo que puede inhibir la eritropoyesis. En pacientes inmunocompetentes, esta supresión suele ser transitoria; sin embargo, en inmunosuprimidos puede provocar una aplasia pura de la serie roja que se manifiesta con anemia severa arregenerativa, como en receptores de trasplante renal, en quienes la alteración de la respuesta inmune favorece la persistencia viral y puede requerir de soporte transfusional e inmunoglobulinas.

### OBJETIVO:

Destacar la aplasia pura de serie roja por Parvovirus B19 como causa de anemia en pacientes con trasplante de órgano sólido bajo inmunosupresión, promoviendo un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

### MATERIAL:

Varón de 29 años, receptor de tres trasplantes renales secundario a glomerulosclerosis focal y segmentaria. Tras el tercer injerto presentó rechazo agudo mediado por anticuerpos, que fue tratado con plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa y rituximab, manteniéndose posteriormente en tratamiento inmunosupresor con tacrolimus. Durante el seguimiento, presenta anemia severa con reticulocitopenia marcada,

sin otras citopenias. Ante la persistencia de anemia y múltiples requerimientos transfusionales, se decidió ampliar el estudio etiológico.

### RESULTADOS:

La citometría en SP mostró un clon mínimo de hemoglobinuria paroxística nocturna, sin relevancia clínica inmediata. El aspirado de médula ósea evidenció aplasia eritroide y PCR

positiva para Parvovirus B19, estableciéndose el diagnóstico de aplasia pura de la serie roja secundaria a infección viral en el contexto de inmunosupresión. Se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (1 g/kg), eritropoyetina y se sustituyó tacrolimus por ciclosporina, con una evolución hematológica favorable, desaparición de los requerimientos transfusionales y función renal estable.

### CONCLUSIONES:

La aplasia pura de serie roja secundaria a infección por Parvovirus B19 debe sospecharse ante anemia severa con reticulocitopenia en pacientes con inmunosupresión en trasplante de órgano sólido. El tratamiento combinado con inmunoglobulina intravenosa y ajuste de inmunosupresión permite la recuperación hematológica. La detección de una clona mínima de hemoglobinuria paroxística nocturna podría reflejar estrés medular inmunomediado y requiere seguimiento evolutivo, especialmente si aparecen citopenias adicionales.

## P-091 Hemólisis intravascular masiva secundaria a bacteriemia por clostridium perfringens de probable origen hepatobiliar: caracterización clínico-hematológica de un cuadro fulminante

Domínguez Fernández, S.; Durán García, M.; Gilabert Gutiérrez, P.; Garrastazul Sánchez, M.P.; Garrido Ruiz, R.

Hematología. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

### INTRODUCCIÓN:

La bacteriemia por *Clostridium perfringens* representa una etiología infrecuente pero devastadora de hemólisis intravascular masiva mediada por toxina alfa con actividad fosfolipasa, responsable de destrucción eritrocitaria acelerada, disfunción endotelial y progresión rápida a shock y fracaso multiorgánico. Este cuadro se asocia a focos hepatobiliares/abdominales y presenta una mortalidad muy elevada. La identificación precoz de patrones hematológicos y de interferencia analítica constituye un elemento clave para la sospecha diagnóstica y la activación terapéutica urgente

### OBJETIVO:

Describir los hallazgos clínicos, analíticos, morfológicos y microbiológicos de hemólisis intravascular catastrófica por *C. perfringens* en un caso clínico, resaltando el papel del laboratorio de Hematología en la sospecha diagnóstica precoz.

### MATERIAL:

Se presenta el caso de un paciente varón de 74 años, con antecedentes de factores de riesgo cardiovasculares, consumo de alcohol diario y lesión hepática estructural conocida, que ingresó por epigastralgia con sospecha inicial de pancreatitis. Se recogen datos de evolución clínica, pruebas de laboratorio (incluida morfología de sangre periférica), estudios microbiológicos, considerados clave para el diagnóstico etiológico, así como la prueba de imagen.

