

Febrero de 2025

17

Esta es una publicación para su distribución entre los miembros de la AVHH y sus contenidos están libres de *copyright*, pudiendo ser empleados en cualquier medio y circunstancia con la condición de citar su origen.

ISSN

2445-1010 (Internet)  
2445-1029 (Impresa)

Febrero de 2025

Publicación realizada por la AVHH

XIX

REUNIÓN ANUAL

avhh

# Revista Valenciana de Hematología y Hemoterapia

Publicación oficial de la AVHH



<http://www.avhh.org/>

La Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia, AVHH, es una sociedad médico científica sin fines lucrativos dirigida a promover y proteger el desarrollo de la Especialidad en todos sus ámbitos y competencias, defender los intereses profesionales de sus especialistas y servir de nexo entre sus asociados. Pueden ser miembros de la AVHH los especialistas en Hematología-Hemoterapia que desarrollen su actividad profesional en el ámbito de la Comunidad Valenciana y, también, los licenciados universitarios que estén trabajando en alguna de las áreas de la especialidad.

La asociación se constituyó el 7 de abril de 2006. Está inscrita desde el 20 de julio de 2006 en el Registro de Asociaciones de la Generalitat Valenciana con el Número CV-01-039493-V de la Sección Primera.

#### **Junta Directiva de la AVHH 2024-2025**

*Presidente:* María José Terol

*Vicepresidente:* Mar Tormo

*Secretario:* Santiago Bonanad

*Tesorero:* Amando Blanquer

*Vocales:* Venancio Conesa, Raimundo García, María Guinot, Paqui López, Betina Picón, Amparo Santamaría, Fernando Benito

**Edición y dirección:** Santiago Bonanad

**Depósito Legal:** V451-2016

**ISSN:** 2445-1010 (Internet) 2445-1029 (Ed. Impresa)

**Impreso en Sollana,** Calatayud Estudi Gràfic, S.L.

**Edita:** Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia (AVHH)

Todo el material incluido en esta publicación refleja la opinión de los autores correspondientes y es propiedad de la AVHH. La utilización de esta información es libre, pero debe citarse la fuente si se emplea públicamente.

# Contenido

## 03 Editorial

## 04 Revisiones

05 Alteraciones hemostáticas en el paciente con hepatopatía y el papel de la profilaxis periprocedimiento  
*Víctor Blasco Ibáñez, et al.*

09 Deficiencias minoritarias de factores de la coagulación  
*Pedro Chorão, et al.*

## 12 Casos clínicos

13 Síndrome de diferenciación en la LMA: a propósito de un caso con inhibidor de menina  
*Mireia Micó, et al.*

17 Beta talasemia mayor: diagnóstico, tratamiento y evolución. A propósito de un caso  
*Arantxa Ruiz López, et al.*

19 Gilteritinib: un avance en el tratamiento de la leucemia aguda refractaria con recaída extramedular y mutación FLT3  
*Gema Miralles Albeza, et al.*

21 Un déficit vitamínico en el olvido. A propósito de un caso  
*Sonia Pi Ruano, et al.*

## 24 XIX Reunión Anual AVHH

25 Simposios

26 Programa oficial

28 Comunicaciones científicas (39) presentadas a la XIX Reunión Anual de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia  
*Premios a las dos mejores comunicaciones*

74 Notas

75 Entidades colaboradoras

# Editorial

Estimados miembros de la AVHH,

Es un verdadero placer para mí daros la bienvenida a este número de nuestra revista, que coincide con la celebración de la décimonovena reunión anual. Este evento se ha consolidado como el momento más importante para nuestra sociedad y promete ser una vez más una experiencia única, llena de aprendizaje, colaboración y cuna de nuevas ideas.

La XIX Reunión Anual de la AVHH nos ofrece una excelente oportunidad para ponernos al día con los avances más recientes en nuestra especialidad, así como para estrechar lazos entre colegas, compartir experiencias y conocimientos. De forma creciente, tenemos la fortuna de contar con la destacada participación de nuestros hematólogos y hematólogas más jóvenes y también con biólogos altamente implicados en el diagnóstico y la investigación científica de nuestra especialidad. Me siento muy orgullosa de ver cómo se incrementa el número de jóvenes que se suman con entusiasmo, dedicación y talento a las filas de nuestra sociedad. Su colaboración se refleja fundamentalmente en la participación activa en las ponencias y mesas de discusión, pero también en su entusiasmo en la asistencia. Es verdaderamente gratificante ver cómo los médicos jóvenes de la AVHH se involucran en la creación de contenido, en el desarrollo de proyectos innovadores y en la implementación de nuevas herramientas que, sin duda, mejorarán tanto el ámbito académico como la calidad de atención que brindamos a nuestros pacientes.

En una era en que se introducen en nuestra práctica clínica numerosos avances tecnológicos como las nuevas técnicas de secuenciación molecular o las herramientas de inteligencia artificial, quisiera recordar el perfil humano y científico que siempre ha caracterizado a un buen hematólogo: su sólida base científica, su empatía y su humanidad. Apliquemos todos los nuevos avances a una Hematología moderna que permita curar más pacientes conservando nuestro lado más humano.

Este año, hemos logrado conformar una agenda científica que promete estar a la altura de nuestras expectativas. Gracias al esfuerzo conjunto de la junta directiva junto a expertos nacionales e internacionales hemos preparado un programa cargado de presentaciones, conferencias y talleres de altísimo nivel, que cubrirán los temas más relevantes y de vanguardia en nuestra especialidad. Estoy convencida de que las discusiones que se generarán en estos espacios no solo serán enriquecedoras, sino que también impulsarán el desarrollo de nuevas ideas y proyectos que podremos llevar a la práctica en nuestra labor diaria.

No quiero dejar pasar la oportunidad de agradecer a todos vuestro continuo compromiso con nuestra sociedad. Sin vuestra participación activa y vuestra dedicación, eventos como este no serían posibles. Cada uno, desde los más experimentados hasta los más jóvenes, juega un papel crucial en el crecimiento y fortalecimiento de nuestra comunidad. Juntos seguimos demostrando que la AVHH es una sociedad que se caracteriza por su excelencia científica, su espíritu de colaboración y su afán por mejorar continuamente.

Espero que disfrutéis de la reunión, que aprovechéis al máximo las oportunidades de aprendizaje y que, sobre todo, sigamos cultivando ese sentido de pertenencia y apoyo mutuo que siempre ha sido la base de nuestra sociedad. Estoy segura de que este evento será un hito más en nuestra trayectoria, y que todos nos llevaremos valiosos conocimientos y experiencias que nos seguirán impulsando hacia adelante.

Nos vemos muy pronto en la reunión, y os envío un afectuoso saludo.

Con gratitud y entusiasmo,

**María José Terol Casterá**  
Presidenta de la AVHH

# Revisiones

## Alteraciones hemostáticas en el paciente con hepatopatía y el papel de la profilaxis periprocedimiento

Víctor Blasco Ibáñez, Nuria Claros Barrachina, Katusca Buelvas de la Ossa, Maria Mas Esteve, Clara Espinosa Armandis, Anna Ferrer Rodrigo, Lola Beltrán Archilés, Carolina Cañigral Ortiz, Manuel Fernández-Delgado Momparle, Adriana Gascón Buj, Luis Serrano Picazo, Carmen Freiría Alberte, Ana Facal Malvar, Iván Andreu Vilarroig, Laura Belenguer de la Asunción, Lisseth Torres Macías, Raimundo García Boyero

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Castelló

### Introducción

El hígado es el lugar de síntesis de muchas de las proteínas participantes en la hemostasia. Es por esto que pacientes con enfermedad hepática avanzada presentan alteraciones hemostáticas complejas. Históricamente se creía que estos pacientes tenían una tendencia al sangrado en base a la elevada frecuencia de trombocitopenia e hipofibrinogenemia y la prolongación de los tiempos de coagulación, así como la presencia no despreciable de síntomas hemorrágicos.

No obstante, en las últimas dos décadas, la evidencia ha empezado a cuestionar si realmente estos pacientes presentan una coagulopatía adquirida. Por un lado, debido a que se ha observado que la enfermedad hepática también es un factor de riesgo para fenómenos trombóticos, llegando la incidencia hasta el 1% en pacientes hospitalizados, 3-4% en el primer año tras el diagnóstico y 25% en estadios avanzados (1,2). Por otro lado, porque las manifestaciones hemorrágicas de estos pacientes no tienen por qué ser consecuencia de un fallo hemostático necesariamente. De hecho, los sangrados más importantes en estos pacientes están relacionados con la hipertensión portal (HTP) y, además, han ido disminuyendo en los últimos 20 años gracias a un mejor manejo global de la enfermedad, llegando a considerarse raros los sangrados espontáneos en países desarrollados (3). Es decir, no parece haber una tendencia hemorrágica y, de haberla, probablemente no esté relacionada con una alteración hemostática.

Estos hallazgos han llevado a plantear importantes modificaciones en el manejo hemostático de estos pacientes. Ya son varios los documentos de sociedades internacionales que cuestionan la necesidad de profilaxis antes de procedimientos invasivos. Además, sugieren que la tromboprofilaxis puede no estar contraindicada en pacientes con alteraciones en los test de coagulación rutinarios.

Ante esta importante controversia, la ISTH creó en 2020 un subcomité especializado en la valoración de la hemostasia en el paciente con hepatopatía (4,5).

### Fisiopatología de las alteraciones de la hemostasia en los pacientes con hepatopatía

Los pacientes con enfermedad hepática avanzada adquieren alteraciones en todas las fases de la hemostasia a causa de diversos factores como el descenso de la función hepática, la inflamación crónica, la activación endotelial, la presencia de toxinas endógenas y exógenas, la presencia de autoanticuerpos y las alteraciones del flujo sanguíneo. A continuación, se exponen los cambios de laboratorio que se producen como consecuencia:

- **Hemostasia primaria:** trombocitopenia, alteraciones en la función plaquetaria, aumento de producción de óxido nítrico y prostaciclina, niveles elevados de Factor de von Willebrand

(FvW), descenso de ADAMTS-13 y activación plaquetaria por endotoxemia.

- **Hemostasia secundaria:** disminución de los factores (F) II, V, VII, IX, X y XI, déficit de vitamina K, hipo y disfibrinogenemia, niveles elevados de FVIII, descenso de proteína C y S, descenso de antitrombina y adquisición de una estructura protrombótica en el coágulo de fibrina.
- **Fibrinolisis:** descenso de  $\alpha$ 2-antiplasmina, FXIII e inhibidor de la fibrinolisis activado por trombina (TAFI), aumento del activador del plasminógeno tisular (tPA) y niveles bajos de plasminógeno y elevados del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1).

Como se puede apreciar, estos cambios tienden a compensarse mutuamente. En consecuencia, en la literatura comienza a hacerse referencia al término **hemostasia “equilibrada” o “rebalanceada”**, que refleja cómo las alteraciones hemostáticas en la hepatopatía se compensan unas a otras, alcanzando un equilibrio. La hipótesis actual es que estas alteraciones se volverían más severas conforme avanza la gravedad de la hepatopatía, siendo en estos casos más fácil que el **equilibrio se pierda**, bien hacia el lado hemorrágico o trombótico. Todavía se está intentando dilucidar si hay algún dato clínico o analítico que permita predecir hacia cuál de los dos lados es más probable que se desequilibre cada caso individual. A pesar de que las alteraciones en el fallo hepático agudo y crónico no son exactamente iguales, parece ser que la situación hemostática global se asemeja bastante en ambos casos (4).

### Limitaciones de las pruebas de rutina

Teniendo en cuenta toda la evidencia comentada anteriormente, surge la duda del papel que tienen **las pruebas de rutina** a la hora de predecir el riesgo hemorrágico de estos pacientes. Las alteraciones hemostáticas dan como resultado alteraciones en los test rutinarios de hemostasia como el recuento plaquetario, los test tradicionales (TP (tiempo de protrombina) y TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activada)) y los niveles de fibrinógeno, cuyos resultados anómalos han sido y son erróneamente interpretados como un indicativo de tendencia hemorrágica.

- Es cierto que, aunque la prolongación del TP y el TTPa en pacientes con deficiencias aisladas de factores reflejan una tendencia hemorrágica, también pueden estar prolongados en otras enfermedades sistémicas con alteraciones complejas de la coagulación que no se asocian necesariamente con sangrado. Además, los niveles de factores procoagulantes en la enfermedad hepática se mantienen más altos que, por ejemplo, en la hemofilia severa, descendiendo como mucho hasta el 30% en los pacientes más graves con fallo hepático agudo sobre crónico (6,7). De hecho, la prolongación del TP y el TTPa no parece

tener consecuencias clínicas mayores (8). Recordemos también que dichos test no son sensibles a los niveles plasmáticos de los anticoagulantes naturales. Usando test de generación de trombina modificados que añaden trombomodulina soluble, se ha demostrado que el potencial coagulante endógeno en pacientes con enfermedad hepática está mantenido o incluso aumentado, indicando que la deficiencia de procoagulantes se compensa con la de anticoagulantes (9).

- En cuanto al **fibrinógeno**, por extrapolación de las fibrinogenopatías sabemos que deficiencias aisladas cuantitativas o cualitativas de fibrinógeno no presentan necesariamente una tendencia hemorrágica, incluso algunos de ellos pueden presentar fenómenos trombóticos (10). En la enfermedad hepática, los niveles están disminuidos y la polimerización de la fibrina retardada, lo que prolonga el tiempo de trombina (TT). No obstante, una vez se ha formado el coágulo, éste tiene mayores propiedades trombóticas que en población sana, lo que puede compensar el descenso en los niveles, hecho que no reflejarán las pruebas de rutina (11).
- En lo que a las **plaquetas** se refiere, ya hay estudios in vitro que observan que la trombocitopenia se ve compensada por la elevación del FvW y el descenso del ADAMTS-13, al menos parcialmente (12,13).

Las pruebas viscoelásticas (tromboelastograma (TEG) y tromboelastometría rotacional (ROTEM)), se están utilizando cada vez más para valorar la capacidad hemostática de estos pacientes. Curiosamente, suelen ser normales o casi normales a pesar de alteraciones significativas en los test tradicionales. Aunque puede ser que reflejen mejor el estado hemostático real, no son sensibles a los efectos del FvW y la proteína C y, por este motivo, pueden infravalorar también la capacidad hemostática total (14).

### Riesgo de sangrado ante procedimientos invasivos

A la hora de evaluar el riesgo de sangrado que presentan los pacientes con hepatopatía ante procedimientos invasivos, tenemos que tener en cuenta dos conjuntos de factores: los asociados al procedimiento y los asociados con el paciente.

#### Factores asociados con el procedimiento

La evaluación del riesgo inherente al procedimiento ha sido obstaculizada históricamente por la corrección empírica de los tiempos de coagulación y la trombocitopenia subyacente.

El riesgo de sangrado se puede definir como bajo o alto en función de la estimación del riesgo del procedimiento, la facilidad para controlar una posible hemorragia y sus potenciales consecuencias. Por lo general, un riesgo de sangrado de >1.5% se considera un procedimiento de alto riesgo, siendo considerados de muy alto riesgo aquellas intervenciones sobre sistema nervioso central o intraoculares (15,16).

Se debe tener en cuenta que estas definiciones son extrapolaciones de estudios realizados con pacientes en tratamiento anticoagulante y no han sido validadas formalmente para pacientes con cirrosis. No obstante, ya está ampliamente reconocido que las cirugías mayores (como el trasplante hepático) pueden realizarse con seguridad sin soporte hemostático (17).

#### Factores relacionados con el paciente

Como se ha desarrollado con anterioridad en este texto, el TP y el TTPa no reflejan realmente el estado hemostático real de los pacientes con cirrosis, por lo que tampoco predicen un aumento del riesgo hemorrágico ni cabe esperar una disminución del mismo con su corrección profiláctica. Sí que parece que un estado de hepatopatía avanzado (Child Pugh C) es un predictor significativo, probablemente por presentar éstos una HTP más severa, de forma independiente de los tiempos de coagulación (18).

Las pruebas viscoelásticas parecen una alternativa atractiva para asegurar que la hemostasia está preservada antes de un procedimiento, ya que con frecuencia los resultados son normales en pacientes con tiempos de coagulación prolongados. Además, hay estudios que encuentran asociación con algunos de sus parámetros y el riesgo hemorrágico. No obstante todavía no hay datos firmes sobre cómo corregir sus alteraciones y no se recomiendan de forma sistemática (19).

A pesar de que se ha descrito una asociación entre los niveles de fibrinógeno y el sangrado tras ligadura endoscópica de varices, también se ha demostrado que dichos niveles disminuyen con la severidad de la enfermedad, no siendo un factor independiente de sangrado (7,20,21).

En cuanto a las plaquetas, hay numerosos estudios que no encuentran asociación entre las cifras y el riesgo hemorrágico (22), así como tampoco con el efecto sobre los test de generación de trombina o viscoelásticos (23).

Es importante tener en cuenta e intentar corregir ciertos factores que sí se asocian claramente a un aumento del riesgo hemorrágico (sepsis, insuficiencia renal, fármacos antiemostáticos) así como la historia hemorrágica previa del paciente, siempre teniendo en cuenta que la mayor parte de sangrados en estos pacientes son secundarios a la HTP y no a alteraciones en la hemostasia.

### Beneficio/riesgo de las medidas destinadas a corregir la coagulación

A continuación, se desarrolla la evidencia actual que existe acerca de cada medida profiláctica.

- **Plasma fresco congelado (PFC)**. Usado tradicionalmente para corregir el TP, su uso conlleva ciertos riesgos como la sobrecarga circulatoria por los elevados volúmenes que supone su administración, aumentando en ocasiones la mortalidad y el resangrado por aumento de la HTP (24,25).
- **Crioprecipitado y concentrado de fibrinógeno**. Dado que los datos in vitro sugieren un aumento de la trombogenicidad del coágulo de fibrina en pacientes con cirrosis y que no hay evidencia firme de la prevención de hemorragias (21), no se recomienda su determinación rutinaria ni su corrección en pacientes estables antes de procedimientos programados. Si bien, algunas guías sugieren la posibilidad de reponer el fibrinógeno si sus cifras descienden por debajo de 100 mg/dL en caso de cirugías de muy alto riesgo o si se asocia a trombocitopenia severa (2).
- **Concentrado de complejo protrombínico (CCP)** y factor VIIa recombinante (FVIIar). Tampoco existe evidencia firme de que su uso sea capaz de corregir los tiempos de coagulación y su experiencia en cirrosis es limitada fuera del contexto del trasplante hepático (26,27). La mayor parte de guías recomiendan emplearlos solo como rescate.
- **Ácido tranexámico**. También existen resultados diversos en los estudios que evalúan su efecto, existiendo mucha controversia en cuanto a su potencial protrombótico en estos pacientes (28). La mayoría de guías recomienda su uso como rescate, valorando el riesgo trombótico y sobre todo en aquellas zonas con mayor actividad fibrinolítica.
- **Vitamina K**. El déficit es raro en pacientes ambulatorios estables. Se recomienda una dosis única de 10 mg intravenosa y no repetir si no hay cambios en el INR a las 12-24h (5).

### Beneficio/riesgo de las intervenciones destinadas a corregir la trombocitopenia

No existen datos firmes sobre la utilidad de la transfusión de plaquetas en la prevención de hemorragias pudiendo incluso tener un efecto protrombótico al estar aumentada la generación de trombina (29).

Resumen de las recomendaciones de las sociedades más relevantes					
	ISTH 2021 (5)	AASLD 2021 (2)	AGA 2021 (33)	ACG 2020 (34)	SIR 2019 (16)
PT/INR	No evaluar de forma rutinaria	No corregir	No evaluar de forma rutinaria	No corregir	INR >2.5a
Plaquetas	No corregir	No corregir	No evaluar de forma rutinaria	>50 ×10 <sup>9</sup> /L	>30 ×10 <sup>9</sup> /L
Fibrinógeno	No evaluar de forma rutinaria	No corregir	No evaluar de forma rutinaria	Sin recomendación específica	>1 g/L
TVE	No usar de forma rutinaria	No usar de forma rutinaria	Sin recomendación	Puede ser útil	Sin recomendación específica

AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; AGA, American Gastroenterology Association; ACG, American College of Gastroenterology; SIR, Society of Interventional Radiology; TVE, Test viscoelástico. <sup>a</sup>Administrar Vitamina K si INR>2.5. No usar PFC. <sup>b</sup>Considerar la corrección previamente a procedimientos programados de muy alto riesgo hemorrágico.

Además, se debe recordar que la trombocitopenia grave de < 30.000/uL es rara en pacientes con cirrosis y debería hacer sospechar de otras causas superpuestas.

En cuanto a los análogos de la trombopoyetina (TPO-RA), ya se han aprobado eltrombopag, lusutrombopag y avatrombopag en pacientes con enfermedad hepática crónica que van a ser intervenidos, siendo eficaces en el aumento de la cifra de plaquetas, pero con dudas sobre su efecto preventivo de la hemorragia y su carácter protrombótico (30–32).

Incluimos una **tabla-resumen** sobre las recomendaciones de algunas de las sociedades más relevantes.

### Recomendaciones ISTH

Finalmente, consideramos necesario destacar las recomendaciones de la ISTH en su último documento de consenso (5).

- Se sugiere **no evaluar** TP, TTPa, plaquetas ni fibrinógeno para predecir el riesgo hemorrágico antes de los procedimientos, incluso en aquellos pacientes críticos.
- Se recomienda **optimizar** aquellos factores modificables para el sangrado (función renal, sepsis y terapias antiagregantes y anticoagulantes).
- Se recomienda **investigar** causas de trombocitopenia distintas a la enfermedad hepática en aquellos casos con cifras inferiores a 30.000/uL.
- No se recomienda la **corrección profiláctica** de los parámetros de coagulación previo a los procedimientos.
- No se recomienda tratar de **incrementar las plaquetas** previo a la mayoría de procedimientos.
- Se recomienda intentar incrementar las cifras de plaquetas antes de procedimientos de **muy alto riesgo** (p. ej.: neurocirugía y cirugía intraocular).
- En **casos urgentes** se recomienda la transfusión de plaquetas (una hora antes del procedimiento).
- En **casos programados**, se recomienda utilizar TPO-RA si las plaquetas están por debajo de 50.000/uL y no hay antecedentes o factores de riesgo trombóticos.

### Referencias

1. Qi X, Ren W, Guo X, Fan D. Epidemiology of venous thromboembolism in patients with liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Internal and emergency medicine* [Internet]. 2015 Mar 1
2. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, Intagliata NM, Superina RA, Roberts LN, et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* (Baltimore, Md)
3. Stravitz RT, Ellerbe C, Durkalski V, Schilsky M, Fontana RJ, Peterseim C, et al. Bleeding complications in acute liver failure. *Hepatology* [Internet]. 2018 May 1
4. Lisman T, Hernandez-Gea V, Magnusson M, Roberts L, Stanworth S, Thachil J, et al. The concept of rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Communication from the ISTH SSC working group on hemostatic management of patients with liver disease. *J Thromb Haemost.* 2021 Apr 1;19(4):1116–22.
5. Roberts LN, Lisman T, Stanworth S, Hernandez-Gea V, Magnusson M, Tripodi A, et al. Perioperative management of abnormal coagulation parameters and thrombocytopenia in patients with cirrhosis: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2022 Jan 1;20(1):39–47.
6. Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, Sterling RK, Puri P, Fuchs M, et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol* [Internet]. 2012 Jan
7. Fisher C, Patel VC, Stoy SH, Singanayagam A, Adelmeijer J, Wendon J, et al. Balanced haemostasis with both hypo- and hyper-coagulable features in critically ill patients with acute-on-chronic-liver failure. *J Crit Care.* 2018 Feb 1;43:54–60.
8. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults [Internet]. Vol. 82, *Mayo Clinic Proceedings*. Mayo Clin Proc; 2007
9. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* [Internet]. 2005 Mar
10. Casini A, De Moerloose P, Neerman-Arbez M. Clinical Features and Management of Congenital Fibrinogen Deficiencies. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2016 Jun 1
11. Hugenoltz GCG, Macrae F, Adelmeijer J, Dulfer S, Porte RJ, Lisman T, et al. Procoagulant changes in fibrin clot structure in patients with cirrhosis are associated with oxidative modifications of fibrinogen. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2016 May 1
12. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HLA, De Maat MPM, De Groot PG, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* [Internet]. 2006 Jul
13. Shida Y, Nishio K, Sugimoto M, Mizuno T, Hamada M, Kato S, et al. Functional imaging of shear-dependent activity of ADAMTS13 in regulating mural thrombus growth under whole blood flow conditions. *Blood* [Internet]. 2008

- Feb 1 [cited 2025 Jan 30];111(3):1295–8. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/111/3/1295/1306250/z800308001295.pdf>
14. Lisman T. Interpreting Hemostatic Profiles Assessed with Viscoelastic Tests in Patients with Cirrhosis [Internet]. Vol. 54, *Journal of Clinical Gastroenterology*. J Clin Gastroenterol; 2020
  15. Spyropoulos AC, Brohi K, Caprini J, Samama CM, Siegal D, Tafur A, et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2019 Nov 1
  16. Patel IJ, Rahim S, Davidson JC, Hanks SE, Tam AL, Walker TG, et al. Society of Interventional Radiology Consensus Guidelines for the Periprocedural Management of Thrombotic and Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Image-Guided Interventions—Part II: Recommendations: Endorsed by the Canadian Association for In. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2019 Aug 1
  17. Massicotte L, Denault AY, Beaulieu D, Thibeault L, Hevesi Z, Nozza A, et al. Transfusion Rate for 500 Consecutive Liver Transplantations. *Transplantation* [Internet]. 2012 Jun 27
  18. Vieira da Rocha EC, D'Amico EA, Caldwell SH, Flores da Rocha TR, Soares E Silva CSS, Dos Santos Bomfim V, et al. A prospective study of conventional and expanded coagulation indices in predicting ulcer bleeding after variceal band ligation. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009 Sep
  19. Zanetto A, Rinder HM, Senzolo M, Simioni P, Garcia-Tsao G. Reduced Clot Stability by Thromboelastography as a Potential Indicator of Procedure-Related Bleeding in Decompensated Cirrhosis. *Hepatol Commun* [Internet]. 2021 Feb 1
  20. Giannini EG, Giambruno E, Brunacci M, Torres MCP, Furnari M, Bodini G, et al. Low fibrinogen levels are associated with bleeding after varices ligation in thrombocytopenic cirrhotic patients. *Ann Hepatol*. 2018 Sep 1;17(5):830–5.
  21. Budnick IM, Davis JPE, Sundararaghavan A, Konkol SB, Lau CE, Alsobrooks JP, et al. Transfusion with Cryoprecipitate for Very Low Fibrinogen Levels Does Not Affect Bleeding or Survival in Critically Ill Cirrhosis Patients. *Thromb Haemost* [Internet]. 2021 Oct 1
  22. Basili S, Raparelli V, Napoleone L, Talerico G, Corazza GR, Perticone F, et al. Platelet Count Does Not Predict Bleeding in Cirrhotic Patients: Results from the PRO-LIVER Study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Mar 1
  23. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Lemma L, Jovani M, Rebulli P, et al. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver Int* [Internet]. 2013
  24. Zimmon DS, Kessler RE. The portal pressure blood volume relationship in cirrhosis. *Gut* [Internet]. 1974
  25. Mohanty A, Kapuria D, Canakis A, Lin H, Amat MJ, Rangel Paniz G, et al. Fresh frozen plasma transfusion in acute variceal haemorrhage: Results from a multicentre cohort study. *Liver Int* [Internet]. 2021 Aug 1
  26. Hartmann M, Walde C, Dirkmann D, Saner FH. Safety of coagulation factor concentrates guided by ROTEM™-analyses in liver transplantation: Results from 372 procedures. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2019 Jun 11
  27. Planinsic RM, van der Meer J, Testa G, Grande L, Candela A, Porte RJ, et al. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transplant* [Internet]. 2005 Aug
  28. Roberts I, Shakur-Still H, Afolabi A, Akere A, Arribas M, Brenner A, et al. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2020 Jun 20 [cited 2025 Jan 18];395(10241):1927–36. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620308485/fulltext>
  29. Napolitano G, Iacobellis A, Merla A, Niro G, Valvano MR, Terracciano F, et al. Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Jan 18];38:79–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27989373/>
  30. Khemichian S, Terrault NA. Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients with Chronic Liver Disease. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2020 Sep 1
  31. Nilles KM, Flamm SL. Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: New Management Strategies [Internet]. Vol. 24, *Clinics in Liver Disease*. Clin Liver Dis; 2020
  32. Miller JB, Figueroa EJ, Haug RM, Shah NL. Thrombocytopenia in chronic liver disease and the role of thrombopoietin agonists. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;15(6):326–32.
  33. O'Shea RS, Davitkov P, Ko CW, Rajasekhar A, Su GL, Sultan S, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Nov 1
  34. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, Caldwell SH, Ahn J, Kamath PS. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation [Internet]. Vol. 115, *American Journal of Gastroenterology*. Am J Gastroenterol; 2020 [cited 2025 Jan 30]. p. 18–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31895720/>

## Deficiencias minoritarias de factores de la coagulación

Pedro Chorão<sup>1</sup>, Ana Rosa Cid Haro<sup>1</sup>, António Moscardó Martínez<sup>1</sup>, Marta Aguilar<sup>1,2</sup>, Pau Bosch Ferrando<sup>1</sup>, Mónica Brotons Mira<sup>1</sup>, Amando Blanquer Cots<sup>1</sup>, Fernando Ferrando Gosp<sup>1</sup>, Jürgen Solís Ruiz<sup>1</sup>, Saturnino Haya Guaita<sup>1</sup>, Santiago Bonanad Boix<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València. <sup>2</sup>Departament de Fisioteràpia, Universitat de València

### Introducción

Las deficiencias minoritarias de factores de la coagulación son enfermedades monogénicas que afectan a factores distintos a la enfermedad de von Willebrand, la hemofilia A y la hemofilia B. Representan aproximadamente el 3-5% de todos los déficits de factores. Debido a su herencia recesiva, son más frecuentes en poblaciones con alta consanguinidad. A pesar de los registros nacionales e internacionales, muchas de estas enfermedades no están completamente caracterizadas y su manejo se basa en estudios observacionales. Su baja prevalencia y la limitada evidencia disponible representan un desafío clínico.

### Objetivo

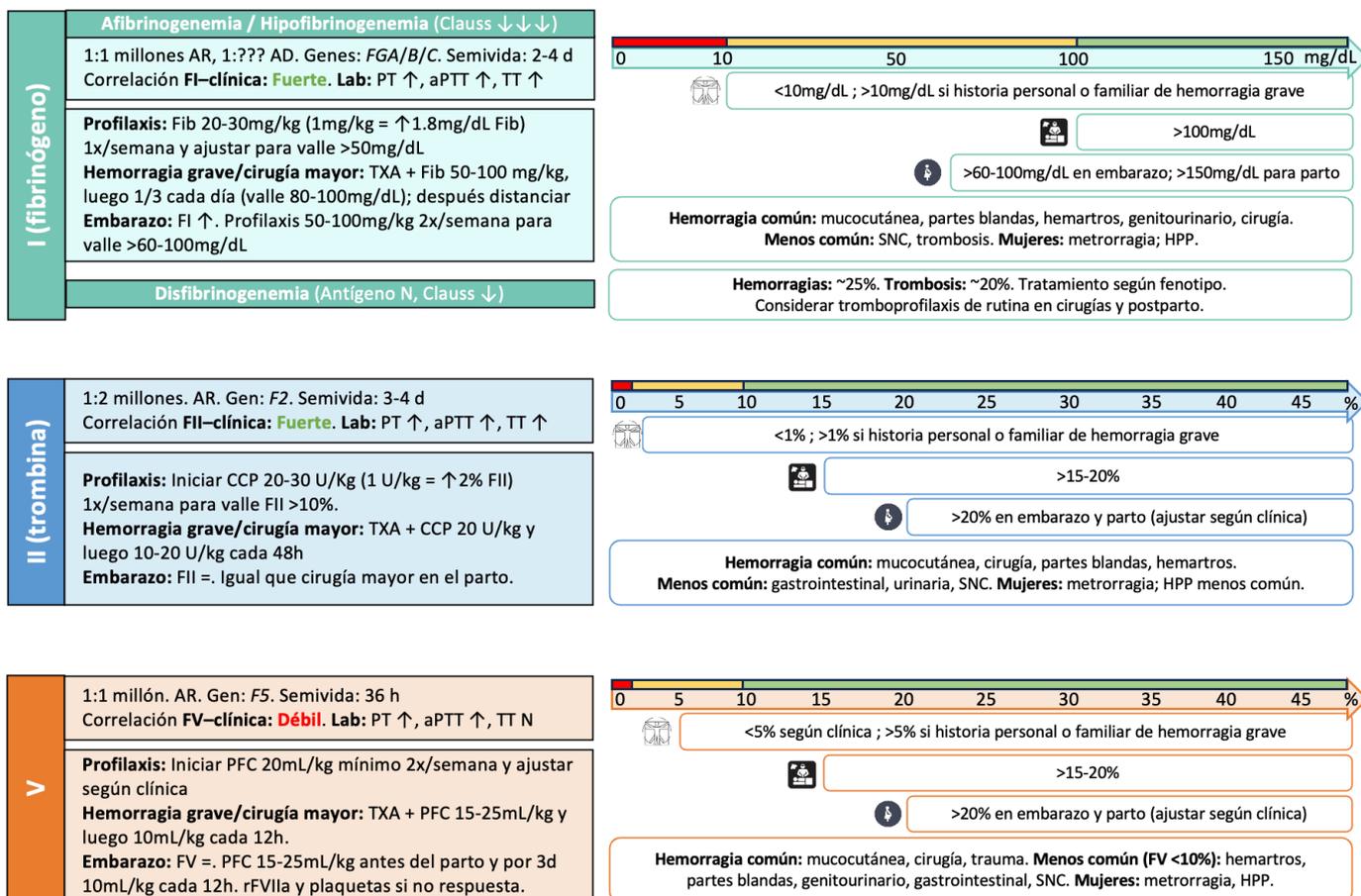
Proporcionar un resumen de las principales deficiencias minoritarias de factores de la coagulación para facilitar una consulta rápida en el diagnóstico y manejo, especialmente en situaciones de urgencia.

### Referencias

- Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdhary P, Grainger J, Mainwaring J, Mathias M, O'Connell N; BCSH Committee. 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. Br J Haematol. 2014 Nov;167(3):304-26.
- Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. Blood. 2019 Jan 31;133(5):415-424

#### Legenda:

Grave Moderado Leve Profilaxis Hemorragia grave/Cirugía mayor Embarazo y/o parto



**Legenda:**

Grave Moderado Leve Profilaxis Hemorragia grave/Cirugía mayor Embarazo y/o parto

VII	<p>1:0.5 millones. AR. Gen: <i>F7</i>. Semivida: 4-6 h Correlación FVII-clínica: <b>Débil</b>. Lab: PT ↑, aPTT N, TT N</p> <p><b>Profilaxis:</b> Iniciar rFVIIa 20-40 µg/kg (NovoSeven/SevenFact) 3x/semana y ajustar según clínica. <b>Hemorragia grave/cirugía mayor:</b> TXA + rFVIIa 15-30 µg/kg cada 4-6h, mínimo 3 dosis. CCP 20-30 U/kg en alternativa. <b>Embarazo:</b> FVII ↑. Profilaxis si sangrados. 3d post-parto.</p>	<p>&lt;1% ; &gt;1% si historia personal o familiar de hemorragia grave ; &lt;5% en neonatos hasta 6-12m</p> <p>&gt;20%</p> <p>&gt;10-20% en embarazo y parto (ajustar según clínica)</p> <p><b>Hemorragia común:</b> mucocutánea, partes blandas, gastrointestinal, hemartros. <b>Menos común (FVII &lt;1%):</b> SNC. <b>Mujeres:</b> metrorragia, HPP. <b>Otros:</b> 60% asintomáticos</p>
X	<p>1:1 millón. AR. Gen: <i>F10</i>. Semivida: 40-60 h Correlación FX-clínica: <b>Fuerte</b>. Lab: PT ↑, aPTT ↑, TT N</p> <p><b>Profilaxis:</b> Iniciar CCP 20-30 U/Kg (1 U/kg = ↑2% FX) o PFC 15-25mL/kg, 2-3x/semana para valle FX &gt;2%; o FIX/FX P Behring 10-30 U/kg o pdFX (Coagudex) 25 U/kg, semanal <b>Hemorragia grave/cirugía mayor:</b> TXA + CCP 20-30 U/Kg primer día y luego 10-20 U/kg cada 24 horas (o pdFX) <b>Embarazo:</b> FX ↑. Regímenes muy variables</p>	<p>&lt;2% ; &gt;2% si historia personal o familiar de hemorragia grave</p> <p>&gt;20%</p> <p>&gt;30% parto (&gt;40% si cesárea)</p> <p>Asociada a Amiloidosis AL. <b>Hemorragia común:</b> mucocutánea, partes blandas, gastrointestinal. <b>Menos común (FX &lt;2-10%):</b> SNC, gastrointestinal, hemartros. <b>Mujeres:</b> metrorragia, HPP</p>
XI	<p>1:1 millón AR, 1:30 000 AD. Gen: <i>F11</i>. Semivida: 50 h Correlación FXI-clínica: <b>Muy débil</b>. Lab: PT N, aPTT ↑, TT N</p> <p><b>Profilaxis:</b> No indicada <b>Inhibidores:</b> Vigilar si elevada necesidad de tratamiento. <b>Hemorragia grave/cirugía mayor:</b> TXA + PFC 15-25mL/kg. FXI (si disponible: 10-15 U/kg). No administrar TXA. TXA + rFVIIa 15-30 µg/kg si inhibidores. <b>Embarazo:</b> FXI= / ↓. Decisión por la clínica. Considerar TXA.</p>	<p>No indicado</p> <p>Niveles no definidos</p> <p>&gt;15% en parto si fenotipo hemorrágico o ausencia de procedimientos</p> <p><b>Hemorragia común:</b> cirugía (especialmente oral/dental y urológica) y trauma. <b>Menos común:</b> demás locales. <b>Mujeres:</b> metrorragia, HPP. <b>Otros:</b> &gt;60% asintomáticos.</p>
XIII	<p>1:2 millones. AR. Genes: <i>F13A/F13B</i>. Semivida: 9-12 d Correlación FXIII-clínica: <b>Fuerte</b>. Lab: PT N, aPTT N, TT N</p> <p><b>Profilaxis:</b> Iniciar rFXIII 35 U/kg (NovoThirteen) o pdFXIII 20-25 U/kg (Cluvot) cada 28 d para valle FXIII &gt;10-20%. <b>Hemorragia grave/cirugía mayor:</b> TXA + dosis iguales que profilaxis o PFC 3-5mL/kg (menos recomendado) <b>Embarazo:</b> FXIII ↓. Profilaxis cada 14-21 d + extra en parto</p>	<p>&lt;10% ; &gt;10% si historia personal o familiar de hemorragia grave</p> <p>&gt;20%</p> <p>&gt;20% (no basado en evidencia)</p> <p><b>Hemorragia común:</b> partes blandas, cirugías, hemartros, SNC. <b>Menos común:</b> oral, genitourinario, gastrointestinal. <b>Mujeres:</b> metrorragia, hemorragia intraabdominal, HPP. <b>Otros:</b> mala cicatrización</p>
V + VIII	<p>1:2 millones. AR. Genes: <i>LMAN1, MCFD2</i>. Correlación FV:VIII-clínica: <b>Débil</b>. Lab: PT ↑, aPTT ↑, TT N</p> <p><b>Profilaxis:</b> Generalmente no indicado (ver deficiencia FV) <b>Hemorragia grave/cirugía mayor:</b> TXA + PFC 15-25mL/kg + rFVIII 20-40 U/kg (o desmopresina 0.3 µg/kg) y luego suplementar cada 12h para FV &gt;15% y FVIII &gt;50% <b>Embarazo:</b> FV=, FVIII ↑. PFC 15-25mL/kg antes del parto y luego 10mL/kg cada 12h durante 3d. rFVIII si FVIII &lt;50%</p>	<p>No indicado</p> <p>FV &gt;20% y FVIII &gt;50%</p> <p>FV &gt;20% y FVIII &gt;50% en parto</p> <p><b>Hemorragia común:</b> mucocutánea, cirugía, trauma. <b>Menos común:</b> hemartros, partes blandas, gastrointestinal, SNC. <b>Mujeres:</b> metrorragia, HPP.</p>
Factores de Vitamina K	<p>1:1 millón. AR. Genes: <i>GGCX, VKCOR1</i>. Semivida: 3-4d Correlación clínica: <b>Débil</b>. Lab: PT ↑, aPTT ↑, TT ↑</p> <p><b>Profilaxis:</b> fitomenadiona 5-20mg/semana oral o parenteral <b>Hemorragia grave/cirugía mayor:</b> CCP 20-30 U/kg + fitomenadiona 5-20mg. PFC 15-20 mL/kg en alternativa <b>Embarazo:</b> Suplementar antes del parto siempre que algún factor &lt;20%</p>	<p><b>Abreviaturas:</b> AD, autosómico dominante; aPTT, tiempo de protrombina activada; AR, autosómico recesivo; CCP, concentrado de complejo protrombínico; HPP, hemorragia posparto; N, normal; pd, derivado de plasma; PFC, plasma fresco congelado; PT, tiempo de protrombina; r, recombinante; SNC, sistema nervioso central; TT, tiempo de trombina; TXA, ácido tranexámico</p>



# Casos clínicos

## Síndrome de diferenciación en la LMA: a propósito de un caso con inhibidor de menina

Mireia Micó, Júlia Morell, Paula Rodríguez, Mar Tormo  
Hospital Clínic Universitari, València

### Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) se caracteriza por un bloqueo en la diferenciación de la mielopoiesis normal, lo que conduce a una proliferación desregulada de células mieloides inmaduras. En los últimos años, el desarrollo de terapias dirigidas ha avanzado significativamente, centrándose en dianas moleculares específicas de la LMA, como los inhibidores de isocitrato deshidrogenasa (IDH-1/2), de la tirosina quinasa similar a FMS (FLT3) y de menina [1]. Estos agentes, en lugar de inducir una muerte celular rápida a través de la citotoxicidad directa, buscan revertir el bloqueo aberrante de diferenciación y favorecer la maduración celular de los blastos leucémicos. En este contexto, el síndrome de diferenciación (SD), descrito inicialmente en 1992 por Frankel et al. durante el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (LPA) con ácido all-trans retinoico (ATRA) [2], ha emergido como una complicación común en pacientes tratados con estas nuevas terapias [1]. La fisiopatología del SD en la LMA no se comprende completamente, pero se ha postulado que comparte características con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el síndrome de fuga capilar. Este mecanismo se atribuye a un aumento en la producción de citoquinas, quimiocinas y moléculas de adhesión por parte de las células blásticas en proceso de diferenciación, lo que resulta en una mayor infiltración tisular y compromiso orgánico [1,2,3].

### Descripción del caso

Varón de 74 años con diagnóstico de LMA NPM1 mutada (OMS 5ª Edición e ICC 2022) de pronóstico favorable (ELN 2022) en recaída morfológica al año tras primera línea de tratamiento con Azacitidina-Venetoclax, con adquisición de cariotipo complejo, que inicia tratamiento de segunda línea con un inhibidor de menina (Blexeminib) en monoterapia dentro de ensayo clínico en noviembre de 2024. A la semana de iniciar tratamiento presenta aumento de leucocitos alcanzando un máximo de  $39.34 \times 10^9/L$ , junto con progresivo deterioro de la función renal (Cr máxima 2,73 mg/dl), anasarca con ascitis y derrame pleural, alteración de pruebas de función hepática y coagulación intravascular diseminada (CID) asociada.

### Diagnóstico

No existen estándares establecidos y formales para el diagnóstico de SD en LMA. Su diagnóstico continúa representando un desafío, debido a su presentación inicial inespecífica y su similitud con otras entidades, como infecciones o insuficiencia cardíaca. Los signos y síntomas más comunes incluyen disnea, infiltrados pulmonares en estudios de imagen, fiebre de origen desconocido, derrames pleurales o pericárdicos, insuficiencia renal aguda, hipotensión, ganancia ponderal superior a 5 kg y edema [1,2,4]. El diagnóstico se basa en la exclusión de otras posibles causas y en la mejoría clínica tras la administración temprana de corticoides sistémicos [5]. A diferencia del SD relacionado con el tratamiento con ATRA, que generalmente se presenta de manera aguda entre los días 7 y 12 de iniciado el tratamiento [2,3,4], el SD asociado a nuevas terapias dirigidas suele manifestarse más tardíamente, incluso

semanas o meses después del inicio del tratamiento [1,11]. Dado que los síntomas son inespecíficos, se recomienda realizar una evaluación integrada que combine correlación clínica, análisis de laboratorio y estudios radiológicos. Entre las alteraciones de laboratorio más frecuentes se encuentran leucocitosis, elevación de creatinina y aumento de los niveles de pro-BNP. En algunos casos con SD con inhibidores de IDH1 o FLT3 la leucocitosis puede

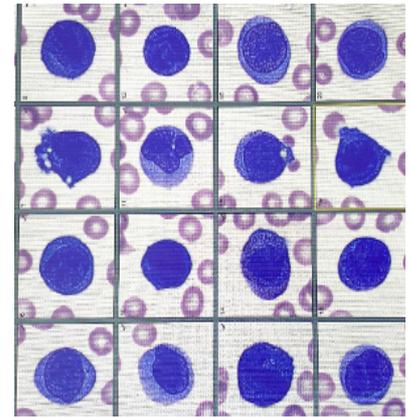


Imagen 1. Frotis de sangre periférica.

ser predominantemente monocítica. En la radiografía de tórax, la afectación pulmonar se observa en un 38-80 % de los casos [5]. Aunque no existen hallazgos radiológicos específicos, son comunes el aumento de la relación cardiotorácica, el ensanchamiento del tracto vascular, los derrames pleurales, las consolidaciones y el edema intersticial pulmonar en pacientes con SD [6,7,8]. El algoritmo diagnóstico más reconocido para el SD incluye un sistema de puntuación desarrollado por Montesinos et al., basado en estudios del grupo PETHEMA sobre el tratamiento con ATRA y antraciclinas en la leucemia promielocítica aguda [4,5]. Este sistema permite clasificar la gravedad del SD; sin embargo, aún no ha sido validado formalmente para los casos asociados a nuevas terapias dirigidas.

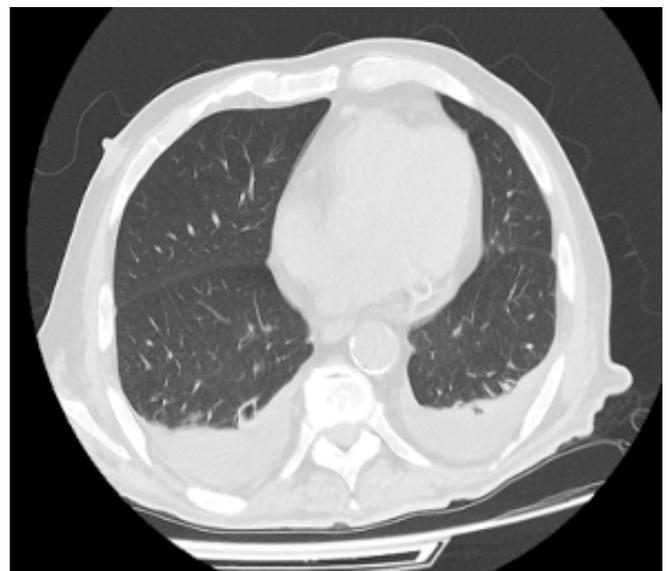


Imagen 2. TC pulmonar con presencia de derrame pleural bilateral.

Diagnóstico de SD si ≥ de los siguientes signos o síntomas (Frankel et al. 1992) [2]	Clasificación del SD (Montesinos et al. 2009) [4]
Fiebre Hipotensión Disnea Infiltrados pulmonares Derrame pleural y/o pericárdico Insuficiencia renal aguda Aumento de ≥ 5 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Moderado:</b> 2 o 3 signos o síntomas</li> <li><b>Grave:</b> 4 o 7 signos o síntomas</li> </ul> <p>Ningún signo o síntoma se considera suficiente para el diagnóstico de SD según este sistema de puntuación.</p>

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos del síndrome de diferenciación. Existe la necesidad de validación de los sistemas de clasificación de SD actualmente disponibles con las terapias emergentes o desarrollo de nuevos sistemas específicos.

En nuestro caso clínico, ante la leucocitosis progresiva se realizó un frotis de sangre periférica con presencia de abundantes monocitos. Se descartó causa obstructiva del fracaso renal agudo y se retiró toda la posible medicación nefrotóxica. El proBNP estaba aumentado y en un TC solicitado se observó derrame pleural bilateral junto con moderada ascitis.

### Nuevas terapias dirigidas

Dada la situación clínica y la sospecha de un SD después haber descartado otras causas que justificaran las alteraciones analíticas y por imagen de nuestro paciente, se decidió suspender la medicación de ensayo e iniciar tratamiento con dexametasona 10 mg cada 12 horas. Así mismo, ante la leucocitosis progresiva, se inició tratamiento citoreductor con hidroxiurea asociando una dosis única de Ara-C 1 g/m<sup>2</sup> ante empeoramiento de la leucocitosis con CID asociada. Tras todo ello, el paciente presentó mejoría clínica hasta normalización de las cifras de creatinina, de la leucocitosis y mejoría de la anasarca.

### Tratamiento

El tratamiento más efectivo para el SD consiste en el uso de corticoides sistémicos. Ante la sospecha de SD, se recomienda iniciar dexametasona a una dosis de 10 mg diarios durante al menos tres días, reduciendo gradualmente la dosis una vez que los síntomas hayan remitido [21]. La leucocitosis está presente en más del 50% de los pacientes con SD, y los corticoides pueden exacerbarla. En estos casos, se recomienda un tratamiento citoreductor con hidroxiurea y/o citarabina cuando el recuento de leucocitos supere los 25x10<sup>9</sup>/L, para evitar complicaciones adicionales como la leucostasis y la coagulación intravascular diseminada (CID). Asimismo, se debe interrumpir el

	INHIBIDOR IDH		INHIBIDORES FLT3			INHIBIDORES MENINA
	IDH-1: IVOSIDENIB	IDH-2: ENASIDENIB	MIDOSTAURINA	GILTERITINIB	QUIRZATINIB	REVUMENIB
FRECUENCIA MUTACIÓN EN LMA	IDH1: 6-16% ↓α-cetoglutarato y ↑ 2-hidroxioglutarato (2-HG): disrupción metilación ADN y bloqueo diferenciación celular	IDH2: 8-19%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mutación del gen FLT3: 30%, s/t ITD asociada a mayores tasas de recaídas y peores resultados.</li> <li>El producto proteico FLT3-ITD es una TK, activada constitutivamente: ↓ apoptosis ↑ mieloblastos</li> </ul>			KMT2A: 10% (px adverso) NPM1: 30%
MECANISMO DE ACCIÓN	Unión selectiva sitio enzimático: inhiben producción 2-HG → diferenciación mieloide		Bloqueo señalización aberrante FLT3: ↓ proliferación descontrolada mieloblastos			Interrumpen interacción menina y proteína MLL: diferenciación blastos
TASA SINDROME DIFERENCIACIÓN (SD)	11-19%	12-19%	X Posible ↓ diferenciación al asociarlo con QT (citorreducción)	1-5%	16-26%	
MEDIANA DE TIEMPO HASTA INICIO (DÍAS)	20 (1-78)	19 (1-86)	No datos reportados	(2-75)	18 (5-41)	
GRAVEDAD (%)	4 %	7 %		Raro	0-16%	
SÍNTOMAS MÁS FRECUENTES	Leucocitosis Fiebre Disnea Infiltrados pulmonares Edema Ganancia de peso	Disnea Infiltrados pulmonares Fiebre Distress respiratorio Leucocitosis		Leucocitosis Fiebre Síndrome de Sweet	Leucocitosis Fiebre Derrame pleuro-pericárdico pulmonares Fracaso renal agudo	
CARACTERÍSTICAS SD	Buena respuesta a corticoesteroides, hidroxiurea y cuidados de soporte. El desarrollo de SD NO se relaciona con respuesta clínica a los inhibidores de IDH.		Mayor frecuencia si comutación con NPM1 y/o DNMT3A			No aprobados por la FDA (varios en desarrollo)

**Tabla 2.** Principales características de los nuevos fármacos dirigidos a moléculas específicas.

MEDIDA/TERAPIA	DESCRIPCIÓN
INTERRUPCIÓN DEL FÁRMACO	Suspender temporalmente el tratamiento en casos graves
CORTICOIDES	Dexametasona 10 mg IV cada 12 h hasta mejoría clínica, luego disminución progresiva
TRATAMIENTO CITOREDUCTOR	Si hay leucocitosis para evitar complicaciones derivadas de leucostasis o CID: hidroxiaurea ( $\geq 2$ g 2 veces/día) y/o citarabina ( $\leq 1$ g/m <sup>2</sup> )
SOPORTE HEMODINÁMICO	Manejo de la hipotensión con vasopresores si es necesario
OXIGENOTERAPIA	Suplementación oxígeno en casos de disnea o hipoxemia
DIURÉTICOS	Furosemida en casos de edema severo o sobrecarga de volumen
PROFILAXIS Y MANEJO DE INFECCIONES	Evaluar y tratar infecciones concomitantes con antibióticos de amplio espectro
MONITORIZACIÓN INTENSIVA	Control estricto de signos vitales, función renal, hepática y estado respiratorio.

tratamiento con terapia dirigida en casos de SD grave hasta que los síntomas se resuelvan [21]. La suspensión de los inhibidores de IDH o FLT3 probablemente no sea inmediatamente efectiva debido a sus vidas medias prolongadas.

Otras intervenciones, como agentes para la hiperuricemia en el síndrome de lisis tumoral (SLT) o furosemida para el edema o el manejo de la CID, a menudo son cuidados complementarios necesarios. Por otra parte, es esencial tratar simultáneamente cualquier enfermedad concurrente o sospechada como una infección o una exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Como medida preventiva, se sugiere tratar la leucocitosis antes de iniciar el tratamiento con agentes diferenciadores para reducir la incidencia y gravedad del SD y minimizar las complicaciones relacionadas con la leucostasis y la CID, dado que el SD se asocia con una alta carga de enfermedad [3,4]. Sin embargo, no se recomienda el uso de corticoides profilácticos fuera del contexto de la LPA, debido al perfil de estos pacientes, que presentan mayor duración de neutropenia y mayor riesgo de infecciones fúngicas [21].

## Conclusión

Aunque existen similitudes en la presentación del SD en la LPA y la LMA no promielocítica, se deben conocer las variabilidades en la incidencia, sintomatología y la posible latencia de inicio del SD. El SD es grave y potencialmente fatal. Sin embargo, con una intervención precoz las tasas de mortalidad son bajas y rara vez es necesario suspender el tratamiento. En general, el SD ocurre en una minoría de pacientes tratados con terapias dirigidas para la LMA, lo que las convierte en una alternativa atractiva o un tratamiento adjunto, especialmente en poblaciones de pacientes no aptos para enfoques intensivos. Los estudios en curso y el uso clínico continuado pueden ayudar a conocer mejor los mecanismos del SD y determinar futuras estrategias diagnósticas y terapéuticas óptimas para reducir aún más la morbilidad y mortalidad relacionada con el SD [3].

## Bibliografía

- Fathi AT, Stein EM, DiNardo CD, Levis MJ, Montesinos P, de Botton S. Differentiation syndrome with lower-intensity treatments for acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2021 Jun 1;96(6):735-746.
- Stanley R, Frankel, Anna Eardley, Gregory Lauwers, et al. The "Retinoic Acid Syndrome" in Acute Promyelocytic Leukemia. *Ann Intern Med.* 1992;117:292-296.
- Stahl M, Tallman MS. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2019 Oct;187(2):157-162.
- Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, Rayón C, Parody R, de la Serna J, León A, Esteve J, Milone G, Debén G, Rivas C, González M, Tormo M, Díaz-Mediavilla J, González JD, Negri S, Amutio E, Brunet S, Lowenberg B, Sanz MA. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood.* 2009 Jan 22;113(4):775-83.
- Montesinos P, Sanz MA. The differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia: experience of the pethema group and review of the literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1):e2011059.
- Cardinale L, Asteggiano F, Moretti F, Torre F, Ulisciani S, Fava C, Rege-Cambrin G. Pathophysiology, clinical features and radiological findings of differentiation syndrome/all-trans-retinoic acid syndrome. *World J Radiol.* 2014 Aug 28;6(8):583-8. doi: 10.4329/wjr.v6.i8.583.
- Gorospe Sarasúa L, Ventura-Díaz S, Ayala-Carbonero AM, Gambi-Pisonero E, Sánchez-Tornero de la Cruz A, Pérez-Lamas L, Mirambeaux-Villanova RM, Chinea-Rodríguez A. Differentiation Syndrome in a Patient With Acute Promyelocytic Leukemia: Importance of Chest CT. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2020 May;56(5):326-327. English, Spanish.
- Davis BA, Cervi P, Amin Z, Moshi G, Shaw P, Porter J. Retinoic acid syndrome: pulmonary computed tomography (CT) findings. *Leuk Lymphoma.* 1996 Sep;23(1-2):113-7.
- Im AP, Sehgal AR, Carroll MP, Smith BD, Tefferi A, Johnson DE, Boyiadzis M. DNMT3A and IDH mutations in acute myeloid leukemia and other myeloid malignancies: associations with prognosis and potential treatment strategies. *Leukemia.* 2014 Sep;28(9):1774-83.
- Norsworthy KJ, Mulkey F, Scott EC, Ward AF, Przepiorka D, Charlab R, Dorff SE, Deisseroth A, Kazandjian D, Sridhara R, Beaver JA, Farrell AT, de Claro RA, Pazdur R. Differentiation Syndrome with Ivosidenib and Enasidenib Treatment in Patients with Relapsed or Refractory IDH-Mutated AML: A U.S. Food and Drug Administration Systematic Analysis. *Clin Cancer Res.* 2020 Aug 15;26(16):4280-4288.
- Fathi AT, DiNardo CD, Kline I, Kenvin L, Gupta I, Attar EC, Stein EM, de Botton S; AG221-C-001 Study Investigators. Differentiation Syndrome Associated With Enasidenib, a Selective Inhibitor of Mutant Isocitrate Dehydrogenase 2: Analysis of a Phase 1/2 Study. *JAMA Oncol.* 2018 Aug 1;4(8):1106-1110.
- Ravandi F, Kantarjian H, Faderl S, Garcia-Manero G, O'Brien S, Koller C, Pierce S, Brandt M, Kennedy D, Cortes J, Beran M. Outcome of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia in first relapse. *Leuk Res.* 2010 Jun;34(6):752-6.
- McMahon CM, Canaani J, Rea B, Sargent RL, Quattieri JN, Watt CD, Morrisette JJD, Carroll M, Perl AE. Gilteritinib induces differentiation in relapsed and refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2019 May 28;3(10):1581-1585.
- Levis M. Midostaurin approved for FLT3-mutated AML. *Blood.* 2017 Jun 29;129(26):3403-3406. doi: 10.1182/blood-2017-05-782292.
- Alkassis S, Rizwan A, Daoud L, Chi J. Midostaurin-induced Sweet syndrome in a patient with FLT3-ITD-positive AML. *BMJ Case Rep.* 2021 Aug 20;14(8):e243615.