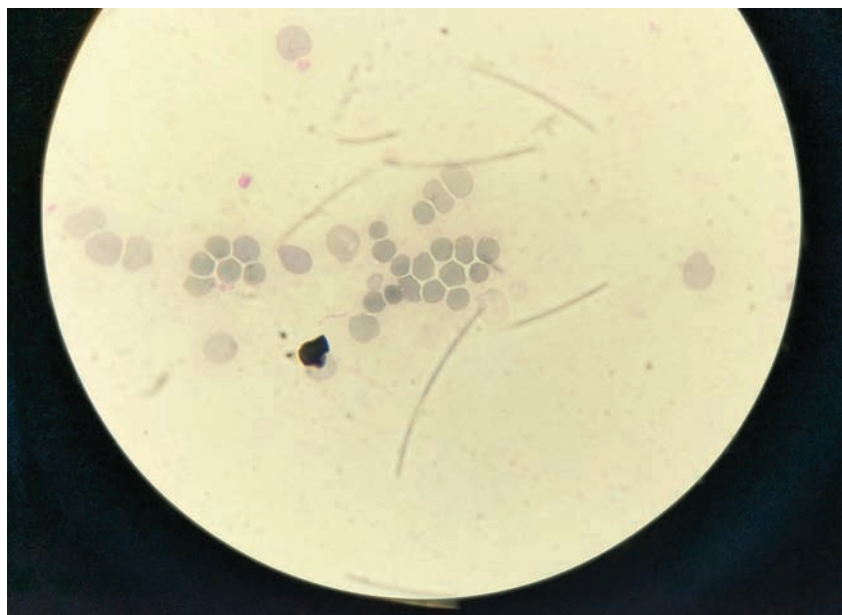
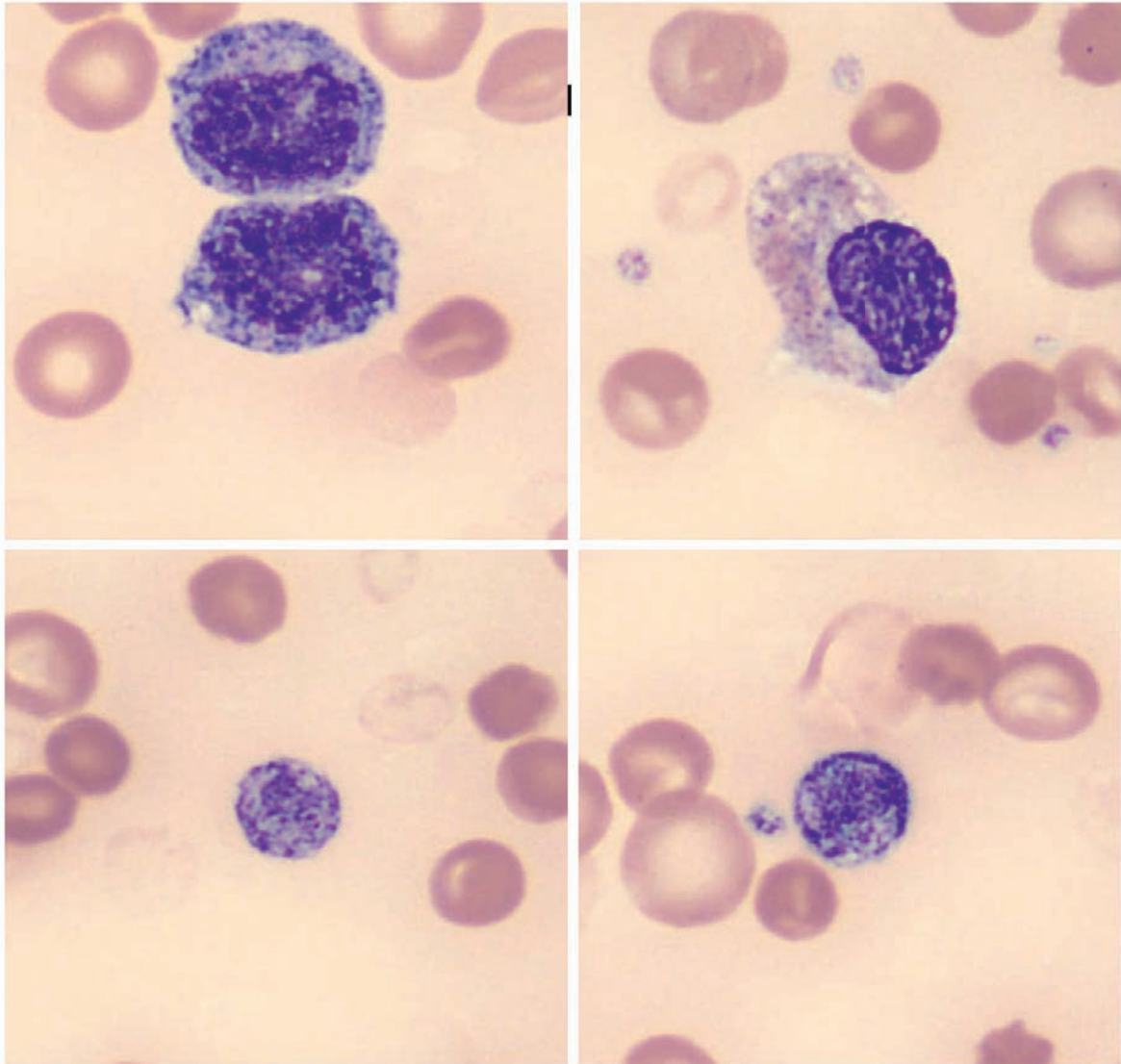
### RESULTADOS:

Pese a medidas de soporte, presentó inestabilidad hemodinámica y abdomen agudo con sospecha de isquemia intestinal y/o perforación, que requirió laparotomía urgente. Analíticamente destacó pancitopenia con anemia severa; el frotis mostró esferocitos y hematíes fantasma, compatibles con hemólisis intravascular, con determinaciones analíticas invalidadas por alto índice hemolítico y suero con aspecto macroscópico de color vino-tinto. Falleció intraoperatoriamente por hemoperitoneo masivo secundario a pancreatitis necrosante hemorrágica, a pesar de protocolo de transfusión masiva. Los hemocultivos post- mortem aislaron *Clostridium perfringens* toxigénico.

### CONCLUSIONES:

- La presencia de anemia brusca, reticulocitosis, hematíes fantasma en frotis y hemólisis analítica debe considerarse sugestiva de hemólisis tóxica.
- El laboratorio de Hematología desempeña un papel fundamental en la sospecha precoz.
- El tratamiento inmediato y el control del foco son determinantes pronósticos, aunque la evolución suele ser rápidamente fatal pese a un manejo intensivo.





**Organiza:**



**Patrocina:**