16. Varadarajan N, Boni A, Elder DE, Bagg A, Micheletti R, Perl AE, Rosenbach M. FLT3 Inhibitor-Associated Neutrophilic Dermatoses. *JAMA Dermatol.* 2016 Apr;152(4):480-2.
17. DiNardo KW, LeBlanc TW, Chen H. Novel agents and regimens in acute myeloid leukemia: latest updates from 2022 ASH Annual Meeting. *J Hematol Oncol.* 2023 Mar 3;16(1):17.
18. Issa GC, Ravandi F, DiNardo CD, Jabbour E, Kantarjian HM, Andreeff M. Therapeutic implications of menin inhibition in acute leukemias. *Leukemia.* 2021 Sep;35(9):2482-2495.
19. Fiskus W, Boettcher S, Daver N, Mill CP, Sasaki K, Birdwell CE, Davis JA, Takahashi K, Kadia TM, DiNardo CD, Jin Q, Qi Y, Su X, McGeehan GM, Khoury JD, Ebert BL, Bhalla KN. Effective Menin inhibitor-based combinations against AML with MLL rearrangement or NPM1 mutation (NPM1c). *Blood Cancer J.* 2022 Jan 11;12(1):5.
20. Issa GC, Aldoss I, Thirman MJ, DiPersio J, Arellano M, Blachly JS, Mannis GN, Perl A, Dickens DS, McMahon CM, Traer E, Zwaan CM, Grove CS, Stone R, Shami PJ, Mantzaris I, Greenwood M, Shukla N, Cuglievan B, Kovacovics T, Gu Y, Bagley RG, Madigan K, Chudnovsky Y, Nguyen HV, McNeer N, Stein EM. Menin Inhibition With Revumenib for KMT2A-Rearranged Relapsed or Refractory Acute Leukemia (AUGMENT-101). *J Clin Oncol.* 2025 Jan;43(1):75-84. doi: 10.1200/JCO.24.00826.
21. Issa GC, Stein EM, DiNardo CDD. How I Treat: Differentiation Therapy in Acute Myeloid Leukemia. *Blood.* 2024 Jul 8;blood.2024024008.

## Beta talasemia mayor: diagnóstico, tratamiento y evolución. A propósito de un caso

Arantxa Ruiz López, Carmen Mas Ochoa, Sonia Pi Ruano, Fernando Benito Mariscal, Carla Sansebastián Fos, Marina Pérez Bravo, Irene Risco Gálvez, Rosalía De La Puerta Paula, Marta Valero Núñez, Pablo Lorente Alegre, Carolina Villegas Da Ros, Aima Lancharro Anchel, Aurelio López Martínez, Carmen Benet Campos, Carmen Alonso Prieto, Francisca López Chuliá

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Arnau de Vilanova, València

### Introducción

La beta talasemia es una de las hemoglobinopatías más frecuentes en el mundo, siendo particularmente frecuente en el área del Mediterráneo [1]. Debido a mutaciones puntuales en el gen de la beta-globina (cromosoma 11), se produce la disminución o ausencia de la cadena beta de la globina. Esta pérdida de equilibrio entre las cadenas alfa y beta de la hemoglobina genera una anomalía en su síntesis que, según la gravedad, se puede considerar un rasgo fenotípico sin repercusión clínica sobre el paciente (rasgo talasémico o talasemia menor) o puede llegar a provocar anemia grave (talasemia mayor). Estos últimos pacientes suelen ser dependientes de transfusión, lo que provoca complicaciones a largo plazo, dificultando el manejo terapéutico [2].

### Descripción del caso

Mujer de 24 años, venezolana, diagnosticada de beta-talasemia mayor en su país de origen. Tratada con hidroxiurea desde los 4 años en un intento de reducir la dependencia transfusional, por dificultad a la hora de encontrar sangre compatible. Con ese tratamiento se consigue estabilidad de la anemia, con hemoglobina en torno a 8 g/dL, sin necesidad de transfusión. Progresivamente, aumento de esplenomegalia y disminución de hemoglobina, requiriendo de nuevo transfusiones periódicas desde los 9 años. Como complicaciones, presenta un episodio de hemólisis postransfusional por aloanticuerpo anti-e y transmisión del virus del Dengue. Como otros antecedentes de interés: coleditiasis tratada con CPRE a los 15 años, hernia de hiato.

Acude al Servicio de Urgencias de nuestro hospital en enero de 2018 por síndrome anémico grave. La paciente refiere que, por la situación social de su país, había pasado un año sin transfusiones. Se objetiva en el análisis de sangre una hemoglobina de 5,1 g/dL, por lo que se transfunden 2 concentrados de hematías y se decide alta hospitalaria con control en consultas externas.

Diez días después, la paciente vuelve a acudir al servicio de Urgencias por empeoramiento progresivo de la astenia.

### Pruebas complementarias

En el análisis de sangre de urgencias, destaca una hemoglobina de 3,2 g/dL, con VCM 73,6 fL. Además, aumento de bilirrubina total de 3,5 mg/dL, a expensas de la fracción indirecta, sin otras alteraciones relevantes en la analítica. Con estos resultados, se sospecha anemia hemolítica y la paciente ingresa a nuestro cargo, iniciando tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg. Además, el cuadro clínico sugiere un síndrome hiperhemolítico, dada la intensa hemólisis y el descenso de la hemoglobina por debajo de su valor basal, razón por la que se asocia tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas.

A la exploración física, se observa fenotipo característico de talasemia mayor (**Imagen 1**) con aspecto mongoloide, piel cobriza, depresión del puente nasal y prominencia de maxilares. Retraso ponderal y de menarquia. Además, se objetiva taquicardia, tinte icterico y esplenomegalia que ocupa medio abdomen.

Ante la dificultad de transfusión, el manejo inicial de la paciente se realiza en la Unidad de Cuidados Intensivos, con monitorización continua.

Al ingreso, se realiza **estudio completo de anemia**, que muestra los siguientes datos: hemoglobina de 3,2 g/dL, microcítica (VCM 73 fL), con signos de hemólisis (reticulocitos absolutos  $111,8 \times 10^9/L$ , test de Coombs directo positivo, haptoglobina indetectable y bilirrubina total elevada, a expensas de bilirrubina indirecta 2,8 mg/dL).



**Imagen 1:** Facies típica de paciente con talasemia mayor (2024).

La morfología hemática muestra una serie roja con microcitosis y anisopoiquilocitosis intensa, así como abundante eritroblastosis, con punteado basófilo presente (**Imagen 2**).

Las serologías de VHB, VHC y VIH resultan negativas. En el estudio de la anemia hemolítica, se detecta Coombs directo positivo tanto para IgG como para C3D, por lo que se diagnostica de anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes y fríos.

Complicado manejo transfusional inicial por hallazgo de múltiples aloanticuerpos y crioaglutinina, que precisa de estudio en centro externo con aloadsorciones diferenciales. Se detectan aloanticuerpos anti-e, anti-C, anti-Fya, anti-Lea y anti-Jkb, además de una crioaglutinina activa incluso a 22°C.

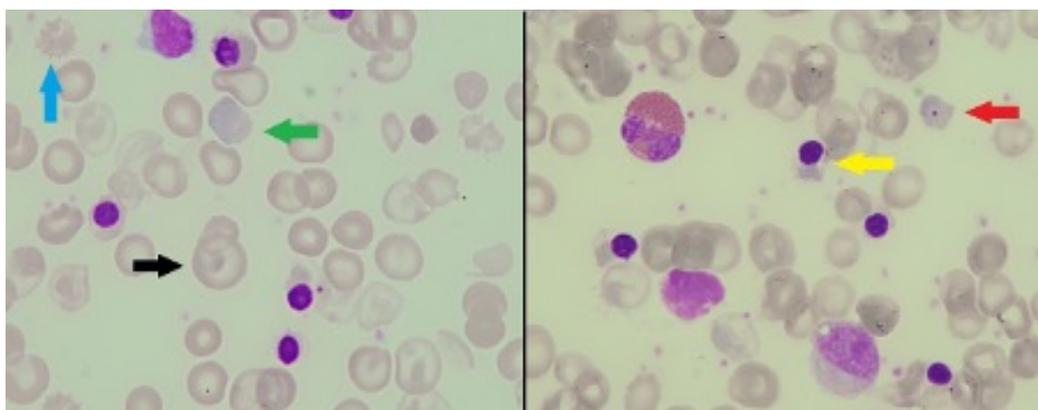
### Evolución

Con la identificación de los anticuerpos, se inicia soporte transfusional, con la necesidad de búsqueda de donantes de sangre con el mismo fenotipo extendido. Con recuperación progresiva de la cifra de hemoglobina, es dada de alta con cifra de Hb de 6 g/dL.

En el seguimiento en Consultas externas, se vuelve a repetir estudio para caracterizar mejor la talasemia. Se realiza estudio genético, donde se detecta una delección de 42 Kb que elimina los genes *Beta*, *Delta* y parte del gen *pseudo Beta* y una mutación: 63480 A/G en el intrón II del nucleótido 849 del gen *Beta*, que anula la síntesis de cadena beta (delta-beta talasemia heredada por línea materna y beta talasemia por línea paterna). También se cuantifica los tipos de hemoglobina resultando en hemoglobina A2 2,40% y hemoglobina Hb fetal 53,90%.

En cuanto al manejo terapéutico, tras el descenso de la corticoterapia se inicia eritropoyetina, con el objetivo de intentar reducir la dependencia transfusional, que resulta poco eficaz.

Aumento progresivo de esplenomegalia (hasta llegar a 19 cm) y anemia grave, por lo que se decide realizar esplenectomía en marzo de 2018. Esto genera una mejoría progresiva, tanto del síndrome anémico como del desarrollo ponderal y sexual de la paciente, apareciendo la menarquia. Asimismo, disminuye la dependencia transfusional,



**Imagen 2:** Frotis de sangre periférica (objetivo x100) en el que se muestra anisopoiquilocitosis intensa de la serie roja, con policromasia (flecha verde) y formas anómalas como dianocitos (flecha negra) y equinocitos (flecha azul). Además, abundante eritroblastosis, con algunas formas con punteado basófilo (flecha amarilla) y con presencia de cuerpos de Howell-Jolly (flecha roja).

pudiendo espaciar las transfusiones cada 3 semanas. Así, se consigue mantener a la paciente con hemoglobina sobre 8 g/dL. Sin embargo, se observa progresivamente sobrecarga férrica a nivel hepático, que obliga al inicio del tratamiento con deferasirox.

En junio de 2021, ante persistencia de dependencia transfusional, se decide inicio de luspatercept a dosis de 50 mg cada 3 semanas. Ante falta de respuesta inicial, se aumenta la dosis progresivamente hasta conseguir llegar a dosis de 1,25 mg/kg. Con esto, se consigue alargar el periodo entre transfusiones a cada 4 semanas.

A día de hoy, la paciente mantiene el tratamiento con luspatercept aunque sigue con dependencia transfusional, con intensificación de los requerimientos. Se plantea actualmente la posibilidad de terapia génica, dada la dificultad de encontrar sangre compatible y la pérdida de beneficio de luspatercept.

## Discusión

Los pacientes con betatalasemia dependientes de transfusión se enfrentan al problema de la sobrecarga de hierro derivada de la propia enfermedad y agravada por las transfusiones repetidas (sobre todo a nivel hepático y cardíaco), que no siempre se llega a controlar adecuadamente con terapia quelante. Además, el riesgo de aloimmunización obliga a un soporte transfusional cuidadoso que respete el fenotipo eritrocitario del paciente y que puede dificultar el soporte transfusional [2], como en el caso de nuestra paciente.

Uno de los primeros fármacos que se utilizaron en betatalasemia para disminuir la dependencia transfusional es la hidroxycarbamida [3, 4], con el objetivo de aumentar las cifras de hemoglobina fetal. Sin embargo, esta ha demostrado eficacia sólo en algunos pacientes con ciertos polimorfismos, lo que provoca un uso más limitado. Además, la posible teratogenicidad que presenta el fármaco limita aún más su uso en mujeres en edad fértil.

Posteriormente, se ha incorporado el uso de luspatercept [5] (proteína recombinante que estimula la maduración eritroide al bloquear la vía de señalización SMAD2/3) en pacientes mayores de 18 años dependientes de transfusión. Su objetivo principal es disminuir la dependencia transfusional, disminuyendo así también las complicaciones derivadas de ello.

El trasplante alogénico, única terapia curativa hasta hace poco, se está viendo desplazado por la llegada de la terapia génica. Se ha aprobado recientemente exagamglogene autotemcel [6], una terapia celular que consiste en la modificación con tecnología CRISPR/Cas9 de células progenitoras hematopoyéticas CD34+, que tras un acondicionamiento mieloablativo con regímenes basados en busulfán se infunden al

paciente. Se han comunicado muy buenos resultados con un año de seguimiento, con independencia transfusional en la gran mayoría de pacientes, alcanzando en algunos casos cifras de hemoglobina hasta 12 g/dL. La terapia génica se presenta como una opción terapéutica para aquellos pacientes de más difícil manejo, como podría ser nuestro caso.

Además, se encuentran en estudio otros fármacos que buscan modular la eritropoyesis ineficaz (como el mitapivat [7]), combinaciones de fármacos y otras terapias génicas con modificaciones realizadas con vectores virales.

## Conclusión

Las formas graves de betatalasemia suponen un reto terapéutico. Hasta hace poco, la falta de tratamientos eficaces y la alta necesidad transfusional hacía que estos pacientes no se desarrollaran de forma correcta y que, progresivamente, surgieran complicaciones en relación con la transfusión con impacto negativo en su supervivencia.

Los grandes avances terapéuticos de los últimos años nos ofrecen la oportunidad de mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con talasemia mayor, abriendo incluso la posibilidad de la curación a través de la terapia génica. Esta opción terapéutica se está implementando de forma progresiva y, a pesar de que todavía presenta interrogantes en cuanto a seguridad a largo plazo y accesibilidad, puede ser una opción de futuro para aquellos pacientes jóvenes de difícil manejo, sobre todo en aquellos en los que el soporte transfusional se ve dificultado por la aloimmunización y otras terapias no logran el esperado beneficio clínico.

## Bibliografía

1. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD.  $\beta$ -Thalasseмии. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):727-743.
2. Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A. Challenges of blood transfusions in  $\beta$ -thalassemia. Blood Rev. 2019 Sep;37:100588.
3. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with  $\beta$ -thalassemia. Blood. 2013 Mar 21;121(12):2199-212; quiz 2372.
4. Saliba AN, Musallam KM, Taher AT. How I treat non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. Blood. 2023 Sep 14;142(11):949-960.
5. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. N Engl J Med. 2020 Mar 26;382(13):1219-1231.
6. Locatelli F, Lang P, Wall D, Meisel R, Corbacioglu S, Li AM, et al. Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. N Engl J Med. 2024 May 9;390(18):1663-1676.
7. Pilo F, Angelucci E. Mitapivat for sickle cell disease and thalassemia. Drugs Today (Barc). 2023 Mar;59(3):125-134.

## Gilteritinib: un avance en el tratamiento de la leucemia aguda refractaria con recaída extramedular y mutación *FLT3*

Gema Miralles Albeza<sup>1</sup>, Cristina Gil Cortés<sup>2</sup>, Carmen Botella Prieto<sup>2</sup>, Pascual Fernández Abellán<sup>2</sup>, Venancio Conesa García<sup>1</sup>, Silvia Ruiz Simón<sup>1</sup>, Paula Alejandra Bautista Hernández<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Elche.  
<sup>2</sup>Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante.

### Introducción

La presencia de mutaciones en el gen *FLT3* en la leucemia mieloide aguda (LMA), especialmente *FLT3*-ITD, presenta un pronóstico desfavorable y un mayor riesgo de recaída en pacientes refractarios a terapias convencionales. Uno de los principales desafíos en el manejo de estos pacientes, es la recaída extramedular, conocida como “tumor leucémico mieloide agudo extramedular” si coexiste con afectación medular, o “sarcoma mieloide/cloroma” si se encuentra de forma aislada en un tejido extramedular<sup>1</sup>. Su frecuencia es de un 5-10% de pacientes adultos con LMA, con mayor predisposición por tejidos como la piel, tejidos blandos y ganglios linfáticos. La patogenia es desconocida, sin embargo, algunos autores postulan que la migración de blastos a tejidos extramedulares mediada por moléculas de adhesión (CD56, CD11b y ausencia de CD117) presentes en la superficie de los mismos 1,2 podría tener un papel relevante.

El TAC suele ser la primera prueba diagnóstica, complementado con RNM en caso de afectación del SNC. Sin embargo, la NCCN recomienda PET/TC para la evaluación y monitorización de respuesta al tratamiento. La confirmación diagnóstica es histológica con estudio inmunohistoquímico, expresando frecuentemente MPO en un 66-96% de pacientes.

En cuanto al tratamiento, no existe un consenso dada la infrecuencia de la enfermedad y escasez de estudios, siendo los esquemas de inducción, consolidación con QT posterior y TPH alogénico los más utilizados. En series de casos, la RT parece ser eficaz y debe considerarse ante lesiones extramedulares persistentes o recidivantes, bien delimitadas y refractarias a terapia sistémica<sup>1</sup>, no obstante, su eficacia a largo plazo está poco investigada.

### Descripción del caso

#### Motivo de consulta

Varón de 54 años fumador que acude a Urgencias por tumefacción laterocervical derecha de 1 mes de evolución y disfonía. Analíticamente presentaba: Hb 11.5 g/dL, Leu 30.000 (N 940), plaquetas 52.000 con 65% de blastos monocitoides en sangre periférica (SP), sin otras alteraciones. Se decide ingreso en Hematología para completar estudio con serología, ECO y PET-TAC, que mostró lesión hipermetabólica lateral derecha in cavum y adenopatía retrofaringea derecha (4 cm, SUV 9.53) junto a otras lesiones hipermetabólicas adyacentes. La biopsia confirmó sarcoma granulocítico.

#### Pruebas complementarias

- Estudio de médula ósea (MO):** La MO reveló infiltración con 90% blastos agranulares con alta relación N/C, cromatina laxa y nucléolo visible, neutrófilos displásicos aislados y ausencia de megacariocitos. Por CMF, expresaba CD 99+ y CD25+ con escasa maduración de marcadores de diferenciación monocítica precoz, compatible con LAM-M4 (FAB).

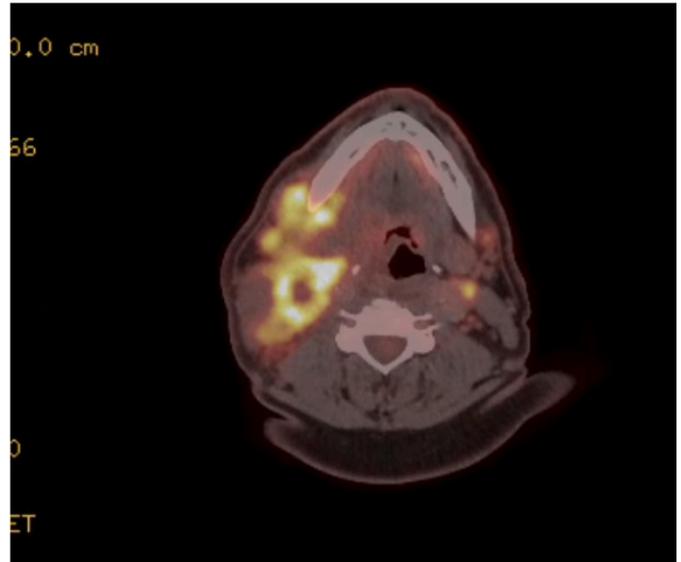


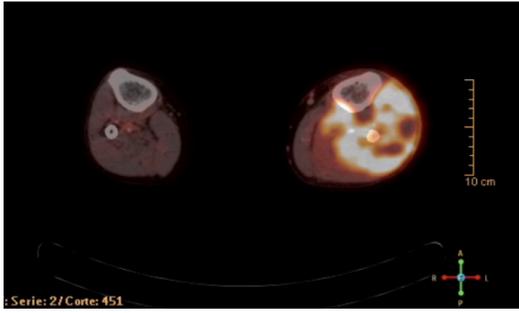
Figura 1. PET-TAC, con adenopatía latero-cervical derecha de 4 cm al diagnóstico (SUVmáx 9.53).

- Citogenética y Biología Molecular:** El cariotipo por citogenética convencional detectó trisomía del cromosoma 8 y 13 en 10 metafases analizadas y 3 copias del gen *RUNX1T1* por FISH. La PCR por biología molecular detectó *FLT3*-TKD (Mut *D835*) e *IDH1*+ (Arg132Cys), que se confirmaron por NGS (VAF 58,20% y 37,60%, respectivamente), junto a otras alteraciones: *RUNX1*, *SRSF2* y *ASXL1*. Estos resultados fueron compatibles con LMA con cambios relacionados con displasia (WHO 2022) y alto riesgo citogenético (ELN 2022).

#### Evolución

En diciembre de 2022 recibe inducción según esquema Pethema LMA-FLOW (3+7) + Midostaurin. La MO post-QT no fue valorable y el PET/TC mostró una respuesta parcial (adenopatía cervical 2 cm SUV 8.26), siendo candidato a terapia de rescate con FLAGIDA y búsqueda de donante para alo-TPH, por ausencia de hermano HLA-id. La evaluación medular tras QT mostró escasa celularidad (EMR+), sin embargo, por persistencia de lesión, se indicó radioterapia local (15 sesiones) y CI ARA-C AD consiguiendo RC medular (2% blastos), EMR+ y RC metabólica en PET-TAC.

En junio de 2023 se realiza trasplante haploidéntico de su hija en el Hospital La Fe, sin complicaciones inmediatas. En el seguimiento post-TPH (+6m), aparecen nuevas lesiones en PET-TAC, la de mayor tamaño en orofaringe a nivel izquierdo (SUV 9.87), otras a nivel subcarinal y submandibular izquierdo (SUV 2.23). Se obtuvo muestra histológica de esta última, con resultado de linfadenitis reactiva, sin infiltración blástica.



PET-TAC: 1ª recaída extramedular FLT3+ en tercio proximal de MII (SUVmáx 7.7)

En Febrero 2024 (+8 m) acude a Urgencias con aparición de masa caliente dolorosa en región lateral de MII, con hipoestesia y dificultad para dorsiflexión del primer dedo. Valorado conjuntamente con Traumatología, se decide ingreso con sospecha de compresión nerviosa secundaria a hematoma intramuscular vs recaída extramedular en contexto de LMA. Se realizó RMN y biopsia, concluyendo con diagnóstico de afectación tumoral extramedular leucémica compatible con cloroma/sarcoma mielóide, enviando muestra para análisis al laboratorio de Biología Molecular.

La MO al ingreso permanecía en RC (4% blastos) con EMR- y ausencia de alteraciones moleculares con pérdida de FLT3 por NGS, presentes al diagnóstico. Se inició corticoterapia y se trasladó al Hospital Dr. Balmis para rescate con FLAGIDA y consolidación (ARA-C AD). Posteriormente, se completó tratamiento con RT local (18 sesiones) por persistencia de lesión en PET-TAC, con mejoría clínica. En revisión posterior (+14 m post-TPH), aparición de nuevo nódulo inguinal izquierdo (aprox 3 cm), confirmándose por biopsia nueva recaída.

**Terapia con gilteritinib**

El análisis molecular de la lesión del MII fue positivo para FLT3-TKD, lo que permitió la administración de terapia con gilteritinib (120 mg/24 h) con desaparición de la adenopatía y mejoría de la lesión del MII tras el tercer ciclo. Se administraron un total de 5 ciclos, presentando únicamente citopenias como probable efecto secundario en relación con el fármaco, sin discontinuación del tratamiento. Finalmente se valoró inclusión en ensayo clínico, no cumpliendo criterios y planteándose 2º alo-TPH de DNE 9/10 para el que actualmente ha sido aceptado en el Hospital La Fe.

**Conclusión**

- En la actualidad, el pronóstico de estos pacientes no depende tanto de la presencia o ausencia de la recaída extramedular, sino de la combinación entre las localizaciones afectadas y las características biológicas/citogenéticas de la enfermedad.
- La estrategia terapéutica en pacientes con LMA extramedular (MO y tejido extramedular) o con sarcoma mielóide (únicamente tejido extramedular) sigue siendo un reto, siendo necesario más estudios para establecer algoritmos de tratamiento más precisos.
- Gilteritinib es una opción terapéutica eficaz con buena tolerancia en pacientes con LMA y mutación FLT3 refractarios o en recaída y afectación extramedular.
- La presencia de FLT3 en la recaída es crucial, lo que posibilita la terapia con un fármaco oral, con menores efectos secundarios y mayor eficacia que la terapia convencional.

**Bibliografía**

1. Duminuco A, Maugeri C, Parisi M, Mauro E, Fiumara PF, Randazzo V, Salemi D, Agueli C, Palumbo GA, Santoro A, Di Raimondo F, Vetro C. Target Therapy for Extramedullary Relapse of FLT3-ITD Acute Myeloid Leukemia: Emerging Data from the Field. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 27;14(9):2186.
2. Arrigo G, D'Ardia S, Audisio E, Cerrano M, Freilone R, Gai V, Secreto C, Urbino I, Frairia C. Gilteritinib in Isolated Breast Relapse of FLT3 Positive Acute Myeloid Leukemia: A Case Report and Review of Literature. *Acta Haematol*. 2022; 145(5): 566-570.
3. Hou CX, Chen Y, Liu SH, Jiang YZ, Huang DP, Chen SN. Effective treatment with Gilteritinib-based regimens for FLT3-mutant extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia. *Hematology*. 2024 Dec;29(1):2293496.
4. Saburi M, Sakata M, Maruyama R, Kodama Y, Takata H, Miyazaki Y, Kawano K, Wada J, Urabe S, Ohtsuka E. Gilteritinib as Bridging and Posttransplant Maintenance for Relapsed Acute Myeloid Leukemia with FLT3-ITD Mutation Accompanied by Extramedullary Disease in Elderly. *Case Rep Hematol*. 2023 Aug 23;2023:7164742.

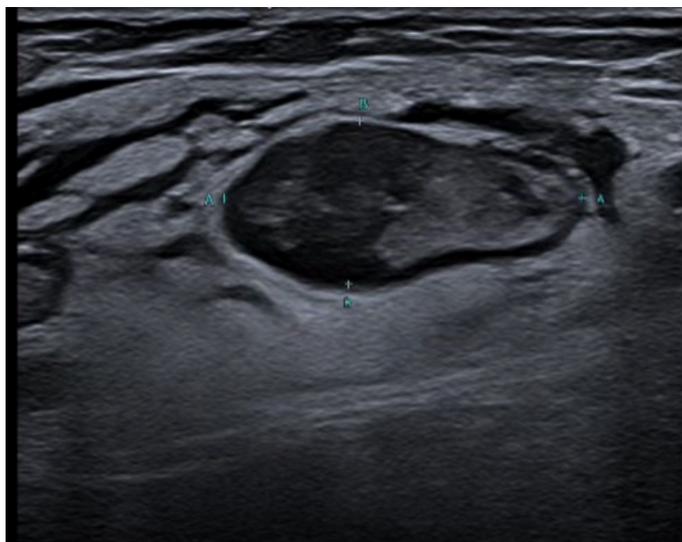


Figura 3. Estudio ecográfico de adenopatía inguinal izquierda (2ª recaída extramedular).

## Un déficit vitamínico en el olvido. A propósito de un caso

Sonia Pi Ruano, Fernando Benito Mariscal, Arantxa Ruiz López, Marina Pérez Bravo, Carla Sansebastián Fos, Marta Valero Núñez, Pablo Lorente Alegre, Rosalía de la Puerta Paula, Carolina Villegas Da Ross, Irene Risco, Gálvez, Carmen Benet Campos, Carmen Mas Ochoa, Aurelio López Martínez, Inmaculada García Navarro, Carmen Alonso Prieto, Aima Lancharro Anchel, Carlos García Ballesteros, Francisca López Chuliá

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Arnau de Vilanova-Llíria, València

### Introducción

La vitamina C o ácido ascórbico es una vitamina hidrosoluble con funciones importantes dentro del organismo. Está implicada en la síntesis de colágeno y la eliminación de radicales libres. Las células de nuestro cuerpo no pueden fabricarla, por lo que debe ser adquirida mediante una dieta rica en frutas y verduras.[1] El déficit de ácido ascórbico a largo plazo puede producir el escorbuto. Históricamente, esta entidad era frecuente en los navegantes que subsistían con dietas que carecían de hortalizas y fruta fresca. Sin embargo, hoy en día, si se mantiene una dieta equilibrada es una enfermedad excepcional. [2]

Las manifestaciones clínicas más habituales incluyen púrpura y equimosis cutáneas, hiperqueratosis folicular con fragmentación y caída del pelo, friabilidad y hemorragia gingival que con el tiempo puede conducir a la avulsión dentaria, y mala cicatrización de heridas. En casos muy avanzados, con mayor afectación, puede llegar a ser mortal. [3] El diagnóstico se basa en la clínica y los factores de riesgo. Se debe confirmar con los niveles de ácido ascórbico en sangre. El tratamiento consiste en suplementación con vitamina C y mantener una dieta equilibrada. [3]



Figura 1. Equimosis en diferentes estadios evolutivos en zona anterior y posterior de ambos miembros inferiores.

observa una alteración de la ratio entre el cofactor de la ristocetina (FVW:RCo) y el antígeno del factor de von Willebrand (FVW:Ag), así como del resultado del PFA100 (Tabla 2). Con esto, se orienta el caso hacia una enfermedad de von Willebrand adquirida (EvW) o una trombocitopatía.

Tras completar el estudio, se considera que podría tratarse de una EvW adquirida transitoria. Sin embargo, esta suele ser de tipo 2N que se caracteriza por tener el FVIII descendido y por la ausencia de multímeros (Tabla 2), por lo que no se puede llegar a una conclusión diagnóstica.

Ante la buena evolución durante el ingreso, con mejoría clínica y normalización de la hemoglobina hasta 10 g/dL y de la hemostasia básica, se decide actitud expectante y se da de alta a la paciente con vigilancia estrecha en consultas.

### Evolución

Entre los meses de diciembre y enero, vuelve a tener otro episodio similar a nivel clínico y analítico. Se repiten los estudios realizados en el ingreso anterior y se amplía el estudio con las poblaciones linfocitarias y serologías para virus de la hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sífilis y citomegalovirus (CMV), sin alteraciones significativas.

### Descripción del caso

#### Motivo de consulta

Mujer de 50 años que como antecedentes de interés presenta alergia a la penicilina, al contraste yodado y a los antiinflamatorios no esteroideos, también a algunas verduras y frutos secos, sin especificar cuáles. Hábito tabáquico de 6 paquetes/año, ansiedad y antecedente neoplásico de carcinoma de mama diagnosticado en 2007 y tratado con mastectomía radical y hormonoterapia con tamoxifeno durante 10 años. A nivel funcional, independiente para las actividades básicas de la vida diaria y convive con su marido y su hijo.

Inicia seguimiento por Hematología en febrero de 2023 por anemia severa en el contexto de un esguince con aparición de hematoma en miembro inferior izquierdo. En los meses siguientes, la paciente presenta hematomas espontáneos en miembros inferiores sin traumatismo aparente, ni otro desencadenante que los explique.

En octubre de 2023 precisa ingreso por nueva aparición de hematomas con afectación extensa de miembros inferiores, en diferente estadio evolutivo sin desencadenante claro (Figura 1), con anemización grave y necesidad de transfusión.

#### Pruebas complementarias

Se descarta hemólisis, recidiva de neoplasia, déficit de hierro, vitamina B12 y ácido fólico (Tabla 1), así como autolesiones o agresiones físicas. Como pruebas de imagen se realiza un ecocardiogramatranstorácico y tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis sin hallazgos significativos. A su vez, se inicia estudio de coagulopatías. La paciente no refiere historia personal ni familiar de hemorragia o trombosis. Se

Analítica			
Hb	5 g/dL	LDH	164 U/L
VCM	94,7 fL	Ferritina	83 ng/mL
Reticulocitos	145 x10 <sup>9</sup> /L	IST	16%
Haptoglobina	177 mg/dL	Coombs D	Negativo
Bb total	1,5 mg/dL	Ac fólico	6,7 ng/mL
Bb indirecta	1,4 mg/dL	Vitamina B12	436 pg/mL

Tabla 1. Parámetros analíticos al ingreso.

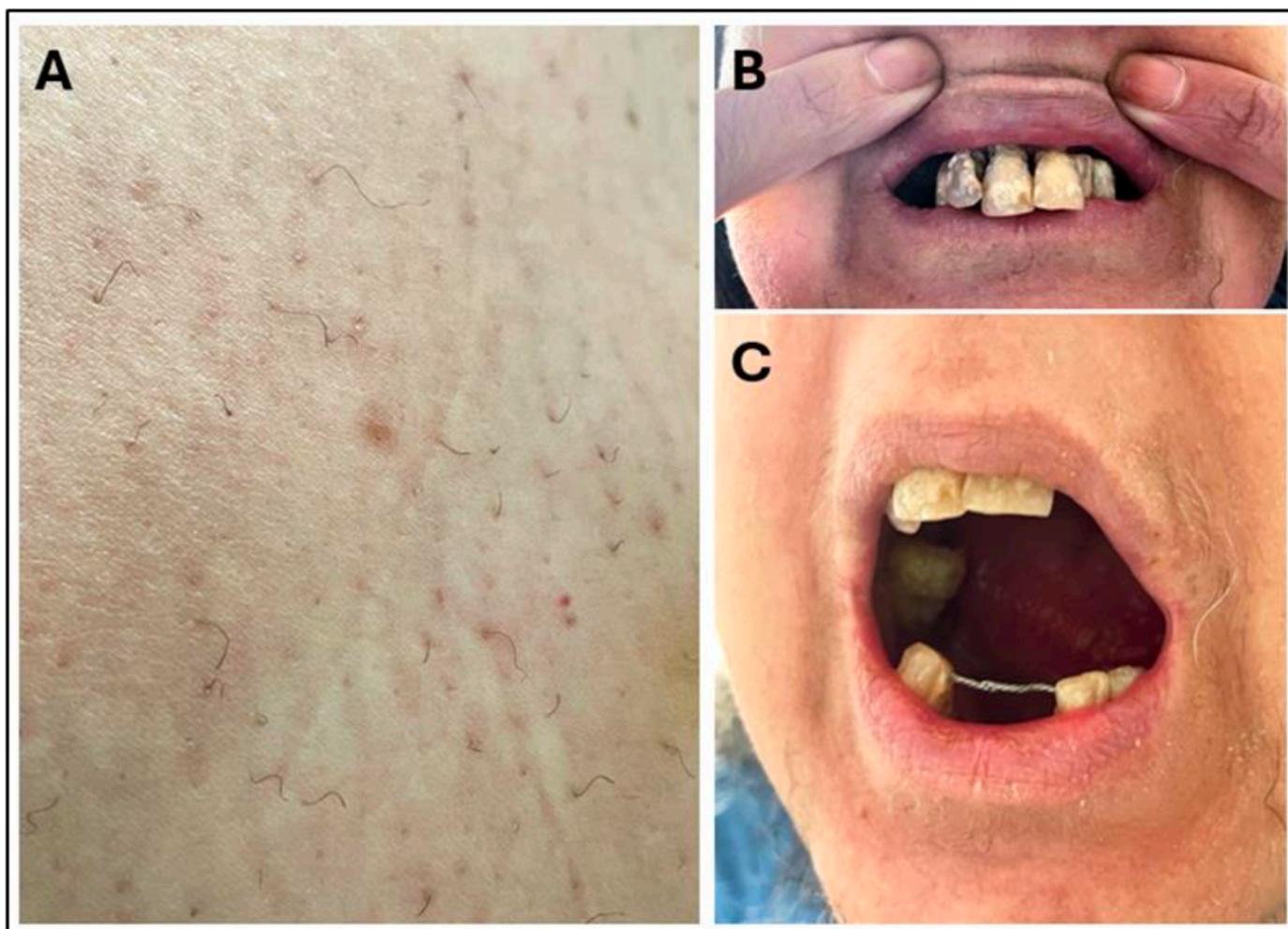


Figura 2. A: hiperqueratosis folicular con pelos rotos y algunos con morfología espiroidea. B: retracción gingival. C: avulsión dental inferior.

En febrero de 2024 consulta de nuevo por hematomas en miembros inferiores, sin anemia, pero se decide ingreso para revisar resultados de pruebas complementarias previas y completar estudio. En

la exploración física no destaca ningún signo más, no se observan hematomas en otras localizaciones. Se amplían determinaciones de laboratorio para estudio de autoinmunidad y conectivopatías, que resultan normales. Se plantea incluso la opción diagnóstica de un síndrome de Münchhausen.

Se vuelve a interrogar a la paciente, que refiere importante pérdida dental desde el inicio del cuadro, así como escasa o nula ingesta de frutas. Dermatología acude a valorar las lesiones cutáneas. A la exploración destacan hiperqueratosis folicular, con pelos rotos en miembros inferiores, algunos con morfología espiroidea, en cavidad oral gingivitis y retracción gingival con pérdida de piezas dentales (Figura 2).

Este conjunto de síntomas es sugestivo de déficit de vitamina C. Para confirmar esta sospecha, se solicita la determinación de ácido ascórbico en sangre, siendo el resultado <0,1 mg/dL. Con el diagnóstico de escorbuto se inicia tratamiento con complejo vitamínico y se dan recomendaciones alimentarias. No se realizan más estudios para descartar trombocitopatías. Dada la estabilidad clínica y analítica se procede al alta hospitalaria con seguimiento ambulatorio.

Después de un año de seguimiento en tratamiento con vitamina C, y un leve aumento de la ingesta de verduras, la paciente ha normalizado los niveles en sangre. Además, a nivel clínico ya no presenta hematomas ni lesiones hiperqueratósicas en la piel, y se observa mejoría de la gingivitis.

Pruebas iniciales		Pruebas ampliadas	
I Quick	100%	FVW:Ag	190 UI/dL
TTPa	36 seg	FVW:RCo	150 UI/dL
TTPa ratio	1,2	RCo/Ag	0,78
Fibrinógeno	492	FVW:GPIb rec	162,6%
PFA-100	220 seg	FVW:CBA	>134 UI/dL
FVW:Ag	202 mg/dL	Multímeros	Normales
FVW:RCo	109 mg/dL		
RCo:Ag	0,5	FVIII	145%
T Trombina	14 seg	FIX	149%
TT ratio	0,94	FXI	79%
T Reptilase	16,4 seg	FXII	116%
TR ratio	1,03		
		FII	105%
		FV	83%
		FVII	78%
		FX	81%
		FXIII (antígeno)	47,2%

Tabla 2. Estudios de hemostasia inicial y ampliado.

---

## Discusión

La **vitamina C** participa en la formación del colágeno, que, a su vez, está implicado en la producción de la piel, tendones, ligamentos y vasos sanguíneos. Ayuda también en la formación de tejido cicatricial, en la reparación y mantenimiento de cartílago, huesos y dientes, además de fortalecer la absorción de hierro. Cabe destacar su función antioxidante, que consigue disminuir la toxicidad producida por los radicales libres en las células.

En la actualidad, en países desarrollados, el escorbuto es una enfermedad rara debido al acceso a una alimentación variada y completa. Sin embargo, se sigue diagnosticando ocasionalmente, razón por la que se deben recordar sus factores de riesgo y la clínica típica para sospecharla e incluirla en el diagnóstico diferencial.

En nuestro caso, la paciente refiere ser alérgica a algunas verduras, y más tarde niega la ingesta de fruta, principal factor de riesgo en la patología que nos atañe. A nivel clínico, presenta el cuadro típico con equimosis extendidas en miembros inferiores en diferente estadio evolutivo, afectación de las encías con gingivitis y avulsión dentaria, así como afectación cutánea con hiperqueratosis folicular y rotura de pelos.

Sin embargo, dada la dimensión de los hematomas y la anemia llamativa que presenta, la primera sospecha diagnóstica se orienta hacia hemólisis o alteraciones de la hemostasia.

Una vez descartadas estas opciones, también se incluye en el diagnóstico diferencial patología sistémica tipo vasculitis y conectivopatías, así como patología psiquiátrica como el síndrome de Münchhausen.

Respecto a las alteraciones de la hemostasia, la paciente presentaba un cociente FVW:RCo/FVW:Ag alterado. Se ha revisado en la bibliografía la relación con el déficit de vitamina C. En un estudio prospectivo con 7.735 hombres seleccionados, se asociaron los niveles de vitamina C con marcadores de inflamación y hemostasia. Se concluyó que la vitamina C presenta una asociación inversa con la concentración de fibrinógeno, el activador tisular del plasminógeno (t-PA), la viscosidad sanguínea y la proteína C reactiva. Sin embargo, no se demostró relación con el FvW. [4]

---

## Conclusión

La vitamina C tiene funciones importantes a nivel estructural y como efecto antioxidante. Debido a que no es sintetizada por nuestras células, se debe adquirir con la ingesta de frutas y verduras.

El déficit de esta vitamina a largo plazo desencadena el escorbuto, enfermedad rara actualmente en nuestro medio pero con una clínica típica que es necesario conocer y sospechar. En el escorbuto se pueden alterar ciertos marcadores hemostáticos como el fibrinógeno y el t-PA. Sin embargo, no se ha demostrado la relación de la vitamina C con el FVW. Se necesitan más estudios para establecer la relación de la vitamina C con la hemostasia.

---

## Bibliografía

1. Litwack G. Vitamins and nutrition. In: Litwack G, ed. Human Biochemistry. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022:cap 20.
2. Cabaleiro-Raña N, Santos-Álvarez D, Romar De Las Heras L, Álvarez-Reguera C, Cervantes Pérez EC, Hernández Cancela RM, et al. Escorbuto. Una pseudovasculitis olvidada. Reumatología Clínica. mayo de 2024;20(5):281-5.
3. Johnson L. Deficiencia de vitamina C. Manual MSD [Internet]. agosto de 2024; Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-nutricionales/deficiencia-dependencia-e-intoxicación-vitaminica/deficiencia-de-vitamina->

4. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Bruckdorfer KR, Whincup PH. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. The American Journal of Clinical Nutrition. marzo de 2006;83(3):567-74.

# Reunión Anual de la AVHH 2025



Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia

## Aval científico

*Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia*

## Secretaría Técnica

*Doctafórum | Susana Lasaosa*

**doctaforum**  
MEDICAL MARKETING SPECIALISTS

Monasterios de Suso y Yuso 34 · 28049 Madrid  
(+34) 91 372 02 03  
e-mail: [avhh@doctaforum.com](mailto:avhh@doctaforum.com)  
[www.doctaforum.com/avhh](http://www.doctaforum.com/avhh)

## Comité Organizador

*María José Terol Casterá, coordinadora*

*Mar Tormo Díaz, coordinadora*

*Amando Blanquer Cots*

*Santiago Bonanad Boix*

## Sede

MELIA VALENCIA

Av. de Les Corts Valencianes, 52

46015 Valencia

# Simposios

Encuentros con expertos, 26, 27 y 28 de febrero

3 simposios híbridos | 1 almuerzo con el experto | 1 desayuno con el experto

## Miércoles 26 de febrero

16:00-17:00	<b>Simposio 1</b> Novedades en el tratamiento en 1L en pacientes con NDMM T1 Patrocinado por: <b>sanofi</b>
16:00-16:05	<b>Bienvenida e introducción</b> Dr. Javier de la Rubia Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia
16:05-16:25	<b>Esquemas cuádruples en el tratamiento del paciente NDMM T1</b> Dr. Valentín Cabañas Hospital Clínico Univ. Virgen de la Arrixaca, Murcia
16:25-16:40	<b>Importancia de la MRD- en el mieloma múltiple</b> Dra. Noemí Puig Hospital Clínico Univ. de Salamanca
16:40-17:00	<b>Debate</b>

17:30-18:30	<b>Simposio 2</b> Optimizando el algoritmo terapéutico en la mielofibrosis Simposio médico: <b>GSK</b>
	Dra. Elvira Mora Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia Dr. Raúl Pérez- López Hospital Clínico Univ. Virgen de la Arrixaca, Murcia

19:00-20:00	<b>Simposio 3</b> Liderando la innovación en Hematología Patrocinado por: <b>Johnson&amp;Johnson</b>
	<b>Modera</b> Dra. María Guinot Hospital Univ. de La Plana, Castellón
19:00-19:25	<b>Avances en el tratamiento de primera línea de LLC con los tratamientos finitos</b> Dr. Rafael Lluch García Hospital Univ. de la Ribera, Valencia
19:25-19:50	<b>Desafiando la recaída: Cómo los biospecíficos transforman el tratamiento en MM</b> Dra. Ana Isabel Teruel Hospital Clínico Univ. de Valencia
19:50-20:00	<b>Debate</b>

## Jueves 27 de febrero

15:00-16:00	<b>Encuentro con el Experto: Almuerzo</b> Presente y futuro de los iBTK de 2ª Generación Patrocinado por: <b>AstraZeneca</b>
	<b>Modera</b> Dra. María José Terol Hospital Clínico Univ. de Valencia Dr. Javier Loscertales Hospital Univ. de La Princesa, Madrid Dra. Ana Marín Niebla Hospital Univ. Vall d' Hebron, Barcelona

## Viernes 28 de febrero

08:00-09:00	<b>Encuentro con el Experto: Desayuno</b> Patrocinado por: <b>Roche</b>
	<b>Modera</b> Dra. María José Terol Hospital Clínico Univ. de Valencia
08:00-08:50	<b>Estrategias de rescate del Linfoma Difuso de Células grandes en el 2025</b> Dra. María José Terol Hospital Clínico Univ. Valencia Dra. Juana M. Clavel Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia

XIX Reunión de la AVHH, València 2025

# Programa oficial

Eventos presenciales, 27 y 28 de febrero

**7 mesas | 19 ponencias | 1 Lección Magistral | 27 expertos | 39 comunicaciones**
**Jueves 27 de febrero**

16:30-16:40	<b>Bienvenida y Apertura</b>
	Dra. María José Terol Hospital Clínico Univ. de Valencia Dra. María del Mar Tormo Hospital Clínico Univ. de Valencia
16:40-17:40	<b>Inteligencia artificial aplicada a la hematología</b>
Moderada	Dra. Blanca Ferrer Hospital Clínico Univ. de Valencia
16:40-16:55	<b>IA aplicada a la medicina</b> Nestor Guerra NCompany
16:55-17:10	<b>IA aplicada al diagnóstico por imagen morfológica</b> Dr. Miguel Luengo SpotLab, Madrid
17:10-17:25	<b>Análisis de imagen por IA aplicado a PET/TAC</b> Fuensanta Bellvis Bataller VP of Clinical Studies, Quibim
17:25-17:40	<b>Discusión</b>
17:50-18:50	<b>Hemostasia</b>
Moderada	Dra. Francisca López Hospital Arnau De Vilanova, Valencia
17:50-18:05	<b>Novedades en el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de von Willebrand</b> Dra. Ana R. Cid Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia
18:05-18:20	<b>SAF y otras enfermedades autoinmunes relacionadas con la trombosis. Guías de diagnóstico</b> Dr. José A. Todolí Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia
18:20-18:35	<b>Tratamientos anticoagulantes en el contexto del cáncer activo</b> Dra. Edelmira Martí Hospital Clínico Univ. de Valencia
18:35-18:50	<b>Discusión</b>
19:00-20:10	<b>Mieloma y amiloidosis</b>
Moderada	Dra. Paz Ribas Hospital Univ. Doctor Peset, Valencia
19:00-19:15	<b>La nefropatía por las gammopatías monoclonales</b> Dr. Isidro Torregrosa Hospital Clínico Univ. de Valencia
19:15-19:30	<b>Manejo actual de la amiloidosis sistémica</b> Dr. Valentín Cabañas Hospital Clínico Univ. Virgen de la Arrixaca, Murcia
19:30-19:45	<b>Secuenciación del tratamiento del MM RR</b> Dra. Ana Isabel Teruel Hospital Clínico Univ. de Valencia
19:45-20:00	<b>Discusión</b>
20:00-20:10	<b>Comunicación premiada 1</b>

## XIX Reunión de la AVHH, València 2025

## Viernes 28 de febrero

<b>09:00-10:10 Patología mieloide aguda y SMD</b>	
Modera	Dra. María del Mar Tormo Hospital Clínico Univ. de Valencia
09:00-09:15	<b>Tratamientos dirigidos en la LMA</b> Dr. Jordi Esteve Hospital Clínic de Barcelona
09:15-09:30	<b>Importancia de la ERM en la toma de decisiones en la LMA</b> Dr. Josep Nomdedeu Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
09:30-09:45	<b>Nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de la anemia de los SMD de bajo riesgo</b> Dra. María Díez Campelo Hospital Clínico Univ. de Salamanca
09:45-10:00	<b>Discusión</b>
<b>10:10-11:30 Síndromes linfoproliferativos</b>	
Modera	Dra. María José Terol Hospital Clínico Univ. de Valencia
10:10-10:25	<b>Importancia de la biopsia líquida en linfoma</b> Dra. M <sup>a</sup> Eugenia Alonso Sarasquete Hospital Clínico Univ. de Salamanca
10:25-10:40	<b>Nuevas indicaciones de la terapia CART: LCM y LF</b> Dra. Izaskun Zeberio Hospital Univ. Donostia
10:40-10:55	<b>Manejo práctico de la toxicidad inmunomediada CAR-T y biespecíficos</b> Dra. Ana Benzaquen Hospital Clínico Univ. de Valencia
10:55-11:10	<b>Discusión</b>
11:10-11:30	<b>Café</b>
<b>11:30-11:45 Patología mieloide crónica</b>	
Modera	Dra. Elvira Mora Hospital Clínico Univ. de Valencia
11:30-11:45	<b>Avances en el manejo de las mastocitosis sistémicas</b> Dr. Iván Álvarez- Twose Complejo Hospitalario Univ. de Toledo
11:45-12:00	<b>Indicaciones y resultados del trasplante alogénico en mielofibrosis</b> Dr. Juan Carlos Hernández- Boluda Hospital Clínico Univ. de Valencia
12:00-12:15	<b>Discusión</b>
<b>12:20-12:45 Lección Magistral Javier Rafecas</b>	
<b>Terapia celular y trasplante</b> Dr. Carlos Solano Hospital Clínico Univ. de Valencia	
<b>12:50-13:55 Medicina transfusional</b>	
Modera	Dra. Rosa Goterris Hospital Clínico Univ. de Valencia
12:50-13:05	<b>Nuevo reglamento regulatorio europeo sobre las sustancias de origen humano (SoHO)</b> Dr. Luis Larrea Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana
13:05-13:20	<b>Enfermedad de la aglutinina fría</b> Dra. Pilar Solves Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia
13:20-13:35	<b>Discusión</b>
13:35-13:45	<b>Comunicación premiada 2</b>
13:45-13:55	<b>Cierre de la Reunión Anual</b> Dra. María José Terol Hospital Clínico Univ. de Valencia
<b>13:55-14:55 Asamblea General de Socios</b>	
<b>14:55-16:25 Comida de trabajo</b>	

# Pósters

# Comunicaciones presentadas

## Conclusiones de los trabajos

### **P**óster 1 | SINDROME LINFOPROLIFERATIVO POSTRASPLANTE RENAL ASOCIADO A VEB: DE LA INMUNOTERAPIA A LA TERAPIA CELULAR. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

**Mireia Micó-Cerdà**

Hospital Clínic Universitari de València

El pronóstico de los pacientes con síndrome linfoproliferativo postrasplante refractario a terapias estándar es en general muy desfavorable, especialmente en casos con complicaciones graves como las presentadas por nuestro paciente. Sin embargo, en la era actual de la terapia celular, opciones como tabellecleucel han demostrado resultados prometedores, ofreciendo altas tasas de respuesta, una mejora significativa en la supervivencia y un perfil de toxicidad aceptable. Este caso ilustra cómo el uso de linfocitos T específicos contra el VEB puede cambiar el panorama terapéutico en una población previamente limitada en alternativas efectivas.

### **P**óster 2 | LINFOMA DE CÉLULA B DE ALTO GRADO CON REORDENAMIENTO DE MYC, BCL2 Y/O BCL6. EXPERIENCIA EN EL CONSORCIO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA

**A Cámara Rodenas**

Consortio Hospital General Universitario de Valencia

Los pacientes con diagnóstico de LBDCG reportados en nuestro centro son predominantemente varones con mediana de edad entorno a los 70 años como se establece en la literatura. Al debut, ya suelen presentar estadios avanzados con parámetros analíticos de gravedad (beta-2-microglobulina y LDH elevadas) y scores de riesgo intermedio-alto y alto (99% de nuestra serie). En un 38% se obtuvo respuesta completa (RC) tras la 1ª línea aunque los tratamientos administrados no fueron homogéneos. De estos, 5 pacientes presentaron recaída en < 12 meses y 2 de ellos en < 24 meses. En cuanto a terapias de 2ª y 3ª líneas, se alcanzan RC en un 38% del total, lo que indica destacable eficacia en nuestra serie.

### **P**óster 3 | A PRÓPOSITO DE UN CASO: DÉFICIT DEL FACTOR XIII DE LA COAGULACIÓN

**Silvia Ruiz Simón**

Hospital General Universitario de Elx

El déficit de factor XIII es un trastorno hemorrágico raro, frecuentemente no diagnosticado debido a que no muestra alteraciones en los análisis básicos de coagulación. Es fundamental considerar su diagnóstico en pacientes con hemorragias significativas de origen desconocido, una vez que se hayan descartado otros trastornos de la coagulación, como la enfermedad de von Willebrand o las trombocitopatías.

### **P**óster 4 | RELACIÓN DEL INDICE NEUTROFILO/LINFOCITO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA EN LINFOMA B DE CELULA GRANDE

**Paula Alejandra Bautista Hernández**

Hospital General Universitario de Elx

El grupo con respuesta favorable al tratamiento de primera línea tiene una mediana de INL más baja que el grupo con respuesta desfavorable al tratamiento, por lo tanto un INL menor está asociado con una respuesta positiva al tratamiento, a pesar de que la diferencia entre las medianas de los grupos no es tan grande. A pesar de que existen estudios que demuestran que un INL aumentado se relaciona con una mala respuesta al tratamiento en primera línea en LBDCG no se encontró una relación con significancia estadística entre un INL >3 y la no respuesta al tratamiento de primera línea, así como una relación entre un INL >3 y la mortalidad por LBDCG. Esto puede deberse a la muestra insuficiente. Se requiere de más estudios para establecer un valor INL más exacto que se relacione con la respuesta al tratamiento y con la mortalidad en paciente con LBDCG

### **P**óster 5 | LINFOMA NK/T DE TIPO NASAL-EXTRA NASAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

**Paula Alejandra Bautista Hernández**

Hospital General Universitario de Elx

La adecuada interpretación morfológica y los hallazgos clínicos nos permiten realizar un adecuado diagnóstico diferencial otros tipos de Linfomas TEBV-positivos. La cuantificación la carga viral VEB es útil en el seguimiento de la enfermedad y para valoración de la respuesta al tratamiento. Dada la poca incidencia en nuestro medio de este tipo de patología, es importante dar a conocer este tipo de casos.

### **P**óster 6 | HEMÓLISIS INTRAVASCULAR MASIVA ASOCIADA A SEPSIS POR CLOSTRIDIUM PERFRINGENS. A PROPÓSITO DE UN CASO

**M Monzón Torres**

Consortio Hospital General Universitario de Valencia

La sepsis por Clostridium Perfringens es un cuadro clínico extremadamente raro pero rápidamente progresivo y potencialmente mortal. La identificación temprana es crucial para su tratamiento precoz, basado en antibioterapia dirigida, terapia de reemplazo renal continuo y cirugía del foco infeccioso en casos seleccionados.

### **P**óster 7 | EXPERIENCIA EN PACIENTES CON MIELOFIBROSIS TRATADOS CON MOMELOTINIB EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN (HGUC)

**Katusca Buelvas De la Ossa**

Hospital General Universitario de Castellón

El tratamiento con momelotinib ha demostrado una capacidad única para mejorar la Hb, reducir las necesidades transfusionales en pacientes con MF, al tiempo que mejora síntomas y controla esplenomegalia. En nuestra revisión se confirma los datos de ensayos clínicos y el papel futuro del momelotinib en el panorama terapéutico en evolución de la MF.

## **P**óster 8 | ANÁLISIS DEL PERFIL GENÉTICO EN PACIENTES CON HIPERFERRITINEMIA COMO FACTOR PREDICTOR DE SOBRECARGA FÉRRICA HEPÁTICA, ESTUDIO DE OTROS POSIBLES FACTORES Y DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO

Iván Andreu Vilarroig

Hospital General Universitario de Castellón

En este estudio no se observó una asociación significativa entre el tipo de mutación genética diferente a C282Y en homocigosis y el grado de sobrecarga férrica hepática. Este resultado refuerza las conclusiones de estudios previos. Se encontraron correlaciones positivas y significativas tanto entre los niveles de ferritina sérica como entre IST y el grado de sobrecarga férrica hepática, lo que sugiere que ambos parámetros están relacionados de manera directa con la severidad de la sobrecarga. Los modelos predictivos desarrollados mostraron que la ferritina sérica y el IST pueden utilizarse para estimar la probabilidad de que un paciente presente una categoría superior de sobrecarga férrica hepática evaluada por RM. Con estos resultados se podría seleccionar a pacientes que no precisan RM hepática en el seguimiento. Sin embargo, pueden existir factores de confusión no estudiados que, de tenerse en cuenta en el modelo junto con un mayor tamaño muestral, ofrecerían mejores predicciones.

## **P**óster 9 | LAL EARLY PRE-T EN TRATAMIENTO CON AZACITIDINA- VENETOCLAX TRAS PRIMERA RECAÍDA

Laura González Gutiérrez

Hospital Universitario Dr. Peset, València

En la actualidad no hay esquemas definidos tras una recaída o refractariedad en la leucemia aguda linfoblástica tipo T. Se están probando nuevas terapias que aumenten la esperanza de vida de los pacientes, así como las tasas de remisión. Según la revisión realizada por Adam et al. en 2022 sobre tratamiento en LLA tipo T R/R, la única opción terapéutica aprobada por la FDA ha sido la nelarabina en 2005 con unas tasas de remisión completa en torno al 32% en tratamiento aislado. Adicionalmente se están realizando ensayos prometedores con venetoclax en R/R, en asociación con nebitaclax alcanzando cifras de RC del 52%. La asociación de venetoclax con quimioterapia hiper-CVAD alcanza tasas de remisión del 60%. En cambio, terapias como el bortezomib no han supuesto cambios sustanciales en el pronóstico de la LLA-T. Otras combinaciones con venetoclax con resultados prometedores para LLA tipo T son las publicadas en julio de 2021 por Want et al, con resultados superponibles para la LLA *early* pre-T. Según dicho estudio se alcanzó la remisión completa de 5 pacientes en recaída/refractariedad de su LLA-T tras el uso de VEN-AZA. La combinación resulta bien tolerada salvo por la toxicidad hematológica (anemia <6g/dL y neutropenia, a pesar de uso de G-CSF). Nuestro paciente no ha presentado toxicidad a nivel hematológico con VEN-AZA, en comparación con los pacientes con LMA que recibieron el mismo esquema. En conclusión, la LLA *early* pre-T es una entidad agresiva y poco frecuente sin esquemas de tratamiento y/o protocolos bien definidos, por lo que estos pacientes no tienen una amplia variedad de opciones terapéuticas, a pesar de su mal pronóstico.

## **P**óster 10 | TRATAMIENTO DE LA PTI CON ROMIPILOSTIM DURANTE EL EMBARAZO. A PRÓPOSITO DE UN CASO

Laura González Gutiérrez

Hospital Universitario Dr. Peset, València

La trombocitopenia es una entidad frecuente en la mujer embarazada y el diagnóstico de la PTI es de exclusión. No se debe iniciar tratamiento con recuentos plaquetarios >20.000 plaquetas y sin clínica hemorrágica. En caso de requerirse tratamiento se iniciará con la dosis más baja posible de corticoides y en su defecto se recurrirá a las Ig IV. Si a pesar de ambos tratamientos los recuentos plaquetarios no aumentan, deberá valorarse el inicio de tratamiento con agonistas de los receptores de tromboxetina. La indicación de estos fármacos debe hacerse con precaución y preferiblemente a partir de la semana 20 de gestación. Según las guías españolas de PTI, el fármaco dentro de los agonistas de la tromboxetina, con mayor seguridad durante el embarazo es el romiplostim, siendo la información limitada para el uso de eltrombopag y nula para el uso de avatrombopag. En un ensayo realizado con 186 pacientes embarazadas con PTI que recibieron algún agonista de la tromboxetina (romiplostim o eltrombopag), no se describieron

problemas ni en la madre ni en el feto ni en el recién nacido. Adicionalmente, romiplostim no está contraindicado durante la lactancia. Este es el caso de la paciente de nuestro centro que recibió una dosis previa al parto y mantenido la dosis de romiplostim durante la lactancia con buena tolerancia para ella y para el recién nacido. Otros fármacos usados en el tratamiento de la PTI como el rituximab deben seleccionarse para casos muy concretos, debido al alto riesgo que conlleva su uso en pacientes embarazadas. Por tanto, en casos de PTI grave refractaria a tratamiento de primera línea, consideramos el uso de romiplostim como el fármaco más seguro y eficaz tanto para la madre como para su hijo, en el embarazo y en la lactancia.

## **P**óster 11 | OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO EN LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA: EL PAPEL DEL AVATROMBOPAG Y EL FOSTAMATINIB

Víctor Blasco Ibáñez

Hospital General Universitario de Castellón

En nuestra muestra no hay diferencias estadísticamente significativas en el tipo de respuesta a las 6 semanas ni en la cifra de plaquetas en los momentos del tiempo estudiados, aunque sí que se aprecia una respuesta clínicamente relevante a las 2 y 4 semanas, probable reflejo de una mayor velocidad de respuesta en el caso del avatrombopag. Esta discrepancia clínico-estadística podría deberse al pequeño tamaño de la población a estudio. Por otro lado, sí que se encuentran diferencias en cuanto a la tolerancia entre ambos fármacos, siendo menos frecuentes los efectos adversos con el avatrombopag. No obstante, son necesarios estudios de mayor calidad metodológica y tamaño muestral para poder llegar a conclusiones firmes.

## **P**óster 12 | TROMBOSIS DE SENOS VENOSOS CEREBRALES: CLÍNICA, ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y EVOLUCIÓN DE UNA SERIE DE CASOS

Eva Lora Pérez

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

La TSVC se presentó con mayor incidencia en mujeres y jóvenes. La cefalea fue el síntoma más común, seguido de otras manifestaciones neurológicas (déficits neurológicos focales y crisis convulsivas). La mitad de los pacientes en los que se realizó el estudio, mostró pruebas positivas de trombofilia. De forma aislada las formas idiopáticas son más frecuentes, pero de forma global la mayoría presentó un evento causal claro, siendo las infecciones el más frecuente. La mayoría de los pacientes presentaron buena evolución, siendo la mortalidad de esta cohorte baja.

## **P**óster 13 | ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDA: A PRÓPOSITO DE UN CASO

Pedro José Mirete Martínez

Hospital Clínic Universitari de València

La EVW adquirida es un trastorno hemorrágico poco frecuente, muy heterogéneo y de etiología múltiple. El diagnóstico requiere una alta sospecha clínica y un laboratorio experimentado. La terapia más efectiva a largo plazo es el tratamiento de la causa subyacente.

## **P**óster 14 | TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS: INFECCIONES Y REPOSICIÓN DE INMUNOGLOBULINAS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Pedro Ortiz Salvador

Hospital Universitario Dr. Peset, València

En nuestro centro, las infecciones fueron frecuentes durante el seguimiento de los pacientes, destacando las infecciones de vías respiratorias, aunque la mayoría fueron de carácter leve. En un cuarto de los pacientes las infecciones llevaron a

retrasos en la administración de las dosis de tratamiento. Además, más de la mitad de los pacientes requirieron reposición de inmunoglobulinas como parte de su manejo. Es necesario establecer criterios estandarizados para poder evaluar su impacto de manera objetiva.

### **P**óster 15 | HEMOFILIA ADQUIRIDA. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

**Paula Sánchez Tuya**

Hospital General Universitario de València

La AHA se debe sospechar en pacientes con clínica de diátesis hemorrágica, sin coagulopatía previa y con un alargamiento inexplicable del TTPa con TP normal. Para la confirmación diagnóstica es imprescindible realizar un test de mezclas y descartar la presencia de anticoagulante lúpico, se dosificarán factores de la coagulación y se titularán niveles de inhibidor. El tratamiento de la AHA consiste por una parte en tratar la hemorragia y, por otra, eliminar el inhibidor. Es necesario descartar patología subyacente.

### **P**óster 16 | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES LMA NPM1 EN UN HOSPITAL TERCIARIO

**Clara Espinosa Arandis**

Hospital General Universitario de Castellón

Los pacientes con LMA NPM1+ muestran con más frecuencia leucocitosis y cariotipo normal, y cuando se presenta alterado la anomalía más frecuente es ganancia del cromosoma 8. La mutación asociada más habitual detectada es en FLT3. También destacar la elevada respuesta al tratamiento, con una tasa de RC muy alta (89,47% grupo QT intensiva y 53,85% grupo QT no intensiva), y el papel del trasplante alogénico como rescate. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recaída entre pacientes con EMR positiva y negativa, esto podría explicarse por el limitado tamaño muestral, especialmente en el grupo EMR positivo, así como por la distribución desequilibrada entre grupos. Tanto en el grupo QT intensiva como no intensiva, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en función del estado mutacional de FLT3 ITD, aunque en QT intensiva la curva sugiere que los pacientes con mutación FLT3 ITD positivo presentan una tendencia a una peor supervivencia en comparación con los FLT3 ITD negativo. El análisis de supervivencia confirma resultados de vida muy favorables, sobre todo en el grupo de QT intensiva, si bien existe un importante porcentaje de recidivas en nuestra pequeña serie, que por otro lado son bien rescatadas con el trasplante alogénico. En cuanto a los enfermos tratados con QT no intensiva, también se alcanzan medianas de supervivencia muy superiores a lo esperable para este grupo de edad.

### **P**óster 17 | LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL PACIENTE NO CANDIDATO A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA: AZACITIDINA vs. AZACITIDINA-VENETOCLAX

**Marcos Rivada**

Hospital Clínic Universitari de València

El tratamiento de AZA-VEN ha cambiado el paradigma del tratamiento de la LMA en pacientes de edad avanzada, logrando tasas de respuesta más altas y duraderas, así como una mayor negatividad en la EMR. En nuestro estudio, la ausencia de diferencias en supervivencia podría explicarse por varias razones: (1) el tamaño muestral reducido; (2) la infrarrepresentación del grupo AZA-VEN; (3) una mayor prevalencia de mutaciones TP53 en el grupo AZA-VEN, (4) un peor estado funcional en los pacientes tratados con AZA-VEN, (5) una significativamente mayor proporción de pacientes con LMA secundaria o relacionadas con la terapia en el grupo AZA-VEN y (6) un menor seguimiento de los pacientes tratados con AZA-VEN.

### **P**óster 18 | EVALUACIÓN DE RESPUESTA TRAS EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN CON TRIPLETE VS CUATRILETE EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN

**Dolores Beltrán Archilés**

Hospital General Universitario de Castellón

De forma similar a lo recogido en la literatura, la adición de daratumumab a los esquemas de inducción ha resultado en una mayor tasa de respuestas globales de RC pre-trasplante. En cuanto a la tolerancia: la tasa de efectos adversos fue similar en el grupo de cuatriplete, y consistió fundamentalmente en neutropenia e infecciones respiratorias, en su mayoría leves. La tasa de neuropatía periférica se redujo de forma considerable sustituyendo el inmunomodulador por lenalidomida. Los resultados a largo plazo y en relación a la EMR son inmaduros en nuestra serie. Será necesario un mayor tiempo de seguimiento en estos pacientes para establecer conclusiones al respecto.

### **P**óster 19 | TRATAMIENTO CON DABIGATRÁN EN ETEV: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

**Fernando Benito Mariscal**

Hospital Arnau de Vilanova, València

La tasa de complicaciones observada es similar a la reportada en los ensayos pivotales a pesar de que nuestros pacientes presentan características basales menos favorables, como una mayor mediana de edad y una menor función renal. Será necesario completar el seguimiento en el futuro para reevaluar la tasa de complicaciones en nuestra cohorte. Se requieren estudios prospectivos para evaluar la eficacia y seguridad de estos fármacos en poblaciones especiales (cáncer activo, insuficiencia renal o trombosis esplácnica), no obstante, en la práctica clínica actual, representan una buena opción terapéutica.

### **P**óster 20 | LINFOMA T/NK NASAL EXTRANASAL CON RECAÍDA EXCLUSIVA A NIVEL DE SNC: A PROPÓSITO DE UN CASO

**Balma Fernández**

Hospital Clínic Universitari de València

El caso que presentamos muestra la agresividad de los linfomas T/NK y la complejidad de su tratamiento, sobre todo en las recaídas a nivel de SNC. Su baja frecuencia en el mundo occidental dificulta la identificación de los pacientes con riesgo de infiltración del SNC al diagnóstico. Además, refleja la asociación de esta entidad con el virus EBV (al diagnóstico negativo en plasma pero positividad EBER en biopsia y en la recaída positivo tanto en plasma como en LCR) y su potencial utilidad como marcador tanto de recaída como de respuesta tras el inicio de tratamiento. Su asociación a la citometría de flujo permitió evitar la biopsia cerebral. Dada la relativa poca frecuencia de progresión/recaída del SNC en este tipo de linfomas, aún no se ha dilucidado un mecanismo biológico claro en su etiopatogenia. No obstante, dado que el antígeno CD56 corresponde a la molécula de adhesión de las células neuronales (NCAM) la predilección por el LT/NK por infiltrar el SNC podría ser explicado por la expresión de NCAM en el tejido cerebral. Existen datos limitados sobre la eficacia de diversas entidades de tratamiento especialmente con infiltración de SNC en un contexto de recaída/refractariedad. Si bien las dosis altas de MTX o ARA-C pueden ser beneficiosas por su buena penetrancia en SNC, el tratamiento puede resultar muy complejo tanto por las toxicidades sistémicas como por el efecto local a nivel de SNC y sus potenciales complicaciones. No existe por el momento evidencia firme en la realización de profilaxis dirigida al SNC para prevenir su infiltración en estadios precoces, no obstante, el modelo de pronóstico CITI ha sido validado externamente y puede ser útil en discriminar a los pacientes con LT/NK con alto riesgo de recaída del SNC basado en las características clínico-patológicas en el momento del diagnóstico. La incorporación de nuevas moléculas dirigidas a diana (inhibidores de JAK/STAT) que atraviesen la BHE pueden ser de utilidad en un futuro.

## **P**óster 21 | HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA: DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA, CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE UNA SERIE DE CASOS

**Francisco Arellano Bruno, Montiel Marco Soriano**  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

Nuestros datos concuerdan con la epidemiología descrita de la enfermedad, dado que la mediana de edad se situó en 31 años. La forma más frecuente de presentación fueron las citopenias, en su mayoría anemia asociada o no a trombopenia. La forma clínica predominante fue la HPN asociada con otra enfermedad primaria de la MO. Todos los pacientes con tratamiento activo de la enfermedad han recibido inhibidores de complemento terminal (iC5) en algún momento; siendo el más utilizado actualmente el ravulizumab.

## **P**óster 22 | A PROPÓSITO DE UN CASO: CID CRÓNICA ASOCIADA A NEOPLASIA DE PRÓSTATA

**C.I. Martínez**  
Hospital Clínic Universitari de València

Para el diagnóstico de la CID es muy importante el alto índice de sospecha ante clínica de diátesis hemorrágica, trombocitopenia y alteraciones en la coagulación. Así como buscar una causa subyacente entre las que destacan: sepsis, traumatismo grave, neoplasias malignas sólidas y hematológicas, complicaciones obstétricas y trastornos vasculares. Las escalas de la ISTH y JAAM sirven como apoyo al diagnóstico. El tratamiento de la CID secundaria se basa en tratar la causa subyacente. Mientras tanto, se recomienda un tratamiento de apoyo para el manejo de las complicaciones.

## **P**óster 23 | PACIENTES CON NEUTROPENIA. REVISIÓN DE CASOS

**Laura Belenguer de la Asunción**  
Hospital General Universitario de Castellón

La mayoría de las neutropenias tratadas en el HGUC no se explican por causas hematológicas. Un porcentaje importante se corrige espontáneamente. No se objetiva correlación entre el recuento de neutrófilos y el diagnóstico final, por lo que no parece un valor útil para orientar el diagnóstico. Una propuesta para optimizar los recursos de un Servicio de Hematología sería realizar un seguimiento analítico y clínico por atención primaria, durante un tiempo por determinar, lo que evitaría la valoración en Hematología de neutropenias que se corrigen espontáneamente.

## **P**óster 24 | ESTUDIO GENÉTICO Y MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA APLASIA MEDULAR

**Soledad Delgado**  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

En nuestro centro, además de la citogenética convencional, hemos implementado el uso de NGS en el diagnóstico de estos pacientes, lo que nos permite un diagnóstico más preciso, permitiendo la identificación de etiologías congénitas y la aparición de mutaciones adquiridas que pueden modificar el curso de la enfermedad. Además, otras técnicas novedosas como el OGM pueden ser una alternativa en los casos en los que la citogenética no es valorable por hipocelularidad.

## **P**óster 25 | ANTI-TRBC1 (JOVI-1). UN MARCADOR DE CLONALIDAD T EN CITOMETRÍA DE FLUJO

**Soledad Delgado**  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

El uso de anti-TRBC1 es una herramienta útil para distinguir entre células T clonales y reactivas. Los resultados de la citometría de flujo son concordantes con los del análisis molecular, además nos permite una caracterización fenotípica de la población T clonal.

## **P**óster 26 | EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE AZACITIDINA EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA EN VIDA REAL

**Ernesto M Talegón de la Fuente**  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

La azacitidina es actualmente el *standard of care* para pacientes con SMD y LMCM de alto riesgo y no candidatos a trasplante (o como puente al trasplante). En el primer ensayo randomizado inicial publicado en 2014 los pacientes tratados con azacitidina presentaban una mediana de supervivencia de 24,5 meses contra 15 meses para el tratamiento convencional. Sin embargo, en estudios en vida real posteriores se encontraban medianas de supervivencia global más bajas (13,4 meses en Australia en 2023 y 13,4 meses en el registro español en 2015). Nuestra cohorte presenta una mediana de supervivencia global de 29.9 meses. La diferencia se puede explicar por un mejor manejo de estos pacientes con ajuste de ciclos según la toxicidad, por una cohorte de pacientes incluyendo los candidatos a trasplante que llevaron azacitidina como terapia puente y posiblemente una mayor heterogeneidad del riesgo al diagnóstico. Aun así, la probabilidad de progresión a LMA sigue siendo elevada y define el pronóstico de estos pacientes. La falta de nuevas opciones terapéuticas limita la mejora del pronóstico, subrayando la necesidad de desarrollar tratamientos más eficaces que prolonguen la supervivencia y retrasen la progresión de estos pacientes.

## **P**óster 27 | LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE CON FENOTIPO STEM CELL LEUCÉMICA. PERFILES MOLECULARES Y CORRELACIÓN CLÍNICA

**Marina González Martínez**

Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)

La SCL expresa perfiles antigénicos diferenciables respecto a los compartimentos normales que representan dianas potenciales para terapias dirigidas. Los datos obtenidos indican que el fenotipo SCL se asocia especialmente a LAM con perfil molecular correspondiente a variantes con cambios displásicos o anomalías en p53 y evolución clínica desfavorable.

## **P**óster 28 | ESTRATEGIA AUTOMATIZADA DE ALTA SENSIBILIDAD PARA EL ESTUDIO DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LMA MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO Y NGS

**Paula Piñero**  
Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)

La monitorización individualizada es esencial para la identificación de la enfermedad mínima residual en LMA. La monitorización óptima debería emplear una combinación de estudios moleculares y citometría de flujo para maximizar la sensibilidad diagnóstica. El rol y la prevalencia de ciertos genes en LMA continúa sin estar completamente esclarecido.

**Póster 29 | PAISAJE MUTACIONAL POR NGS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO. EXPERIENCIA DEL GRUPO DE DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO AVANZADO DE ALICANTE**

**Marina González Martínez**

Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)

El paisaje mutacional del MM al diagnóstico es altamente heterogéneo e involucra diversas vías moleculares. Estos patrones mutacionales están en gran medida determinados por los eventos genéticos iniciales y reflejan la evolución subclonal de la enfermedad. No se identificaron mutaciones primarias asociadas con resistencia molecular. No obstante, es significativamente frecuente la presencia de mutaciones que podrían constituir dianas terapéuticas potenciales para futuros ensayos clínicos.

**Póster 30 | LINFOMA FOLICULAR ÓSEO PRIMARIO: A PROPÓSITO DE UN CASO**

**Sergio Pérez Serrano**

Hospital Universitario Dr. Peset de València

El linfoma óseo primario constituye < 1% del total de linfomas No Hodgkin, un 7% de los tumores óseos malignos y un 4-5% de los linfomas extranodales. La presentación ósea del linfoma folicular es infrecuente, representando aproximadamente un tercio de los casos. Las lesiones vertebrales multifocales constituyen una de las presentaciones clínicas más comunes. Un apoyo para el diagnóstico de LF en biopsias óseas es la infiltración paratrabecular de linfocitos, así como una pérdida de expresión significativa de MUM1. Se diagnostica habitualmente en estadios más avanzados, siendo poco habitual su afectación ósea inicial aislada sin daño extraesquelético, y caracterizado por una progresión lenta con recaídas frecuentes y posibilidades de transformación a LDCGB.

**SEGUNDO premio a la mejor comunicación**

**Póster 31 | LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON DELECIÓN 7q: INCIDENCIA, VALOR PRONÓSTICO Y POTENCIAL COMO DIANA TERAPÉUTICA DE LAS DELECCIONES CROMOSÓMICAS DEL GEN EZH2 Y DE LAS MUTACIONES GENÉTICAS**

**Iván Martín**

Hospital Clínic Universitari de València. Hospital General Universitario de València. Hospital Universitario de La Plana, Vila-Real. Hospital General Universitario de Castellón

La del(7q) presenta puntos de ruptura muy variables, afectó en el 82% de los casos al gen *EZH2* que determinó una menor expresión y supervivencia. La combinación de AZA y BTZ muestra un potencial terapéutico prometedor para la LMA con *EZH2* alterado que seguirá siendo explorado.

**Póster 32 | INMUNOTOLERANCIA EN LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND TIPO 3 CON INHIBIDORES**

**Aida Carril Barcia**

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

El 27 de junio de 2024 se logró la administración no diluida de 2000 UI de Wilate® en 30 minutos. Posteriormente se fueron reduciendo progresivamente los corticoides y se retiraron finalmente el 17 de julio, manteniendo la dextrorfeniramina oral durante todas las administraciones. Una vez completada con éxito la desensibilización, se inició un programa de ITI consistente en seis dosis semanales de 2000 UI de Wilate® administradas mediante bomba de infusión domiciliaria. Pocas semanas después del inicio de la ITI los niveles de inhibidor se redujeron de 170 UB a 5,2 UB a principios de junio y se volvieron indetectables desde el 26 de junio hasta la última evaluación disponible (octubre

de 2024). Desde la negativización del inhibidor hasta la actualidad, la paciente no ha presentado episodios hemorrágicos significativos. La desensibilización con rituximab, premedicación y dosis crecientes de FvW nos ha permitido iniciar con seguridad la inducción a la tolerancia inmune. Actualmente, el inhibidor es negativo y estamos en proceso de normalización de la vida media del FvW. Esta estrategia puede ser una alternativa útil en pacientes de manejo complejo.

**Póster 33 | EXPERIENCIA CON MELFALÁN-FLUFENAMIDA EN MIELOMA MÚLTIPLE: RESULTADOS DE UN HOSPITAL TERCARIO**

**Ana Belén Gálvez Ruiz, Clara Sopeña Pell-Ilderton, Brais Lamas Rodríguez**

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

Melflufen supone una estrategia terapéutica útil en pacientes con MMRR en fases avanzadas de enfermedad. Su perfil de toxicidad es aceptable, siendo la toxicidad hematológica, fundamentalmente la trombocitopenia, el efecto adverso más frecuente en nuestra serie, tal y como se describe en la literatura. A pesar de las citopenias graves, no se documentó ningún episodio infeccioso ni hemorrágico importante.

**Póster 34 | ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN VIDA REAL DE IBRUTINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA**

**María Angeles Bernabeu Martínez**

Hospital Universitario de San Juan de Alicante, Hospital Marina Baixa, Hospital Vega Baja, Hospital de Torreveja, Hospital Vinalopó, Hospital Virgen de los Lirios, Hospital General Universitario de Elda, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Hospital de Dénia, Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva, Hospital General Universitario de Elche

Los resultados obtenidos tanto en 1L como en R/R, en un periodo de más de 8 años de seguimiento, son superponibles a los descritos en la literatura, tanto en eficacia, como en seguridad, con una muy baja incidencia de eventos adversos grado 3/4 (cardiovasculares y no cardiovasculares) y con una baja tasa de discontinuaciones definitivas del tratamiento debidas a la toxicidad del fármaco.

**Póster 35 | COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS DE ESTUDIO DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA POR CITOMETRÍA DE FLUJO**

**Paula Núñez Lorenzo**

Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, València. Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), Madrid. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

Los análisis mostraron resultados similares con ambas técnicas, sin diferencias significativas tanto en leucocitos como en hematíes, y con valores comparables en LOD y LOQ. El empleo del kit CE IVD acortó el tiempo de procesamiento evitando los errores de pipeteo de los reactivos individuales del método estándar utilizado en la práctica diagnóstica habitual. El kit con sellado CE IVD facilitaría la implementación de esta técnica de acuerdo con la normativa vigente de la Unión Europea en los laboratorios asistenciales.

**Póster 36 | INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO EN HEMOFILIA B: EN BÚSQUEDA DEL FACTOR IX ADECUADO PARA CADA PACIENTE****Aida Carril Barcia**

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

Albutrepenonacog alfa (rIX-FP) es un FIX recombinante de vida media extendida debido a la fusión del factor IX a la albúmina, lo que consigue una vida media de 95,3h ((51,5-135,7h). En nuestra experiencia, el tratamiento profiláctico con este factor constituyó una buena opción terapéutica que permitió mejorar los resultados clínicos a través de la consecución de unos adecuados niveles plasmáticos y un aumento del intervalo de dosificación. A pesar de ser una experiencia individual, el presente caso pone de manifiesto el valor de las diferencias intrínsecas entre productos que aparentemente pertenecen a la misma clase, traduciéndose en diferentes resultados en la vida real.

**PRIMER premio a la mejor comunicación****Póster 37 | INTEGRACIÓN DEL MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA EN EL DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO RUTINARIO DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA B: CLASIFICACIÓN DEL SUBTIPO GENÉTICO DE LA ENFERMEDAD****Carolina López-Benet**

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

Mientras que las técnicas convencionales fueron eficaces en la detección de las principales alteraciones asociadas a la enfermedad, por OGM se obtuvieron resultados más completos e informativos acerca de la genética de cada paciente que contribuyeron en mejorar la clasificación del subtipo de enfermedad. Por tanto, el OGM se plantea como una potente herramienta complementaria a la citogenética convencional.

**Póster 38 | PUESTA EN MARCHA DE UN PROGRAMA DE ADMINISTRACIÓN DE ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN UN CENTRO COMARCAL. EXPERIENCIA PROPIA DE UN AÑO****Jorge Mora**

Hospital de Manises

La creación de un equipo multidisciplinar y administración de la escalada de dosis de los Ac. Bs en centros de mediano tamaño se demuestra posible, seguro y con respuestas esperables con la ventaja para el paciente de tratarse en su centro, descongestionar los hospitales de referencia y generar un aprendizaje necesario para el futuro de los profesionales implicados ante el previsible aumento de estas terapias.

**Póster 39 | EXPLORANDO LAS MUTACIONES DE TP53: ¿DISTINTO IMPACTO EN LMA Y SMD?****Anna Ferrer Rodrigo**

Hospital General Universitario de Castellón

Coincidiendo con la literatura, en nuestra serie de casos se observa una distribución heterogénea de mutaciones en TP53 en el grupo de LMA. Sin embargo, en el grupo de SMD se observa una incidencia del 33% de la mutación p. (Arg175His). Además, se observa una mutación común en ambos grupos p. (Val272Met). Ambos grupos presentan una frecuencia similar de cariotipo complejo, asociado a pronóstico desfavorable. Sin embargo, la diferencia en la supervivencia sugiere que otros factores, como el tipo específico de mutaciones en TP53 o la presencia de deleciones cromosómicas específicas (17p13), podrían influir en el pronóstico. La presencia de un número reducido de otras mutaciones en ambos grupos podría indicar que las alteraciones en TP53 y las anomalías cromosómicas son los principales impulsores de la enfermedad en esta serie. Se requiere una muestra más amplia y estudios adicionales para confirmar estos hallazgos y comprender mejor el impacto biológico de estas mutaciones en la progresión de la enfermedad.

## Póster 01

# SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO POSTRASPLANTE RENAL ASOCIADO A VEB: DE LA INMUNOTERAPIA A LA TERAPIA CELULAR. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Mireia Micó-Cerdà<sup>1</sup>, Júlia Morell<sup>1</sup>, Paula Rodríguez<sup>1</sup>, Ana Benzaquen<sup>1</sup>, Ariadna Pérez<sup>1</sup>, Jose Luis Piñana<sup>1</sup>, Rafael Hernani<sup>1</sup>, Juan Carlos Hernández-Boluda<sup>1</sup>, Montse Gómez<sup>1</sup>, Rosa Goterris<sup>1</sup>, Irina Sanchis<sup>2</sup>, Ana Saus<sup>1</sup>, Anabel Teruel<sup>1</sup>, Consejo Ortí<sup>1</sup>, Blanca Ferrer<sup>1</sup>, María José Terol<sup>1</sup>.

1. Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia.  
2. Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Valencia.



### INTRODUCCIÓN

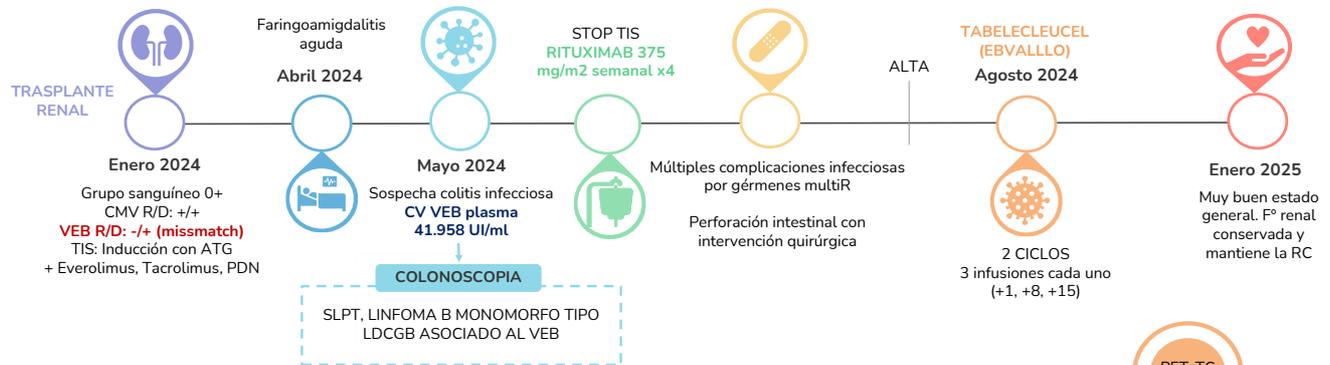
El **síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPT)** es una complicación grave tras el trasplante de órganos sólidos (TOS) o células progenitoras hematopoyéticas (TPH). Engloba un grupo **heterogéneo** de trastornos que incluye cuatro tipos: SLPT no destructivos, polimórficos (pSLPT), monomórficos (mSLPT) y de linfoma de Hodgkin clásico (LH-SLPT) [1,2]. Principalmente afecta a las **células B** y está relacionado con la infección latente por el **virus de Epstein-Barr (VEB)**, presente en el **52%-80%** de los casos [3]. La incidencia varía entre el **1 y el 20%** según el **tipo de trasplante, grado de inmunosupresión y estado del VEB del donante y receptor** [4], siendo más común tras trasplantes con depleción profunda de células T. Tiene un patrón **bimodal**: el primer pico ocurre entre los 12-24 meses tras el trasplante y el segundo entre 5-10 años después. Su prevalencia ha aumentado con la mejora en la supervivencia de receptores de trasplantes, destacando un incremento de mSLPT [5].

### CASO CLÍNICO

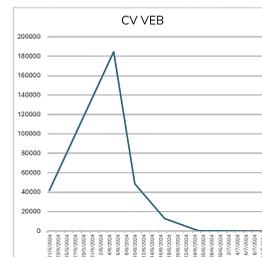


64 AÑOS

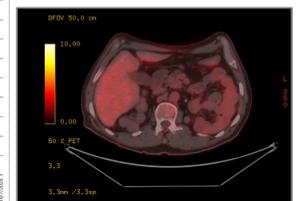
Exfumador. FFRCV: HTA, DL. **ERC estadio 5 secundaria a GMN en HD**. Tumor vesical alto grado en marzo 2014: RTU --- Marzo 2018: citoprostatactomía + nefrectomía bilateral --- Diciembre 2023: derivación ileal laparoscópica de uréteres + hidrocelectomía bilateral --- 6 años ILE. Se realiza **trasplante renal en enero de 2024** recibiendo como tratamiento inmunosupresor (TIS) inducción con **ATG** y, posteriormente, **everolimus, tacrolimus y prednisona (PDN)**.



- A los 4 meses, ingresó con fiebre, diarrea y dolor abdominal, detectándose una carga viral (CV) VEB en plasma de 41.958 UI/ml y diagnosticándose, a raíz de una biopsia intestinal, de un **SLPT, linfoma B monomorfo tipo linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) asociado al VEB estadio IVB IPI 5**, con afectación intestinal, adenopatías mesentéricas y compromiso del injerto renal.
- El tratamiento inicial incluyó retirada de la inmunosupresión y Rituximab semanal en monoterapia, pero presentó como complicaciones una perforación intestinal con peritonitis asociada y bacteriemia por multiR, requiriendo varias cirugías y antibioterapia de amplio espectro.
- Tras cuatro dosis de Rituximab, logró respuesta parcial, pero con aumento del metabolismo amigdalario izquierdo.
- Debido a su deterioro clínico con un ECOG 3-4, no fue candidato a quimioterapia convencional y se optó por **tratamiento con linfocitos T específicos contra VEB (tabellecleuel)**.
- Después de dos ciclos, alcanzó respuesta completa metabólica, con resolución de la enfermedad, carga viral indetectable y preservación del injerto renal.



CV VEB indetectable  
14/01/25



RESPUESTA COMPLETA METABÓLICA

### DISCUSIÓN

En el **trasplante renal**, la incidencia de SLPT varía entre el **1-3%** y los principales factores de riesgo incluyen el uso de IS potente como el ATG o tacrolimus, así como el missmatch VEB o la primoinfección [5]. Los SLPT tempranos suelen aparecer dentro del primer año post-trasplante y están asociados a infección primaria por VEB y una alta carga inmunosupresora, como fue el caso de nuestro paciente. El **tratamiento de primera línea** consiste en reducir o retirar la IS y la inmunoterapia con Rituximab. El pronóstico de los pacientes con SLPT refractarios a primera línea con terapias estándar es muy pobre [6]. No obstante, la terapia celular es una alternativa muy atractiva por sus altas tasas de respuesta, mejora en la supervivencia y toxicidad más aceptable en esta población. En este sentido, **TABELCLEUCEL** es el primer fármaco de terapia avanzada con células T alogénicas autorizado por la EMA y tiene aprobación para el SLPT VEB+ recaída/refractarios. El **ensayo clínico fase 3 ALLELE** demostró una tasa de respuesta del 51,2%, con una duración media de 23 meses y una supervivencia global a un año del 84,4% en respondedores [7]. Tabelecleuel fue **bien tolerado, sin reportarse eventos adversos graves**.

### CONCLUSIONES

El pronóstico de los pacientes con síndrome linfoproliferativo postrasplante refractario a terapias estándar es en general muy desfavorable, especialmente en casos con complicaciones graves como las presentadas por nuestro paciente. Sin embargo, en la era actual de la terapia celular, opciones como tabellecleuel han demostrado resultados prometedores, ofreciendo altas tasas de respuesta, una mejora significativa en la supervivencia y un perfil de toxicidad aceptable. **Este caso ilustra cómo el uso de linfocitos T específicos contra el VEB puede cambiar el panorama terapéutico en una población previamente limitada en alternativas efectivas.**



BIBLIOGRAFIA

## Póster 02

# LINFOMA DE CÉLULA B DE ALTO GRADO CON REORDENAMIENTO DE MYC, BCL2 Y/O BCL6. EXPERIENCIA EN EL CONSORCIO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA

A. Cámara Rodenas, M. Monzón Robles, P. Sánchez Tuya, MJ Lis Chulvi, C. Amorós Pérez, MT. Orero Castelló, M. Roig i Pellicer, F. Hernández Muñoz, R. Collado Nieto, M. Ibáñez Company, R. García Serna, ME López-Pavía, JE Marco Buades. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

### INTRODUCCIÓN

Los linfomas doble y triple hit son aquellos con reordenamiento *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6*. Se presenta en personas de edades avanzadas, con una mayor frecuencia en la 7ª década de la vida y una mayor prevalencia en varones. Característicamente, aparecen en estadios avanzados con mayor frecuencia de afectación extranodal y del sistema nervios central (SNC). Histológicamente, la mayoría corresponde con Linfomas B difusos de células grande (LBDCG) o con características intermedias entre linfoma de Burkitt y LBDCG. Presentan alto índice de proliferación medido por la expresión de Ki67. Dada las características clínicas y biológicas, este tipo de linfoma supone un reto en cuanto a su manejo y evolución<sup>1,2</sup>.

### OBJETIVOS

Describir las características clínico-biológicas de los pacientes con diagnóstico de LBDCG doble y triple hit en nuestro centro.

### MÉTODOS Y RESULTADOS

Estudio retrospectivo de 16 pacientes con diagnóstico de linfoma doble y triple hit que han sido diagnosticado en nuestro centro entre el 25 de Noviembre de 2010 y el 28 de Junio de 2023. Las características generales de la serie vienen descritas en la Tabla 1. Se han calculado los índices pronósticos IPI, NCCN-IPI, GELTAMO-IPI, SCN-IPI y IELSG, siendo todos ellos de riesgo intermedio-alto y alto en más de un 90% de los pacientes. Los tratamientos de primera línea se detallan en la gráfica 1. Del total, 7 recibieron profilaxis del SNC, 1 recibió radioterapia junto con la 1ª línea y 1 consolidó respuesta con un auto-TPH. Las tasas de respuesta se detallan en la gráfica 2. En la table 2 se recogen las 2ª y 3ª líneas.

Tabla 1: Características generales de la serie.

CARACTERÍSTICAS GENERALES	
Número de pacientes (N)	16
SEXO N(%)	
Mujer	5 (31)
Hombre	11 (69)
Mediana edad (años)	69 (49-82)
Mayores de 70 años N(%)	7 (44%)
ECOG al diagnóstico N(%)	
ECOG 0	10 (63)
ECOG 1	3 (19)
ECOG 2	1 (6)
ECOG 3	1 (6)
ECOG 4	1 (6)
Transformación desde L.folicular N(%)	2 (13%)
Hemoglobina (g/dl)	11.4 (8.6-15.1)
beta-2-microglobulina (ug/L)	3821 (1665-8812)
Leucocitos (10 <sup>9</sup> /L)	5,8(3,2-33)
Linfocitos (10 <sup>9</sup> /L)	1,1 (0,4-2,7)
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	188 (77-327)
LDH (U/L)	619 (380-2092)
Índice pronóstico N(%)	
IPI 1	1 (7)
IPI 2	1 (7)
IPI 3	4 (25)
IPI 4	10 (63)
Neutropenia febril (N/%)	7 (43%)

Tabla 2: Terapias tras recaída o progresión tras 1ª línea.

2ª línea			
Tratamiento	N (%)	RC	EXITUS
R-GEMOX	2 (13)	2	0
Tafasitamab+ Lenalidomida	1 (6)	1	0
R-ESHAP	5 (31)	2	1

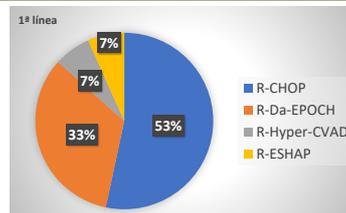


Gráfico 1: Terapia 1ª línea.

Tabla 3: Paciente en 3era línea tras R-ESHAP.

3ª línea			
Tratamiento	N (%)	RC	EXITUS
R-GEMOX	2 (12,5)	0	2
Alo-TPH	2 (12,5)	2	0

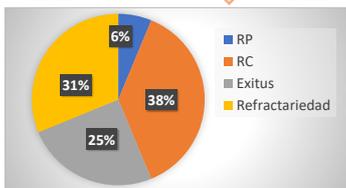


Gráfico 2: Respuesta tras 1ª línea.

### CONCLUSIONES

- ✓ Los pacientes con diagnóstico de LBDCG reportados en nuestro centro son predominantemente varones con mediana de edad entorno a los 70 años como se establece en la literatura.
- ✓ Al debut, ya suelen presentar estadios avanzados con parámetros analíticos de gravedad (beta-2-microglobulina y LDH elevadas) y scores de riesgo intermedio-alto y alto (99% de nuestra serie). En un 38% se obtuvo respuesta completa (RC) tras la 1ª línea aunque los tratamientos administrados no fueron homogéneos. De estos, 5 pacientes presentaron recaída en < 12 meses y 2 de ellos en < 24 meses. En cuanto a terapias de 2ª y 3ª líneas, se alcanzan RC en un 38% del total, lo que indica destacable eficacia en nuestra serie.

### AGRADECIMIENTOS

- <sup>1</sup> Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.
- <sup>2</sup> Fundación de Investigación Hospital General Universitario de Valencia.

### REFERENCIAS

- 1. Cytogenetic and pathologic characterization of MYC-rearranged B-cell lymphomas in pediatric and young adult patients. J Hematop. 2024.
- 2. Bal E, Kumar R, Hadigol M, Holmes AB, Hilton LK, Loh JW, et al. Super-enhancer hypermutation alters oncogene expression in B cell lymphoma. Nature. 2022;607:808–15.

### INFORMACIÓN DE CONTACTO

✉ [asuncamara96@gmail.com](mailto:asuncamara96@gmail.com)



FUNDACIÓ  
INVESTIGACIÓ  
HOSPITAL GENERAL  
UNIVERSITARI  
VALENCIA



CONSORCI  
HOSPITAL GENERAL  
UNIVERSITARI  
VALENCIA

## Póster 03

# A PRÓPOSITO DE UN CASO: DÉFICIT DEL FACTOR XIII DE LA COAGULACIÓN



Autores: Silvia Ruiz Simón, Paula Alejandra Bautista Hernández, Gema Miralles Albeza, Jorge Manuel García López, Ana Monreal Bernal, Joan Alfons González Fernández, Alberto Romero Casanova, Eugenia López Pérez, Emma López Abadía, Francisca Marín Jiménez.  
CENTRO DE TRABAJO: HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELICHE

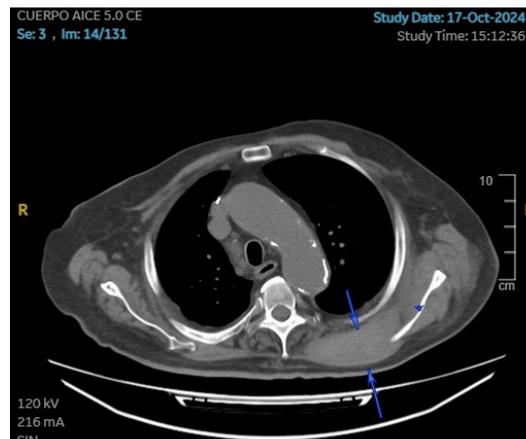
### INTRODUCCIÓN

El déficit adquirido del factor XIII es un trastorno hematológico raro y a menudo no diagnosticado. Debido a su baja frecuencia, existen pocas directrices basadas en evidencia sobre su manejo. Los pacientes suelen presentar hemorragias espontáneas, que en algunos casos pueden ser fatales. Este trastorno se asocia con enfermedades como tumores. Dado que las pruebas básicas de coagulación suelen ser normales, es crucial tener una alta sospecha clínica para su diagnóstico.

### CASO CLÍNICO

Varón de 94 años con antecedentes personales de IC, FA, ERC, DLP, HTA, aneurisma de aorta torácico y abdominal. Dependiente parcial para ABVD. Niega tratamiento con anticoagulación o antiagregación. Ingresa en Medicina Interna en octubre de 2024 por aparición de gran hematoma en región cervical y dorsal aparentemente espontánea. Durante su ingreso se realizan diversas pruebas complementarias con los siguientes hallazgos:

- TC Tóraco-abdomino-pélvico: Hematoma muscular interesando romboides mayor izquierdo, pequeño hematoma profundo a la pared torácica lateral e inferior derecha, edema difuso del plano graso subcutáneo a nivel de la pared abdominal lateral de forma bilateral que podría corresponder a equimosis. Gran aneurisma de la aorta abdominal infrarrenal con elementos que indican riesgo para rotura espontánea del mismo.
- AS: Hemoglobina 10 g/dL. No alteración en los tiempos de coagulación.
- Coagulación especial: Nivel de Factor XIII del 18,20%
- Test de Kasper: No se detecta inhibidor.



El paciente es diagnosticado por tanto de déficit de factor XIII de la coagulación e inicia tratamiento con plasma fresco congelado durante su ingreso y, posteriormente, en Hospital de día de Hematología con muy buena evolución y consiguiendo una recuperación total de niveles de factor XIII y resolución satisfactoria de la clínica hemorrágica que mantiene hasta la actualidad.

### CONCLUSIONES

El déficit de factor XIII es un trastorno hemorrágico raro, frecuentemente no diagnosticado debido a que no muestra alteraciones en los análisis básicos de coagulación. Es fundamental considerar su diagnóstico en pacientes con hemorragias significativas de origen desconocido, una vez que se hayan descartado otros trastornos de la coagulación, como la enfermedad de von Willebrand o las trombocitopatías.

### BIBLIOGRAFÍA

- Dorgalaleh et al. History of FXIII Deficiency. Semin Thromb Hemost 2024;50:34-42.
- Chuliber F, Schutz N, Viñuales S, Penchasky D, Privitera V, Villagra Iturre M, Mezzarobba D, Barrera L, Otero V, López M, Arbelbide J, Martinuzzo M. Déficit adquirido de factor XIII: manifestaciones hemorrágicas en pacientes internados. HEMATOLOGÍA • Volumen 23 N° 2: 38-48, 2019.

## Póster 04

### RELACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA EN LINFOMA B DE CELULA GRANDE

**Autores:** PAULA ALEJANDRA BAUTISTA HERNANDEZ; SILVIA RUIZ SIMÓN; GEMA ALBEZA MIRALLES; JOAN GONZALVEZ FERNANDEZ; ANA MONREAL; EUGENIA LOPEZ; EMMA LOPEZ ; FRANCISCA MARIN JIMENEZ; ALBERTO ROMERO CASANOVA; VENANCIO CONESA GARCIA.

**Centros de trabajo:** Hematología y hemoterapia. Hospital General universitario de Elche



#### INTRODUCCIÓN

El Linfoma B difuso de célula grande (LGBD) es la forma más frecuente de linfoma no Hodgkin (LNH) en adultos y representa alrededor del 25-35% de los LNH en los países desarrollados, tiene un pico mayor de incidencia en la década de los 60 años. El diagnóstico se basa en la combinación de criterios clínicos, morfológicos, fenotípicos y moleculares. El Índice Neutrófilo/Linfocito (INL) pueden considerarse reflejo de la respuesta inflamatoria y correlacionarse con el pronóstico adverso a la respuesta al tratamiento de primera línea como lo demuestra los escasos estudios publicados hasta el momento. En este artículo se tomó como valor elevado de corte un INL >3 de acuerdo al metaanálisis realizado por Shidai Mu y colaboradores que incluye 11 estudios mundiales.

#### OBJETIVOS

Analizar si existe relación entre el índice neutrófilo/linfocito elevado (>3) con la no respuesta al tratamiento de primera línea en paciente con linfoma B difuso de célula grande en paciente diagnosticados y tratados en el hospital universitario general de Elche.

Hipótesis nula: No hay diferencia significativa en el índice NLR entre los pacientes con respuesta positiva al tratamiento y aquellos con respuesta negativa al tratamiento

Hipótesis alternativa : Hay una diferencia significativa en el índice NLR entre los pacientes con respuesta positiva al tratamiento y aquellos con respuesta negativa al tratamiento.

#### MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de casos, realizado entre el 1 de enero del 2019 y el 31 de diciembre de 2023 en el Departamento de Salud de Elche-Hospital General.

Se incluyeron casos de paciente con diagnóstico histológico de LBDCG y se analizaron datos clínicos de laboratorio 19 pacientes de los cuales 12 cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales eran: tener diagnóstico de LBDCG, tener un hemograma antes del inicio de tratamiento, completar tratamiento de primera línea y haber sido evaluados con PET/TAC para la respuesta a tratamiento.

La determinación del índice neutrófilo/linfocito se realizó con los valores absolutos.

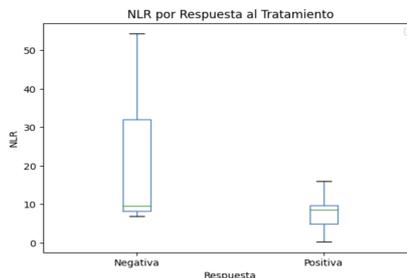
Tras comprobación de la normalidad de la muestra, se analizó la relación del índice neutrófilo/linfocito >3 con la respuesta al tratamiento y a la mortalidad mediante el Test U Mann-Whitney y se confirmó mediante el Coeficiente de Correlación de Spearman.

#### RESULTADOS

La Medianas de INL en el grupo de paciente con respuesta desfavorable al tratamiento en primera línea es de 9.60 mientras que en grupo de respuesta favorable es de 8.47.

Con un nivel de confianza de 95% y un alfa de 5%, de acuerdo con los resultados, no hay suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa, como consecuencia el INL y la no respuesta al tratamiento en primera línea con un coeficiente de correlación de Spearman entre el índice NLR y la no respuesta al tratamiento no es igual a cero. (-0,3) con un valor de p de 0.33 por lo cual no hay una correlación significativa entre el índice NLR y la respuesta al tratamiento en primera línea.

PACIENTE	INDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO	INDICE ELEVADO SI O NO (CORTE >3)	RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA
1	6,86	SI	NO
2	16	SI	SI
3	8,54	SI	SI
4	9,6	SI	NO
5	1,62	NO	SI
6	54,28	SI	NO
7	0,21	NO	SI
8	9,71	SI	SI
9	6,05	SI	SI
10	15,4	SI	SI
11	8,47	SI	SI
12	4,94	SI	SI



#### CONCLUSIONES

El grupo con respuesta favorable al tratamiento de primera línea tiene una mediana de INL más baja que el grupo con respuesta desfavorable al tratamiento, por lo tanto un INL menor está asociado con una respuesta positiva al tratamiento, a pesar que la diferencia entre las medianas de los grupos no es tan grande.

A pesar de que existen estudios que demuestran que un INL aumentado se relaciona con una mala respuesta al tratamiento en primera línea en LBDCG no se encontró una relación con significancia estadística entre un INL >3 y la no respuesta al tratamiento de primera línea, así como una relación entre un INL>3 y la mortalidad por LBDCG. Esto puede deberse a la muestra insuficiente.

Se requiere de más estudios para establecer un valor INL más exacto que se relacione con la respuesta al tratamiento y con la mortalidad en paciente con LBDCG

#### REFERENCIAS

- Mu S, Ai L, Fan F, Qin Y, Sun C, Hu Y. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B cell lymphoma patients: an updated dose-response meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2018;18:119. Published 2018 Aug 22. doi:10.1186/s12935-018-0609-9
- Baltazar S; Sotomayor G; Ríos M; Nava W; Ávila G; Garza D.. Impact of the Neutrophil/Lymphocyte Index on the prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP as a first line : Revista de la sociedad Argentina de Hematología. Volumen 26 nº 2: 46-52 Mayo - Agosto 2022

## Póster 05

### LINFOMA NK/T DE TIPO NASAL-EXTRA NASAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

**Autores:** PAULA ALEJANDRA BAUTISTA HERNANDEZ; SILVIA RUIZ SIMÓN; GEMA ALBEZA MIRALLES; JOAN GONZALVEZ FERNANDEZ; ANA MONREAL; EUGENIA LOPEZ; EMMA LOPEZ ; FRANCISCA MARIN JIMENEZ; ALBERTO ROMERO CASANOVA; VENANCIO CONESA GARCIA

**Centros de trabajo:** Hematología y hemoterapia. Hospital General universitario de Elche



#### INTRODUCCIÓN

Los Linfomas T Periféricos son un grupo heterogéneo de entidades que representan entre el 5-20% del total de los linfomas no Hodgkin (LNH).

El linfoma T/NK extraganglionar es un tipo de linfoma angiocéntrico angioinvasivo, representa menos del 15% de linfomas no Hodgkin y el 0,2% de neoplasias en el mundo occidental. Afecta principalmente a varones en la edad media de la vida y con una prevalencia de 2:1 entre hombres y mujeres. Deriva en su mayoría de células NK (CD56+/CD2+) y en una minoría de casos de células T periféricas (CD2+/CD56-) de fenotipo T citotóxica, aunque su no se conoce una etiología clara, tiene una fuerte relación con la presencia del VEB. Generalmente cursa de manera agresiva y clásicamente afecta estructuras del tracto aerodigestivo superior como fosas y senos paranasales, nasofaringe, orofaringe, cavidad oral y paladar.

El linfoma de células T/NK tipo nasal se caracteriza por infiltrado de células linfoides atípicas, cuyo tamaño varía desde células pequeñas hasta células grandes de aspecto blástico y pleomórfico, con frecuencia presentan angiocentricidad, angioinvasión y necrosis coagulativa. La mayoría de los casos derivan de las células NK con expresión de CD56 y CD3 intracitoplasmática, pero con ausencia de expresión de CD3 de superficie ni de TCR. Los marcadores característicos de este linfoma son CD2, CD3 citoplasmático, BF1, CD56, CD57, TIA1, granzima y perforina.

#### CASO CLINICO

Hombre de 52 años sin alergias conocidas ni hábitos tóxicos, con antecedentes de TEV y TVP, SAF y SAOS con necesidad de utilización de CPAP nocturna.

Paciente que en junio 2023 consulta a urgencias por dolor pleurítico izquierdo asociado a fiebre, pérdida de 4 kg de peso y mal estado general de 1 mes de evolución. Ingresado en planta de medicina interna con sospecha de TEP, se realiza Angiotac el cual es negativo para enfermedad tromboembólica, pero evidencia esplenomegalia de 20 cm (Imagen 1), múltiples infartos esplénicos y pequeñas adenopatías en retroperitoneo, asociado el paciente presenta analítica con pancitopenia (Hemoglobina 11,6 g/dL, hto 32,6 %, VCM 86,9 fL, Leucocitos  $2,61 \times 10^9/\mu\text{L}$ , neutrófilos  $1,43 \times 10^9/\mu\text{L}$ , linfocitos  $0,87 \times 10^9/\mu\text{L}$ , plaquetas  $79 \times 10^9/\mu\text{L}$ ). Se descartan causas infecciosas, sin embargo, llama la atención detección de VEB: IgM – IgG +, con carga viral de 1510 copias.

se realiza PET/TAC con evidencia de adenopatías subcentimétricas supraclaviculares izquierdas, axilares bilaterales, hilio izquierdo, paracardiaca derecha, subcarinal, hilio esplénico, hilio hepático, retroperitoneales y mesentéricas. Nódulos pulmonares bilaterales. Esplenomegalia en 20.3. cm en eje AP con hipermetabolismo heterogéneo generalizado con SU máximo 14,58 g/ml (Imagen 2). Nódulo subcutáneo en brazo derecho de 11 x 7 mm y SU máximo 13,51 g/ml.

Se realiza BAG de nódulo subcutáneo con resultado de tejido adiposo maduro sin atipia, dado mejoría de sintomatología del paciente con persistencia de citopenias. se continuo seguimiento, con posterior aparición de lesión nodular glútea derecha de unos 6 cm y nódulo muslo izquierdo de unos 10 cm por lo cual solicitamos nuevo PET/TAC (Imagen 3 y 4) y se realiza biopsia escisional de lesión glútea la cual ante la complejidad del caso fue analizada por un patólogo experto en patología hematolinfóide con hallazgos de infiltrado dérmico, perianexial y perivascular, de patrón pseudogranulomatoso, con focal necrosis. Células linfoides que muestran ligera atipia y un fenotipo T predominante con una subpoblación CD3+CD56+ y positividad para EBV-EBER. Mínimo componente de células B pequeñas positivas para PAX5 y CD20. Compatible con Linfoma NK/T de tipo nasal-extra nodal. Iniciamos tratamiento con protocolo DDGP durante 6 ciclos durante los cuales requirió administración de fibrinógeno de mantenimiento con respuesta evidenciada en PET/TAC y con negativización de la carga viral VEB (Imagen 5) por lo tanto se realiza minialoTPH familiar HLA 9/10, como complicaciones importantes post-trasplante el paciente presentó TVP asociada al PICC el 10/05/24 a pesar de HBPM justada a trombopenia. Colitis por criptosporidium en junio/julio 24. Shock hipovolémico secundario a HDB tras biopsia intestinal, resuelto con soporte y 2 clips por endoscopia

Tras 5 meses del trasplante se realiza valoración con PET /TAC con respuesta completa y mantenida hasta el momento.

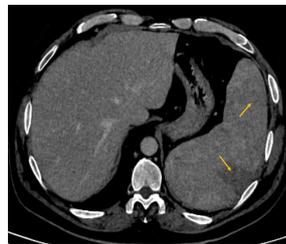


Imagen 1.

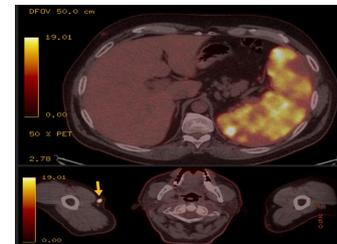


Imagen 2.



Imagen 3 y 4.

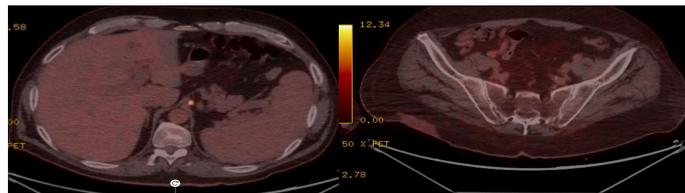


Imagen 5.

#### CONCLUSIONES

1. La adecuada interpretación morfológica y los hallazgos clínicos nos permiten realizar un adecuado diagnóstico diferencial otros tipos de Linfomas TEBV-positivos
2. La cuantificación la carga viral VEB es útil en el seguimiento de la enfermedad y para valoración de la respuesta al tratamiento
3. Dada la poca incidencia en nuestro medio de este tipo de patología, es importante dar a conocer este tipo de casos.

#### REFERENCIAS

- Mascuñano R; Rodríguez-Pinilla S; Poggio M; Domenech E; Gutiérrez A; De la cruz Vicente F; Novelli S; Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de los Linfomas T/NK 2024. Pag. 33.
- Epstein-Barr Virus-Associated T-Cell and Natural Killer-Cell Lymphoproliferative Disorders, Hematopathology, Young Hyeon Ko, John K.C. Chan, Leticia Quintanilla-Martinez, Elsevier. 2025. Cap.29.

## Póster 06



CONSORCIO  
HOSPITAL GENERAL  
UNIVERSITARI  
VALENCIA

## HEMÓLISIS INTRAVASCULAR MASIVA ASOCIADA A SEPSIS POR *CLOSTRIDIUM PERFRINGENS*. A PROPÓSITO DE UN CASO.

**Monzón Torres M, Cámara Rodenas MA, Sánchez Tuya P, Játiva Sáez C, García-Serra R, Mena Durán A, Garcés Piquer S, Ortiz Zuluaga S, Lis Chulvi MJ, Amorós Pérez C, Martí Amado S, López-Pavía M, Pérez Rodríguez P, Ibáñez Alis F, Roig Pellicer M, Orero Castelló MT, Hernández García F, Ibáñez Company MA, Collado Nieto R, Marco Buades JE.**

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España.

### Introducción

El *Clostridium perfringens* es un bacilo gram positivo anaerobio que forma parte de nuestra flora bacteriana habitual colonizando la mucosa del colon. La diabetes mal controlada, la cirrosis, la inmunosupresión y edad avanzada son factores de riesgo de infección, especialmente elevado en pacientes diagnosticados de leucemia aguda y agranulocitosis asociada. Estas condiciones alteran la flora intestinal favoreciendo la translocación bacteriana y penetrancia al torrente sanguíneo provocando una infección diseminada. La sepsis por *C. perfringens* es extremadamente rara. Suele cursar con fiebre, insuficiencia orgánica, principalmente renal y shock (70%), con la peculiaridad de inducir una hemólisis intravascular diseminada en un 15% de los casos. La tasa de mortalidad asciende al 80% en los pacientes que presentan hemólisis, con un tiempo medio hasta la muerte de 8-10h.

### Caso clínico

**Historia hematológica:** Mujer de 68 años diagnosticada en enero de 2024 de una Leucemia mieloide aguda (LMA) con cambios moleculares relacionados con la mielodisplasia: *SRSF2* y *ASXL1* (riesgo desfavorable según European Neukemia Net 2022). Antecedentes de interés: Enfermedad de Crohn sin tratamiento activo y ooforectomía bilateral por teratoma ovárico en 2014.

**Tratamiento recibido:** Inducción (protocolo LMA-FLOW) esquema clásico Ida + Ara-c (3+7). Valoración de respuesta en el día +34: RC morfológica. Candidata a aloTPH, se inicia proceso de búsqueda de donante no emparentado (DNE). Recibe 3 ciclos de consolidación con ARA-C 1500 mg/m<sup>2</sup>.

\* Incidencia: entre la 2ª y 3ª consolidación la paciente ingresa en Cirugía General por oclusión intestinal por bridas que precisó laparotomía exploratoria, con resección de brida y buena evolución postquirúrgica.

**Último control en consultas externas (02/07/24).** Buen estado general. Sin fiebre ni clínica infecciosa referida.

- Hemograma: Hb 8g/dL, PLT 7.000 x10<sup>9</sup>/L, Leucocitos 500x10<sup>9</sup>/L (N 0, L 500). Se transfunde 1 CH y 1 pool de plaquetas.

- Bioquímica: Br 0.89, Creatinina 0.66 mg/dL FG>=90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, Ácido úrico 2.8 mg/dL, LDH 243 U/L

**Acude a Urgencias 24h después (03/07/24).** Consulta en el día +15 de la 3ª consolidación por cuadro de 24h de evolución de deterioro del estado general, dos vómitos de contenido bilioso y fiebre de 38,9°C en domicilio. A su llegada, TA 80/59mmHg, FC 70lpm y fiebre de 38°C.

Importante ictericia cutánea y mucosa, astenia severa y orina colúrica. Consciente y orientada.

#### Pruebas complementarias:

- Hemograma: Hb 3.2 g/dL, Hcto 6%, VCM 87.7 fL. Leucocitos 1.500x10<sup>9</sup>/L (N 0), Plaquetas 27.000 x10<sup>9</sup>/L.

- Frotis sangre periférica: Anisocitosis Poilquilocitosis Esferocitos.

- Bioquímica y Coagulación: no se puede calcular por plasma hemolizado.

- Test de Coombs Directo negativo.

- Sedimento de orina: Hematuria macroscópica. No es posible la determinación de los anormales por la interferencia colorimétrica.

- Gasometría venosa: pH 7.22, Lactato 9.4 mmol/L, Hb 3.3 g/dL, Hematocrito 10%, potasio 6 mEq/L

**Actitud:** Se inicia fluidoterapia: 2.000ml de SSF en 2 horas, con recuperación de las cifras tensionales hasta TA 144/50mmHg, se extraen hemocultivos y urinocultivo, se pauta antibioterapia de amplio espectro con Meropenem y Linezolid.

**Evolución:** Durante su estancia en urgencias (2h aprox.) presenta un deterioro brusco del nivel de conciencia presentando un Glasgow < 8. Se activa box de críticos para intubación orotraqueal. Se realiza TAC toracoabdominopélvico de urgencia, en el que se observa hepatomegalia con edema periportal, identificando lesiones hipodensas mal delimitadas (no presentes en estudio previo), así como 2 de densidad compatible con aire/gas. A valorar posibilidad de abscesos hepáticos. No se identifican hematomas, no hay líquido libre intraabdominal ni extravasación de contraste. No signos de perforación.

**Ingreso en UCI.** Se realizan transfusiones múltiples de concentrados de hemáties, plaquetas y plasma fresco congelado; se añade Amikacina y se inicia tratamiento con inotrópicos positivos. Pese a ello, la paciente presenta importante inestabilidad hemodinámica con rachas de taquicardia ventricular y fallece tras un segundo paro cardíaco que no respondía a los protocolos de soporte vital avanzado, a las 6 horas de consultar en el servicio de Urgencias.

#### Revisión de los cultivos a las 48h:

- Urinocultivo negativo.

- Hemocultivo: *Clostridium perfringens* multisensible.

- Cultivo de la bolsa de sangre transfundida en CCEE el día anterior 02/07/24: cultivo a 27ª y 35ª negativo a los 15 días de incubación.

### Discusión

- *C. perfringens* produce la toxina alfa (fosfolipasa C lecitinasa) que induce la hidrólisis de los fosfolípidos en las membranas de los hematíes, dando lugar a la hemólisis intravascular.
- Debe sospecharse en pacientes con antecedente de cirugía abdominal reciente, inmunodeprimidos, con fiebre y hemólisis intravascular.
- El objetivo principal del tratamiento es eliminar las toxinas del plasma, bloquear su acción y su posterior producción.
- Deberá administrarse antibioterapia lo antes posible (penicilinas y clindamicina como terapia estándar), desbridamiento quirúrgico del foco, acortar el tiempo de neutropenia (G-CSF) y purificación temprana de la sangre y terapia de reemplazo renal continuo (TRRC).

### Conclusión

La sepsis por *Clostridium Perfringens* es un cuadro clínico extremadamente raro pero rápidamente progresivo y potencialmente mortal.

La identificación temprana es crucial para su tratamiento precoz, basado en antibioterapia dirigida, terapia de reemplazo renal continuo y cirugía del foco infeccioso en casos seleccionados.

Contacto: [monzon\\_margator@gva.es](mailto:monzon_margator@gva.es)

Agradecimientos: (G-S, R): ACIF/2021/169, CIBEPF/2022/35



Unión Europea  
Fondo Social Europeo  
El FSE invierte en tu futuro

#### Bibliografía:

- Liu F, Xue S, Zhang Y, Yang J, Hu J, Li D, Ma X, Wang J. *Clostridium perfringens* sepsis in three patients with acute leukemia and review of the literature. *Int J Hematol*. 2021 Apr;113(4):508-517. doi: 10.1007/s12185-020-03060-z. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33387294; PMCID: PMC7776304.
- Kukul MG, Ciki K, Karadag-Oncel E, Cengiz AB, Kuskonmaz B, Tavil B, Kesici S. A fatal *Clostridium perfringens* infection with hemolysis after chemotherapy in an adolescent. *Arch Argent Pediatr*. 2017 Apr 1;115(2):e92-e95. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2017.eng.e92. PMID: 28318191.
- Reffo J, Domini M, Cevolani M, Del Fabro G, Rufolo D, Venturini S, Pincirolli L, Tonin D, Avolio M, Crapis M, Basaglia G, Balbi M, Nadalin G. *Clostridium perfringens*-induced massive hemolysis treatment with blood purification to target toxins: a case report. *CEN Case Rep*. 2024 Oct;13(5):391-396. doi: 10.1007/s13730-024-00857-3. Epub 2024 Mar 4. PMID: 38436873; PMCID: PMC11444022.

## Póster 07

### EXPERIENCIA EN PACIENTES CON MIELOFIBROSIS TRATADOS CON MOMELITINIB EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN (HGUC).

Autores: Katusca Buelvas De la Ossa; Nuria Cláros Barrachina; María Mas Esteve; Margarita Trejos Carvajal; Monica Torres Macías; Clara Espinosa Arandis; Dolores Beltrán Archilés; Anna Ferrer Rodrigo; Víctor Blasco Ibáñez; Iván Andreu Vilarroig; Laura Belenguer de la Asunción; Carmen Freiria Alberte; Adriana Gascón Buj; Ana Facal Malvar; Luis Serrano Picazo; Carolina Cañigral Ortiz; Manuel Fernández-Delgado Momparler; Raimundo García Boyero.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón.



#### Introducción:

La mielofibrosis (MF) es una neoplasia hematológica compleja, presenta una gran variedad de síntomas que incluyen síndrome constitucional, esplenomegalia y anemia. Esta última, que a menudo requiere transfusiones de sangre, plantea problemas en el tratamiento y evolución de estos pacientes. Actualmente los enfoques de tratamiento implican el uso de inhibidores de JAK, que tienden a exacerbar la anemia y agregar complejidad al tratamiento. Sin embargo, momelotinib destaca como un fármaco antagonista de ACVR1 y un inhibidor dual de las enzimas JAK1 y JAK2, influye en el metabolismo del hierro regulando la hepcidina. Esto da como resultado una expresión reducida de hepcidina y una mayor disponibilidad de hierro, lo que en última instancia conduce a una mejoría de la anemia y a menor dependencia transfusional.

#### Objetivo:

Revisar sistemáticamente el uso de momelotinib en el HGUC y describir características clínico-biológicas, así como resultados terapéuticos de los pacientes con MF tratados con este fármaco.

#### Material y métodos:

Se realizó una revisión retrospectiva, de tipo descriptivo y observacional utilizando la información y recogida de datos del programa OrionClinic®. Se incluyeron un total de 7 pacientes con MF tratados con momelotinib en HGUC, con una media de edad de 65 años (rango 31-81), siendo el 57% hombres y el 42,8% mujeres. Los genotipos de mutaciones conductoras están representadas en el gráfico 1. Los datos sobre otras mutaciones somáticas por *next-generation sequencing* (NGS) estuvieron disponibles en 85,7% de los casos, mostrando mutaciones patogénicas/probablemente patogénicas en 4 pacientes (57%). La puntuación DIPSS-plus fue intermedia-1 (14,2%), intermedia-2 (57,1%), riesgo alto (14,2%) y no valorable (14,2%), Tabla 1.



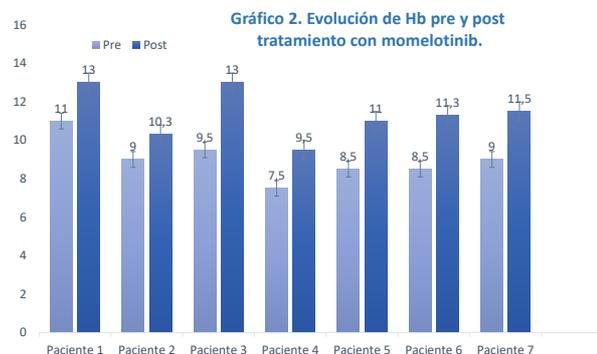
Tabla 1. Características de los pacientes

Paciente	Edad	Mutaciones Driver	NGS	DIPSS- plus	Línea de tratamiento	Indicación	Soporte transfusional previo	Efectos adversos
1	31	Negativa	Negativa	Intermedio-2	Segunda	Trombocitopenia	No	Diarrea, Vómitos.
2	75	JAK2	NV	NV	Tercera	Anemia	Si	Trombocitopenia
3	77	JAK2	JAK2, ASXL1 y EZH2	Intermedio-2	Tercera	Anemia	SI	No
4	81	JAK2	JAK, SRSF2, ASXL1 y RUNX1	Alto riesgo	Tercera	Anemia	SI	No
5	79	CALR	CARLR, SF3B1 y TP53	Intermedio -2	Tercera	Anemia y esplenomegalia	Si	No
6	57	JAK2	TET2	Intermedio- 1	Cuarta	Anemia y esplenomegalia	No	No
7	57	JAK2	JAK2	Intermedio- 2	Tercera	Pancitopenia	No	No

#### Resultados:

Del total de pacientes, un 42,8% habían recibido tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis, una media de 3-4 líneas de tratamiento previos, de los cuales el 100 % había recibido ruxolitinib, 14,2 % fedratinib, 42,8 % hidroxycarbamida y 42,8 % anagrelide. Al inicio del tratamiento todos los pacientes presentaban síntomas (astenia 71%, fiebre 14%, dolor abdominal 28%), el 85,7% anemia con media de hemoglobina (Hb) de 9 g/dl, (rango 7,5-11) y trombocitopenia, media del recuento de plaquetas de 150.000/uL (rango 51.000- 350.000).

Después de 3 meses de tratamiento, el 85,7% de los pacientes informaron mejoría de síntomas. En cuanto a la anemia se observó mejoría de cifras de Hb, así como de las necesidades transfusionales (gráfico 2).



#### Conclusiones:

El tratamiento con momelotinib ha demostrado una capacidad única para mejorar la Hb, reducir las necesidades transfusionales en pacientes con MF, al tiempo que mejora síntomas y controla esplenomegalia. En nuestra revisión se confirma los datos de ensayos clínicos y el papel futuro del momelotinib en el panorama terapéutico en evolución de la MF.

#### Bibliografía:

- Tremblay D, Mesa R. Momelotinib for the treatment of myelofibrosis with anemia. *Future Oncol.* 2022 Jun;18(20):2559-2571. doi: 10.2217/fon-2022-0276. Epub 2022 May 23. PMID: 35603634.
- Dadhah PA, Momelotinib in myelofibrosis and beyond: a comprehensive review of therapeutic insights in hematologic malignancies. *Discov Oncol.* 2024 Aug 27;15(1):370. doi: 10.1007/s12672-024-01252-1. PMID: 39190097; PMCID: PMC11349961.

## Póster 08

# ANÁLISIS DEL PERFIL GENÉTICO EN PACIENTES CON HIPERFERRITINEMIA COMO FACTOR PREDICTOR DE SOBRECARGA FÉRRICA HEPÁTICA, ESTUDIO DE OTROS POSIBLES FACTORES Y DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO.

Autores: Iván Andreu Vilarroig, Nuria Claros Barrachina, María Mas Esteve, Katuska Buelvas De la Ossa, Laura Belenguer de la Asunción, Clara Espinosa Amandis, Dolores Beltrán Archilés, Anna Ferrer Rodrigo, Víctor Blasco Ibáñez, Carolina Cañigral Ortiz, Manuel Fernández-Delgado Momparler, Diana M Trejos Carvajal, Carmen Freiria Alberte, Mónica L. Torres Macías, Adriana Gascón Buj, Ana Facal Malvar, Luis Serrano Picazo, Raimundo García Boyero. Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Universitario de Castellón.



### INTRODUCCIÓN

La hiperferritinemia es un hallazgo frecuente en la práctica clínica y puede estar asociada a diversas causas, incluyendo alteraciones genéticas predisponentes. La hemocromatosis hereditaria clásica está relacionada con la mutación C282Y en homocigosis del gen HFE, pero existen otras variantes que pueden contribuir a una acumulación patológica de hierro cuando se asocian a otros factores. La resonancia magnética (RM) hepática es una herramienta clave para evaluar la carga de hierro en el hígado y su gravedad.<sup>1</sup> Sin embargo, esta técnica podría estar sobreindicada en la actualidad, y el uso de factores predictores podría optimizar su uso.

### OBJETIVOS

El objetivo principal es estudiar la posible relación entre el tipo de mutación y el grado de sobrecarga férrica hepática evaluado por RM, en pacientes con hiperferritinemia y perfil genético de HFE distinto a C282Y en homocigosis. Además, se investiga la correlación entre dicha sobrecarga y otros parámetros como los niveles de ferritina sérica o el índice de saturación de transferrina (IST). En caso de confirmarse esta correlación, se pretende desarrollar un modelo predictivo de la sobrecarga hepática de hierro en base a estos parámetros.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo sobre pacientes visitados en consultas externas de Hematología del Hospital General Universitario de Castellón entre enero y mayo de 2023 por hiperferritinemia. Se incluyó a aquellos pacientes con mutaciones en el gen HFE distintas a la homocigosis C282Y a los que se hubiera realizado RM hepática con secuencias de sobrecarga férrica. Los datos se extrajeron de las historias clínicas de los pacientes en el programa Orion Clínico®. Las mutaciones estudiadas fueron: doble heterocigosis C282Y/H63D, heterocigosis C282Y, heterocigosis H63D y homocigosis H63D. Se clasificó el grado de sobrecarga según el método Osaatek-SEDA<sup>2</sup> en 4 categorías: "no sobrecarga", "leve o no sobrecarga", "moderada" y "alta". Se analizaron también los niveles de ferritina sérica (en ng/mL) e IST (en %) al momento de la RM.

Para el estudio estadístico se utilizó el software RStudio®, asumiendo un error alfa del 5%. Para evaluar la asociación entre el tipo de mutación y la sobrecarga hepática se utilizó el test exacto de Fisher. La correlación entre ferritinemia e IST y el grado de sobrecarga se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Se utilizó el test de Brant para comprobar el supuesto de odds proporcionales en las categorías de sobrecarga hepática. En base a ello, se desarrollaron modelos predictivos utilizando regresión logística ordinal para estimar la probabilidad de presentar cada grado de sobrecarga hepática según los niveles de ferritina sérica y el IST.

### RESULTADOS

El estudio incluyó un total de 72 pacientes. La mediana de edad fue de 63 años (22-83). De los pacientes analizados, 61 eran hombres (84.7%) y 11 mujeres (15.3%). Uno había fallecido en el momento del análisis.

La distribución de los pacientes según el tipo de mutación y el grado de sobrecarga férrica hepática se muestran en la Gráfica 1. Al analizarlos mediante el test de Fisher, el valor de p fue de 0.92, por lo no se encontró una asociación significativa.

En cuanto a los análisis de correlación, al comparar la ferritinemia y el grado de sobrecarga hepática, el coeficiente Rho de Spearman fue de 0.378341 con un valor de p de 0.00105; mientras que al comparar el IST con la sobrecarga, el coeficiente Rho fue de 0.4687747 y el valor de p de 0.00003279 (Gráficas 2 y 3). Con estos resultados se confirma una correlación positiva significativa entre el grado de sobrecarga férrica hepática tanto con la ferritinemia como con el IST.

A continuación, para los modelos predictivos del grado de sobrecarga basados en la ferritinemia y el IST, se realizó el test de Brant para ambos, con p-valor de 0.46 y 0.36 respectivamente, confirmando la proporcionalidad de odds. Por ello, el modelo predictivo empleado en ambos casos fue la regresión logística ordinal. Los resultados de ambos modelos se muestran en las Tablas 1 y 2.

El modelo basado en ferritinemia estimó que por cada 1ng/mL de ferritina sérica aumenta en un 0.43% la probabilidad de que el paciente presente un grado superior de sobrecarga férrica hepática medida por RM. Asimismo, el modelo basado en IST predijo que por cada 1% de IST aumenta en un 6.96% dicha probabilidad.

Gráfica 1: Gráfico de barras agrupadas que muestra la distribución de sobrecarga hepática según el tipo de mutación

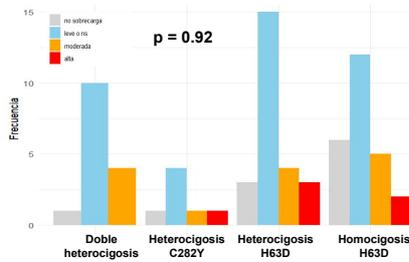


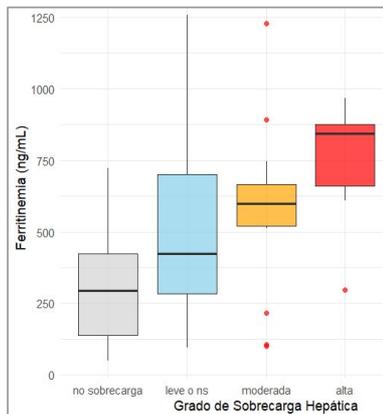
Tabla 1: Resultados del modelo de regresión ordinal basado en ferritinemia

Test de Brant	t-valor	OR	IC 95%	Error estándar
p = 0.46	2.932	1.0043	1 - 1.01	0.001478

Tabla 2: Resultados del modelo de regresión ordinal basado en IST

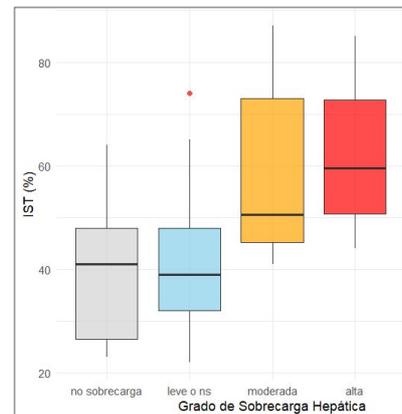
Test de Brant	t-valor	OR	IC 95%	Error estándar
p = 0.36	2.89	1.069617	1.02 - 1.13	0.027

Gráfica 2: Gráfico de cajas que muestra la distribución de sobrecarga hepática según los niveles de ferritina sérica



Rho de Spearman = 0.378341  
p = 0.00105

Gráfica 3: Gráfico de cajas que muestra la distribución de sobrecarga hepática según el IST



Rho de Spearman = 0.4687747  
p = 0.00003279

### CONCLUSIONES

- En este estudio no se observó una asociación significativa entre el tipo de mutación genética diferente a C282Y en homocigosis y el grado de sobrecarga férrica hepática. Este resultado refuerza las conclusiones de estudios previos.
- Se encontraron correlaciones positivas y significativas tanto entre los niveles de ferritina sérica como entre IST y el grado de sobrecarga férrica hepática, lo que sugiere que ambos parámetros están relacionados de manera directa con la severidad de la sobrecarga.
- Los modelos predictivos desarrollados mostraron que la ferritina sérica y el IST pueden utilizarse para estimar la probabilidad de que un paciente presente una categoría superior de sobrecarga férrica hepática evaluada por RM.
- Con estos resultados se podría seleccionar a pacientes que no precisan RM hepática en el seguimiento. Sin embargo, pueden existir factores de confusión no estudiados que, de tenerse en cuenta en el modelo, junto con un mayor tamaño muestral, ofrecerían mejores predicciones.

### BIBLIOGRAFÍA

- Sandnes, M., Ulvik, R. J., Vorland, M., & Reikvam, H. (2021). Hyperferritinemia-A Clinical Overview. *Journal of clinical medicine*, 10(9), 2008.
- Alustiza JM. MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology* 2004;230(2):479-84.

## Póster 09

### LAL EARLY PRE –T E EN TRATAMIENTO CON AZACITIDINA – VENETOCLAX TRAS PRIMERA RECAÍDA



González Gutiérrez, Laura 1; Panero Ruiz, Miriam 1; Ortiz-Salvador Pedro 1; Pérez Serrano, Sergio 1; Sanmartín Sánchez, Cristina 1; Juan Marco, M<sup>a</sup> Luz 1; Tolosa Muñoz, Alejandra 1; Ribas García, Paz 1; Fernández Llavador, M<sup>a</sup> José 1; Fernández Zarzoso, Miguel 1; Donato Martín, Eva 1; García Féría, Ana 1; Cejalvo Andújar, M<sup>a</sup> José 1; Meseguer Martínez, Elena 1; Marriaga Ospino, Luz 1; Soler Martínez, Cristina 1; Sayas Lloris, M<sup>a</sup> José 1. Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia

#### INTRODUCCIÓN:

La leucemia aguda linfoblástica early pre-T, es una enfermedad hematológica heterogénea caracterizada por una proliferación de células linfoides inmaduras en la médula ósea, en la sangre periférica y en otros órganos. El pronóstico en esta entidad ha mejorado debido al conocimiento de la genética molecular y la fisiopatología de la enfermedad, el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y el uso del alo-TPH. A pesar de los avances mencionados, la recaída en la LLA-T y en la LLA early pre-T, sigue siendo un reto. Tras la recaída y una segunda línea de reinducción, la remisión completa de la enfermedad se alcanza en tan solo en el 18% de los pacientes.

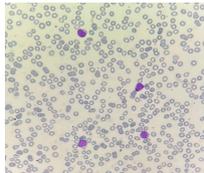
#### DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO AL INICIO DE LA ENFERMEDAD:

Varón sin antecedentes médicos de interés, diagnosticado en Julio de 2019 a los 47 años de una leucemia aguda linfoblástica a raíz de cuadro de deterioro del estado general de 3 semanas de evolución. En control analítico se objetiva bicitopenia (Hb 8.4 g/dl, 100 neutrófilos), tras lo que se realiza frotis de sangre periférica observándose un 66% blastos de mediano tamaño, con escaso citoplasma, alguno con granulación y núcleo de cromatina laxa con evidencia de nucleolos.

Tras realizar estudio de médula ósea, se diagnostica de LLA early pre-T. En el estudio inicial se describe un aspirado de médula ósea sin grumo en el que la celularidad está disminuida. Aparecen células blásticas que desplazan las tres series hematopoyéticas, con blastos de pequeño-mediano tamaño, núcleos con presencia de varios nucleolos, citoplasma escaso y de aspecto hialino. Algunos blastos presentan discreta hendidura nuclear. En el inmunofenotipo se describe una población inmadura T patológica que expresa CD33, CD13 y CD 117.

Se inicia tratamiento QT de inducción según esquema FLAG-IDA + TIT profiláctica, con buena tolerancia. Tras inducción presentó RC con EMR positiva 0.07%. Reingresa de nuevo de forma programada para consolidación con MTX a altas dosis, en espera de búsqueda de DNE ante ausencia de donante emparentado histocompatible. Finalmente se realiza el 18/12/2019 en Hospital La Fe alo-TPH de DNE obteniendo el paciente una remisión completa con enfermedad mínima residual negativa.

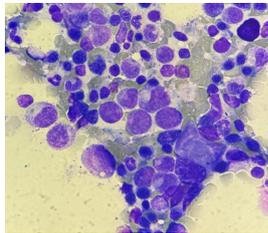
#### DIAGNÓSTICO TRAS PRIMERA RECAÍDA:



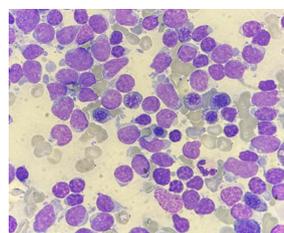
Frotis de sp julio 2019

Seguimiento en CCEE durante 5 años en Hospital La Fe, presentando buena evolución. No EICH crónico ni agudo. Desde entonces en RC con EMR negativa siendo el último estudio de médula ósea realizado en mayo de 2021. Durante el seguimiento, en un control analítico en mayo de 2024 se objetiva neutropenia leve, posteriormente en septiembre de ese año persistencia de neutropenia leve junto con astenia, objetivándose recaída en sangre periférica de su LAL early pre-T. En la morfología de sangre periférica se objetiva casi un 28% de blastos, que según el inmunofenotipo resulta compatible con recaída de su enfermedad. Se describe una "población linfóide T inmadura CD3Cy+ /CD34+ / CD7++ que constituye el 27.6% de la celularidad nucleada total. Esta población tiene un fenotipo similar a la población leucémica descrita al diagnóstico"

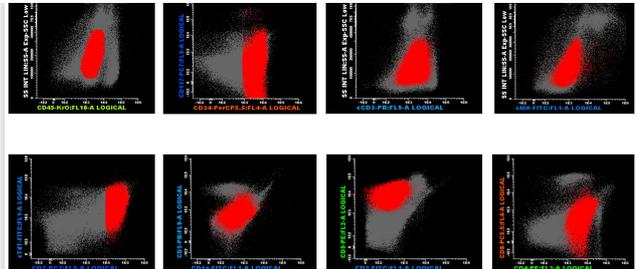
Es derivado de nuevo a nuestro centro donde se confirma recaída de su LLA en octubre de 2024. En el aspirado de médula ósea se observa presencia de abundante grumo hiper celular, disminución de la representación de las series hematopoyéticas debido a infiltración por parte de un 73% de blastos con alta relación núcleo-citoplasma con presencia de nucleolos visibles.



Aspirado de MO octubre 2024



Aspirado de MO octubre 2024



Inmunofenotipo octubre 2024

#### TRATAMIENTO TRAS PRIMERA RECAÍDA:

Tras revisión de caso y bibliografía, decidimos iniciar tratamiento de 2<sup>a</sup> línea con AZA-VENETOCLAX. Recibe azacitidina del 15 al 21 de octubre y es dado de alta con venetoclax 400mg cada 24 horas hasta el día 28 del ciclo. En estudio medular realizado el 6/11/2024 tras primer ciclo de AZA-VENETOCLAX se comprueba remisión completa con enfermedad mínima residual positiva.

El 18/11/2024 inicia el 2<sup>o</sup> ciclo de AZA-VENETOCLAX con excelente tolerancia, en médula ósea realizada tras este segundo ciclo el 26/12/2024 se mantiene la remisión completa, con EMR+. Actualmente pendiente de ingreso para nuevo aloTPH.

#### CONCLUSIONES:

En la actualidad no hay esquemas definidos tras una recaída o refractariedad en la leucemia aguda linfoblástica tipo T. Se están probando nuevas terapias que aumenten la esperanza de vida de los pacientes, así como las tasas de remisión. Según la revisión realizada por Adam et al. en 2022 (1) sobre tratamiento en LLA tipo T/R/R, la única opción terapéutica aprobada por la FDA ha sido la nelarabina en 2005 con unas tasas de remisión completa en torno al 32% en tratamiento aislado (2). Adicionalmente se están realizando ensayos prometedores con venetoclax en R/R, en asociación con nevatoclax alcanzando cifras de RC del 52%. La asociación de venetoclax con quimioterapia hiper-CVAD alcanza tasas de remisión del 60%. En cambio, terapias como el bortezomib no han supuesto cambios sustanciales en el pronóstico de la LLA-T (2).

Otras combinaciones con venetoclax con resultados prometedores para LLA tipo T son las publicadas en julio de 2021 por Want et al. (3), con resultados superponibles para la LLA early pre-T. Según dicho estudio, se alcanzó la remisión completa de 5 pacientes en recaída/refractariedad de su LLA-T tras el uso de VEN-AZA. La combinación resulta bien tolerada salvo por la toxicidad hematológica (anemia <6g/dl y neutropenia a pesar de uso de GCSF). Nuestro paciente no ha presentado toxicidad a nivel hematológico con VEN-AZA, en comparación con los pacientes con LMA que recibieron el mismo esquema.

En conclusión, la LLA early pre-T es una entidad agresiva y poco frecuente sin esquemas de tratamiento y/o protocolos bien definidos, por lo que estos pacientes no tienen una amplia variedad de opciones terapéuticas, a pesar de su mal pronóstico.

- DuVall AS, Sheade J, Anderson D, Yates SJ, Stock W. Updates in the Management of Relapsed and Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: An Urgent Plea for New Treatments Is Being Answered! JCO Oncol Pract. 2022 Jul;18(7):479-487. doi: 10.1200/JCO.21.00843. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35380890.
- Si Lim SJ, Ford JB, Hermiston ML. How I treat newly diagnosed and refractory T-cell acute lymphoblastic lymphoma in children and young adults. Blood. 2023 Jun 22;141(25):3019-3030. doi: 10.1182/blood.2022016503. PMID: 37018730.
- Wan CL, Zou JY, Qiao M, Yin J, Shen XD, Qiu QC, Liu SB, Xue SL. Venetoclax combined with azacitidine as an effective and safe salvage regimen for relapsed or refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia: a case series. Leuk Lymphoma. 2021 Dec;62(13):3300-3303. doi: 10.1080/10428194.2021.1957876. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34323656.

## Póster 10

# TRATAMIENTO DE LA PTI CON ROMIPOSTIN DURANTE EL EMBARAZO. A PRÓPOSITO DE UN CASO.



González Gutiérrez, Laura 1; Panero Ruiz, Miriam 1; Ortiz-Salvador Pedro 1; Pérez Serrano, Sergio 1; Sanmartín Sánchez, Cristina 1; Juan Marco, M<sup>a</sup> Luz 1; Tolosa Muñoz, Alejandra 1; Ribas García, Paz 1; Fernández Llavador, M<sup>a</sup> José 1; Fernández Zarzoso, Miguel 1; Donato Martín, Eva 1; García Fera, Ana1; Cejalvo Andújar, M<sup>a</sup> José 1; Meseguer Martínez, Elena 1; Marriaga Ospino, Luz 1; Soler Martínez, Cristina 1; Sayas Lloris, M<sup>a</sup> José 1 . Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia

### INTRODUCCIÓN:

La PTI se trata de una entidad con especial relevancia durante el periodo puerperal, ya que en 1 de cada 10 embarazadas se presenta una disminución de las plaquetas por debajo de 150.000, en la mayoría de los casos atribuido a trombopenia gestacional, por lo que el diagnóstico en ocasiones puede resultar más complejo. En cuanto al tratamiento, las opciones son limitadas, siendo la primera línea los corticoides a dosis bajas (<20 mg de prednisona al día) y en segunda línea las Ig IV. En caso de refractariedad a ambos tratamientos, la experiencia es limitada, siendo el romiplostin el tratamiento con más seguridad dentro de los agonistas del receptor de la trombopoyetina.

### CASO CLÍNICO:

Mujer de 30 años, sin antecedentes personales de interés, que fue derivada a consultas externas de hematología en julio de 2024, durante la semana 25 de gestación (FUR 1/2/2024). El motivo de consulta fue trombopenia de 40.000 plaquetas, confirmadas por frotis de sangre periférica. Previamente recuentos de plaquetas en límite de la normalidad.

Inicialmente tras confirmarse el diagnóstico de trombopenia, se instauran visitas cada 2-3 semanas y se solicitan pruebas complementarias (autoinmunidad, anticoagulante lúpico y ecografía abdominal) todas ellas sin hallazgos relevantes, sin iniciarse tratamiento en esta ocasión.

Ante episodios autolimitados de rectorragia con recuento de 40.000 plaquetas, decide iniciarse corticoterapia en la semana 27 de gestación. Se alcanzan dosis de prednisona de 30mg/día, a pesar de lo cual desciende la cifra de plaquetas a 11.000.

Se decidió ingreso en septiembre de 2024 para administración de 3 dosis de Ig IV, con buena respuesta inicial. Es dada de alta tras finalizar el tratamiento con cifras de 35.000 plaquetas.

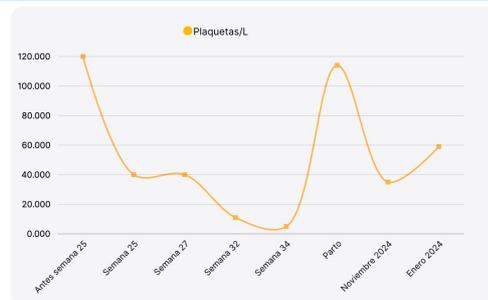
A la semana de la administración de las Ig, descenso de plaquetas a 26.000 por lo que se aumentó dosis de corticoides a 100mg/día con reducción progresiva de la dosis, momento en el cual se objetiva de nuevo descenso importante de la cifra de plaquetas, alcanzando valores <10.000 plaquetas.

Finalmente, en octubre, ya en la semana 35 de gestación, se decide ingreso para administración de romiplostin 3 mcg/kg junto con prednisona 80 mg/día. A pesar de ello, la cifra de plaquetas se mantenía < 5.000 plaquetas por lo que se decide pautar nuevo ciclo de Ig + metilprednisolona 120 mg/día IV con buena respuesta.

Se realiza el 14/10 cesárea electiva con 1 transfusión de plaquetas previa a la intervención, consiguiendo cifras en torno a 300.000 plaquetas. Posteriormente, en los días siguientes cifras en torno a 30.000 – 60.000 plaquetas.

Durante el postparto se inicia enoxaparina 4000 UI cada 24 horas durante 10 días y se mantiene terapia con romiplostin a dosis de 3mcg/kg/día, con cifras plaquetares >30.000 en todo momento, hasta última visita el pasado 7/1/2025.

Periodo gestacional	Tratamiento
Antes de la semana 25	Sin tratamiento
Semana 25	Sin tratamiento
Semana 27	Prednisona 30mg/día
Semana 32	Ig IV
Semana 34	Romiplostin + prednisona + Ig
Parto	Romiplostin + enoxaparina 4000 UI
Post-parto	Romiplostin



### CONCLUSIONES:

La trombopenia es una entidad frecuente en la mujer embarazada y el diagnóstico de la PTI es de exclusión. No se debe iniciar tratamiento con recuentos plaquetares >20.000 plaquetas y sin clínica hemorrágica. En caso de requerirse tratamiento se iniciará con la dosis más baja posible de corticoides y en su defecto se recurrirá a las Ig IV. Si a pesar de ambos tratamientos los recuentos plaquetares no aumentan, deberá valorarse el inicio de tratamiento con agonistas de los receptores de trombopoyetina, la indicación de estos fármacos debe hacerse con precaución y preferiblemente a partir de la semana 20 de gestación.

Según las guías españolas de PTI, el fármaco dentro de los agonistas de la trombopoyetina, con mayor seguridad durante el embarazo es el romiplostin, siendo la información limitada para el uso de eltrombopag y nula para el uso de avatrombopag. En un ensayo realizado con 186 (1) pacientes embarazadas con PTI que recibieron algún agonista de la trombopoyetina (romiplostin o eltrombopag), no se describieron problemas ni en la madre, ni en el feto ni en el recién nacido. Adicionalmente, romiplostin no está contraindicado durante la lactancia. Este es el caso de la paciente de nuestro centro que recibió una dosis previa al parto y mantenido la dosis de romiplostin durante la lactancia con buena tolerancia para ella y para el recién nacido. Otros fármacos usados en el tratamiento de la PTI como el rituximab deben seleccionarse para casos muy concretos, debido al alto riesgo que conlleva su uso en pacientes embarazadas.

Por tanto, en casos de PTI grave refractaria a tratamiento de primera línea, consideramos el uso de romiplostin como el fármaco más seguro y eficaz tanto para la madre como para su hijo, en el embarazo y en la lactancia.

1. Bussel JB, Cooper N, Lawrence T, Michel M, Vander Haar E, Wang K, Wang H, Saad H. Romiplostin use in pregnant women with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2023 Jan;98(1):31-40. doi: 10.1002/ajh.26743. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36156812; PMCID: PMC10091785

## Póster 11

## OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO EN LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA: EL PAPEL DEL AVATROMBOPAG Y EL FOSTAMATINIB

Victor Blasco Ibáñez, Núria Claros Barrachina, Katusca Buelvas de la Ossa, Maria Mas Esteve, Clara Espinosa Arandis, Anna Ferrer Rodrigo, Lola Beltrán Archilés, Carolina Cañigral Ortiz, Manuel Fernández-Delgado Momparler, Adriana Gascón Buj, Luis Serrano Picazo, Carmen Freiria Alberte, Ana Facal Malvar, Iván Andreu Vilarroig, Laura Belenguer de la Asunción, Lisseth Torres Macías, Raimundo García Boyero.  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón.



### Introducción

La **púrpura trombocitopénica inmune (PTI)** es un trastorno hematológico autoinmune caracterizado por la presencia de un recuento bajo de plaquetas en sangre a consecuencia de una destrucción prematura de las mismas por la formación de anticuerpos antiplaquetarios, asociado a un defecto en su producción. No obstante, su patogénesis y su causa no son completamente conocidas todavía. Si bien es cierto que el tratamiento de primera línea sigue siendo la inmunosupresión con corticoides o inmunoglobulinas, en los últimos años han ido surgiendo otras líneas que se centran en aumentar el número de plaquetas mediante otros mecanismos. Entre estos últimos encontramos agonistas del receptor de la trombopoyetina como el avatrombopag e inhibidores de la tirosin-quinasa esplénica, donde se encuentra el fostamatinib.

### Objetivos

Como objetivo principal se propuso realizar una descripción de las características clínicas de los pacientes tratados con avatrombopag y fostamatinib en nuestro centro, así como su tolerancia y respuesta. Como objetivo secundario, se pretendía comparar la efectividad entre ambos tratamientos.

### Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo observacional donde se revisó la historia clínica y los datos de laboratorio (Gestlab®) de todos los pacientes con diagnóstico de PTI (primaria o secundaria) que habían recibido tratamiento con avatrombopag y/o fostamatinib en al menos una ocasión en el Hospital General Universitario de Castellón. Para la recogida de datos se utilizó el programa Excel® y para los cálculos estadísticos el Rstudio®. Se definió la respuesta como completa (>100.000/uL), parcial (50-100.000/uL) o no respuesta (<50.000/uL).

### Resultados

En total fueron incluidos 26 pacientes, 19 de los cuales habían recibido tratamiento con avatrombopag, 3 con fostamatinib y 4 con ambos fármacos. 18 eran hombres y 8 mujeres. La edad mediana fue de 58,5 años (Rango intercuartílico (RIC) 43,5). La edad media al diagnóstico fue de 44,2 años (desviación típica (DT) 26,9). La mediana de plaquetas al diagnóstico fue de 34.500/uL (DT 38.000/uL). Los pacientes habían llevado una mediana de 4,6 líneas totales (RIC 3).

En cuanto al **avatrombopag**, los pacientes habían llevado una mediana de 3 líneas previas (RIC 2) y la mediana de plaquetas antes de comenzar fue de 32.000/uL (RIC 58.500/uL). 17 de los 23 pacientes llevó adyuvancia con otra línea al inicio del tratamiento. 2 de los 23 tuvo algún efecto adverso (cefalea y reacción cutánea). La mediana de plaquetas a las dos, cuatro y seis semanas de tratamiento y al final del estudio o fin de tratamiento fue de 132.000/uL (RIC 193.000/uL), 93.000/uL (RIC 174.500/uL), 89.000/uL (RIC 190.000/uL) y 137.000/uL (RIC 126.500/uL) respectivamente. A las 6 semanas, 8 pacientes presentaban respuesta completa, 6 parcial y 5 no respuesta.

En cuanto al **fostamatinib**, los pacientes habían llevado una media de 4 líneas (DT 2,7) previas al inicio del tratamiento y la mediana de plaquetas previo al inicio fue de 17.000/uL (RIC 32.500/uL). 5 de los 7 pacientes llevó adyuvante al inicio. La mediana de plaquetas a las 2, 4, 6 semanas y al final del estudio o fin de tratamiento fue de 13.500/uL (RIC 34.500/uL), 13.000/uL (RIC 30.300/uL), 24.000/uL (RIC 97.000/uL) y 92.500/uL (RIC 59.000/uL) respectivamente. 3 de los 7 pacientes reportaron efectos adversos (una neutropenia y dos reacciones gastrointestinales). A las 6 semanas, 2 pacientes presentaban respuesta completa y 3 no respuesta.

No hubo diferencias significativas en cuanto a la mediana de plaquetas antes del tratamiento ni a las 2, 4 o 6 semanas ( $p > 0,05$ , U de Mann-Whitney). Aunque, si vemos la **imagen 1**, sí que existen diferencias clínicas relevantes en cuanto a la respuesta a las 2 y 4 semanas, lo que refleja una respuesta más rápida en el caso de avatrombopag. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto al tipo de respuesta ( $p > 0,05$ , test exacto de Fisher). Sí que hubo diferencias significativas en cuanto a los efectos adversos, siendo estos más frecuentes con el fostamatinib ( $p = 0,03$ , Chi-cuadrado).

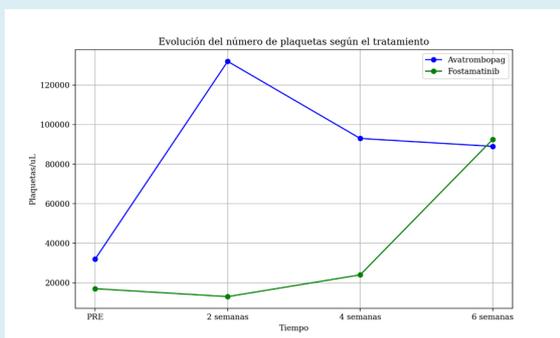


Imagen 1. Gráfico de evolución del número de plaquetas a lo largo del tiempo según el tratamiento

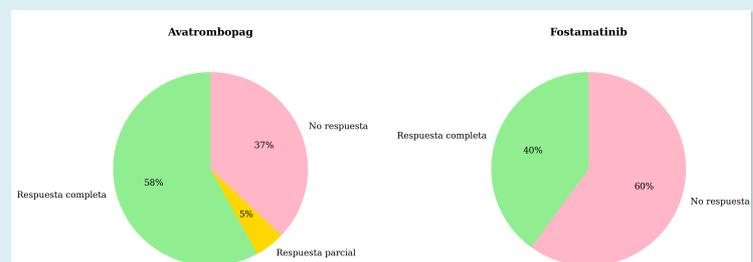


Imagen 2 y 3. Gráfico de porcentaje de respuesta a los distintos tratamientos a las 6 semanas

### Conclusiones

En nuestra muestra no hay diferencias estadísticamente significativas en el tipo de respuesta a las 6 semanas ni en la cifra de plaquetas en los momentos del tiempo estudiados, aunque sí que se aprecia una respuesta clínicamente relevante a las 2 y 4 semanas, probable reflejo de una mayor velocidad de respuesta en el caso del avatrombopag. Esta discrepancia clínico-estadística podría deberse al pequeño tamaño de la población a estudio. Por otro lado, sí que se encuentran diferencias en cuanto a la tolerancia entre ambos fármacos, siendo menos frecuentes los efectos adversos con el avatrombopag. No obstante, son necesarios estudios de mayor calidad metodológica y tamaño muestral para poder llegar a conclusiones firmes.

# Póster 12



## TROMBOSIS DE SENOS VENOSOS CEREBRALES: CLÍNICA, ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y EVOLUCIÓN DE UNA SERIE DE CASOS

Eva Lora Pérez, Micaela Córcoles Molina, Francisco Arellano Bruno, Montiel Marco Soriano, Ernesto M. Talegón, Lara Eritzpokhoff, Aida Carril, Ana Belén Gálvez, Brais Lamas, Clara Sopena, Ana Bataller, Marina Suárez, Soledad Delgado, Santiago Bonanad Boix  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe

### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC) es una enfermedad cerebrovascular poco frecuente (incidencia en España 1-1,3 casos/100.000 hab./año) pero potencialmente grave, caracterizada por la obstrucción de los senos venosos cerebrales, lo que puede llevar a hipertensión intracraneal (HTIC), infartos venosos y hemorragias. Su presentación clínica es heterogénea, con síntomas que incluyen cefalea, crisis epilépticas y déficits neurológicos focales, lo que puede dificultar su diagnóstico temprano. Se han identificado diversos factores implicados en su etiología, como infecciones, uso de anticonceptivos orales y estados protrombóticos, entre otros. A pesar de los avances en neuroimagen y tratamiento anticoagulante, la evolución y el pronóstico varían según la etiología y el manejo terapéutico.

En este estudio observacional retrospectivo se analiza una serie de casos de pacientes con TSVC, con el objetivo de describir sus características clínicas, identificar posibles factores predisponentes, estrategias terapéuticas y su impacto en la evolución y pronóstico

### METODOLOGÍA

Se trata de un estudio observacional retrospectivo anonimizado, en el que no se necesita autorización por parte de comité de ética ni solicitud de consentimiento informado. Los datos se obtuvieron de distintas fuentes de información: a) base de datos del Servicio de Hemostasia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (HUyP La Fe) y b) Historia clínica electrónica del HUyP La Fe. Se han recogido datos demográficos, clínicos, etiológicos y terapéuticos, así como de evolución clínica de pacientes que han sufrido algún episodio de trombosis de senos venosos cerebrales los últimos 10 años (desde el 2013 al 2024). Posteriormente se realizó un análisis descriptivo de los datos recogidos sobre los 54 pacientes incluidos en esta cohorte.

### RESULTADOS

Las principales características demográficas y clínicas se recogen en las tablas 1, 2 y 3, expresadas como frecuencias absolutas (%).

Sexo		
Masculino	20	(31,5%)
Femenino	37	(68,5%)
Edad		
Global < 50 años	33	(57,9%)
Neonatos y niños	10	(17,54%)
Adolescentes	3	(5,26%)
Adultos jóvenes (20-50a)	20	(35,0%)
Adultos mayores (>50a)	24	(42,10%)

Tabla 1. Datos demográficos

Cefalea	22 (38,59%)
Focalidad neurológica	10 (17,51%)
Crisis convulsiva	9 (15,70%)
Alteración del nivel de conciencia	3 (5,2%)
Dolor mastoideo	2 (3,5%)
Otalgia	1 (1,75%)
Aumento del perímetro cefálico	1 (1,75%)
Asintomáticos	5 (8,77%)
No se pudo analizar	4 (7,0%)

Tabla 2. Clínica al diagnóstico

Sin evento causal asociado	19 (33,33%)
Con evento causal asociado	38 (66,66%)
Infección	12 (21,0%)
Anticonceptivos orales	5 (8,51%)
TCE	4 (7,0%)
Tumor SNC	3 (5,25%)
Vacunación previa	3 (5,25%)
Postcirugía SNC	3 (5,25%)
Deshidratación	2 (3,5%)
MAV cerebral	1 (1,75%)
Puerperio	1 (1,75%)
Trombocitemia esencial	1 (1,75%)
Síndrome nefrótico	1 (1,75%)
Neoplasia de órgano sólido	1 (1,75%)

Tabla 3. Tipo de evento causal precipitante

Se realizó estudio de trombofilia en 30 pacientes de la cohorte, siendo positivo para alguna trombofilia en 15 de ellos (50%). En el gráfico 1 se registran las trombofilias que se detectaron en estos pacientes y su frecuencia de aparición.

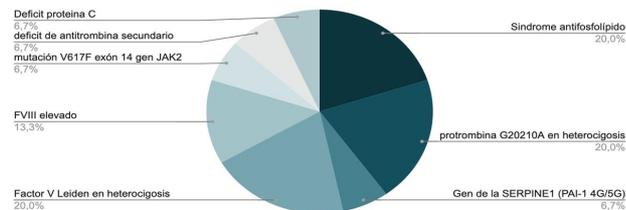


Gráfico 1. Trombofilias detectadas en la cohorte.

Al diagnóstico el 100% de los pacientes se anticoaguló con enoxaparina. A largo plazo, el 93% de los pacientes de nuestra cohorte recibieron anticoagulación. En el gráfico 3 se recoge el tipo de tratamiento.

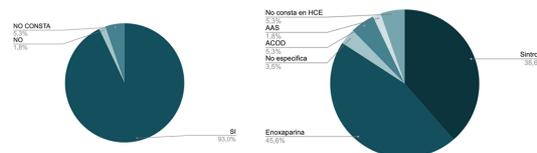


Gráfico 2. Tratamiento anticoagulante

Gráfico 3. Tipo de tratamiento

La evolución fue favorable en el 94,7% de los casos (53 pacientes), incluso en algunos casos en los que se registró un evento adverso. Los datos de evolución se recogen en la tabla 4.

Hemorragia intraparenquimatosa	9 (47,36%)
Infarto venoso	5 (26,31)
HSA	4 (21%)
Epilepsia residual	1 (5,26%)
Isquemia talámica	1 (5,26%)
Hemiparesia residual	1 (5,26%)
Hipertensión intracraneal	1 (5,26%)
Hemorragia intraventricular	1 (5,26%)
Parálisis VI PC bilateral	1 (5,26%)

Tabla 4. Tipo de evento adverso



Gráfico 4. Presencia de evento adverso en la evolución

Favorable	53 (93,0%)
Desfavorable	4 (7,0%)
Evolución en pacientes con evento adverso (n = 19)	
Favorable	16 (84,21%)
Desfavorable	3 (15,78%)
Evolución en pacientes con trombofilia (n = 15)	
Favorable	15 (100%)
Desfavorable	0 (0%)
Eventos adversos en pacientes con trombofilia (n = 15)	
Favorable	5 (33,33%)
Desfavorable	10 (66,67%)

Tabla 5. Evolución

### CONCLUSIONES

1. La TSVC se presentó con mayor incidencia en mujeres y jóvenes.
1. La cefalea fue el síntoma más común, seguido de otras manifestaciones neurológicas (déficits neurológicos focales y crisis convulsivas).
1. La mitad de los pacientes en los que se realizó el estudio, mostró trombofilia.
4. De forma aislada las formas idiopáticas son más frecuentes, pero de forma global la mayoría presentó evento causal claro, siendo las infecciones el más frecuente.
5. La mayoría de los pacientes presentaron buena evolución, siendo la mortalidad de esta cohorte baja.

## Póster 13

# Enfermedad de Von Willebrand adquirida: a propósito de un caso

Pedro José Mirete Martínez, Claudia Gómez Hernández, Soraya Palao Ramos, Rocío Chova Miñana, Juan Ramón de Moya Romero, Remedios Torres Bosch, Carlos Gómez Rodríguez, María Benito Serrano, Irene Pastor Galán, Daniela Morello González, Edelmira Martí Sáez. *Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia.*

### CASO CLÍNICO

Varón de 80 años derivado a CCEE de Hemostasia por historia reciente de diátesis hemorrágica. Como antecedentes destaca una policitemia vera (PV) diagnosticada en 2013 con mutación V617F del JAK2 en tratamiento con aspirina y flebotomías (sin tratamiento citorreductor) y una tromboflebitis superficial en pierna derecha que se trató con Enoxaparina.

Intervenido previamente de apendicitis, vesícula biliar y una hernia inguinal sin complicaciones ni eventos hemorrágicos.

En febrero de 2024, tras traumatismo en pierna derecha, aparece hematoma en vasto intermedio con aumento progresivo del mismo (IMAGEN 1) que finalmente requiere drenaje y apertura de fascia urgente ante sospecha de síndrome compartimental agudo.

Tras el alta presentó otras complicaciones hemorrágicas: mordedura lingual que se controló en Urgencias con antifibrinolítico y un hematoma en brazo izquierdo tras sobreesfuerzo que requirió tratamiento con factor.

En primer control analítico en nuestro centro: Hb 13,2 g/dL, 162.000 plaquetas y una hemostasia en rango con un PFA-100 alargado. Frotis sin hallazgos significativos. Ante la sospecha de Enfermedad de Von Willebrand (EVW) adquirida, se suspende AAS y se inicia Hydreia en junio de 2024. Además, se solicita batería de estudio básico de Factor de Von Willebrand (FVW): FVW: Ag: 339,00 UI/dL; FVW:Rco: 19,60 UI/dL; FVW:Rco/ FVW:Ag < 0,7.

También se realiza un estudio de multímeros donde se observa ausencia de multímeros de alto y muy alto peso molecular (MAPM) (IMAGEN 2). Confirmándose el diagnóstico de EVW adquirida.

A pesar de terapia citorreductora presentaba sangrados menores que se controlaban con antifibrinolítico en domicilio y se repitió el estudio de multímeros en octubre donde se observaba todavía ausencia de MAPM.

En diciembre de 2024, el paciente ingresa por rotura de bazo espontánea observándose en la anatomía patológica una sustitución de la totalidad del parénquima esplénico por material amorfo y eosinófilo (IMAGEN 3), que muestra positividad para rojo Congo y el estudio de inmunohistoquímica revela positividad para Lambda, Amiloide A y Kappa negativos.

Por electroforesis no se cuantifica componente monoclonal aunque hay un aumento de cadenas ligera lambda libres en suero con cociente alterado de 9,45 a expensas de lambda. Por inmunofijación en orina se detecta un componente monoclonal de cadenas ligeras lambda sin poder calcular la concentración del mismo.

A nivel analítico el paciente destaca una función renal en rango, una beta-2-microglobulina aumentada (5,3 mg/L), un factor X en rango y un NTproBNP normal. Pendiente de realizar ecocardiografía.

A nivel clínico el paciente no presenta macroglosia, neuropatía periférica ni disautonomía. Por otro lado, en el estudio medular se observa un aspirado compatible con neoplasia mieloproliferativa conocida y con presencia de un 7% de células plasmáticas y por inmunofenotipo se detecta la presencia de un 1,42% de células plasmáticas clonales.

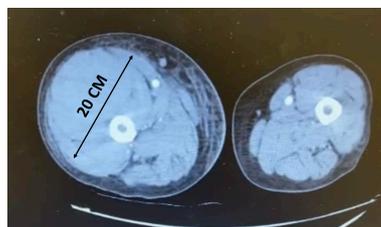


IMAGEN 1. TC EXTREMIDADES INFERIORES

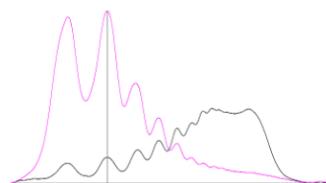


IMAGEN 2. ESTUDIO DE MULTÍMEROS

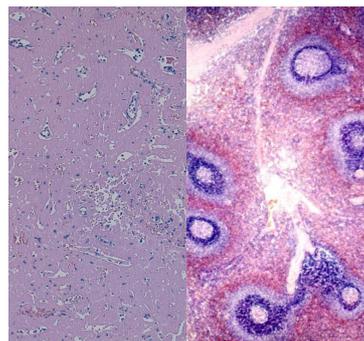


IMAGEN 3. BIOPSIA ESPLÉNICA PACIENTE (IZQUIERDA) VS NORMAL (DERECHA). TINCIÓN H-E

### DISCUSIÓN

Los trastornos mieloproliferativos presentan una situación paradójica en la medicina, ya que el exceso de plaquetas da lugar a una tendencia protrombótica y también a una tendencia hemorrágica.

La EVW adquirida es más frecuente en trombocitosis esencial que en la PV o la mielofibrosis. La fisiopatología no está clara, observándose en una serie de casos que un aumento del recuento plaquetar se asocia a una mayor escisión del FVW en el dominio A2 por el ADAMTS13 como ocurre en la estenosis aórtica y que la terapia citorreductora reduce el recuento plaquetar, previniendo dicha escisión y aumentando los MAPM<sup>1</sup>. Como factores de riesgo tenemos: número de plaquetas aumentado, diagnóstico a edad temprana y escasa respuesta al tratamiento<sup>2</sup>. Nuestro paciente no tenía factores de riesgo y los MAPM de no mejoraron a pesar de citorreductora, probablemente debido a que la etiología detrás de la EVW realmente era la amiloidosis.

En el caso de las gammopatías, la teoría que más encaja es la de los autoanticuerpos dirigido contra el FVW, los cuales pueden unirse a los epítomos funcionales del FVW y neutralizar su actividad o bien formar inmunocomplejos, acelerando el aclaramiento del FVW<sup>3</sup>.

La amiloidosis es una causa infrecuente de EVW adquirida, siendo mucho más frecuente en la GMSI, el MM o la enfermedad de Waldenström<sup>4</sup>.

En una serie de 4 casos de pacientes con EVW y amiloidosis, 2 de ellos fueron tratados con dosis elevadas de melfalán IV seguido de un autoTPH, alcanzando remisión hematológica así como normalización de la actividad del FVW, demostrando la relación entre la gammopatía y la EVW y que la terapia más efectiva es el tratamiento de la causa subyacente<sup>5</sup>.

### CONCLUSIÓN

- La EVW adquirida es un trastorno hemorrágico poco frecuente, muy heterogéneo y de etiología múltiple
- El diagnóstico requiere una alta sospecha clínica y un laboratorio experimentado
- La terapia más efectiva a largo plazo es el tratamiento de la causa subyacente

### BIBLIOGRAFÍA



# Póster 14

## TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS: INFECCIONES Y REPOSICIÓN DE INMUNOGLOBULINAS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO.



Ortiz-Salvador Pedro.<sup>1</sup>; Ribas García, Paz<sup>1</sup>; Pérez Serrano, Sergio<sup>1</sup>; Gonzalez Gutierrez, Laura<sup>1</sup>; Sanmartín Sánchez, Cristina<sup>1</sup>; Juan Marco, M<sup>a</sup> Luz<sup>1</sup>; Tolosa Muñoz, Alejandra<sup>1</sup>; Fernández Llavador, M<sup>a</sup> José<sup>1</sup>; Panero Ruiz, Miriam<sup>1</sup>; Fernández Zarzoso, Miguel<sup>1</sup>; Donato Martínez, Eva<sup>1</sup>; Marco Buades, Josefa<sup>1</sup>; García Fera, Ana<sup>1</sup>; Tejada Chaves, Christian<sup>1</sup>; Beltrán Gómez, Elena<sup>1</sup>; Soler Martínez, Cristina<sup>1</sup>; Cejalvo Andújar, M<sup>a</sup> José<sup>1</sup>; Sayas Lloris, M<sup>a</sup> José<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia

### INTRODUCCIÓN y OBJETIVOS:

El tratamiento con anticuerpos biespecíficos, como aquellos dirigidos contra BCMA, GPRC5D y CD20, es una estrategia prometedora en el manejo de mieloma múltiple y los linfomas B. Sin embargo, su impacto en la inmunidad del paciente, debido a la neutropenia e hipogammaglobulinemia, conlleva una alta incidencia de infecciones, que sigue siendo a día de hoy un reto de gran interés clínico.

El objetivo de este estudio es describir la frecuencia y gravedad de las infecciones en pacientes tratados con anticuerpos biespecíficos en nuestro centro, así como analizar la necesidad y el impacto de la reposición con inmunoglobulinas IV en este grupo de pacientes.

### MATERIAL y MÉTODOS:

Estudio retrospectivo en pacientes tratados con anticuerpos biespecíficos anti-BCMA, anti-GPRC5D y anti-CD20 en nuestro centro, con seguimiento clínico superior a un mes. Se incluyeron pacientes mayores de edad con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma, que recibieron al menos una dosis de anticuerpo biespecífico durante el periodo de estudio. Se consideró periodo de seguimiento el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta muerte o cambio de línea terapéutica.

Para cada paciente, se revisó su historia clínica y se recopiló información sobre: edad, sexo, enfermedad de base, líneas de tratamiento previas, y periodos de tratamiento con el anticuerpo biespecífico. Adicionalmente, se registró la presencia y grado de eventos adversos relacionados con los anticuerpos, tales como síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunes (ICANS). También se documentó la administración de tocilizumab, los niveles de inmunoglobulina G previos y durante el tratamiento, así como los periodos de tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas. Se registraron los periodos de infección, clasificados por tipo, localización, gravedad (CTC AE) y los retrasos en la administración de tratamiento ocasionados por infecciones. Se calculó la tasa de infecciones ajustada al tiempo de exposición, considerando las infecciones por semana durante los periodos con y sin tratamiento con inmunoglobulinas. (Python).

### RESULTADOS y DISCUSIÓN:

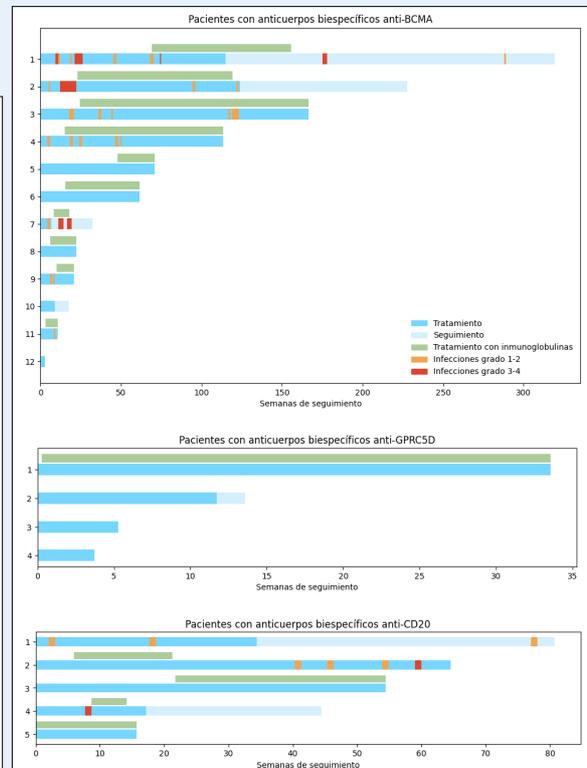
Se incluyó a un total de 21 pacientes, de los cuales 12 fueron tratados con anti-BCMA, 4 con anti-GPRC5D y 5 con anti-CD20. La tabla 1 presenta las características demográficas y clínicas de los pacientes, incluyendo sexo, edad, grado de CRS, líneas previas de tratamiento y las infecciones ocurridas durante el tratamiento. El 66,7% de los pacientes fueron tratados con IgIV durante su seguimiento.

La media de infecciones fue de 1,8 por paciente, las más prevalentes fueron las de vías respiratorias altas, representando un 55,3% de los episodios. La mayoría de las infecciones fueron de grado 1-2 (73,7%), y no se reportaron fallecimientos relacionados con infecciones. Las infecciones fueron más frecuentes en el grupo tratado con anti-BCMA y no se reportaron infecciones en el grupo tratado con anti-GPRC5D si bien se trata del grupo de pacientes con menor seguimiento. Debido a estas infecciones hasta en un 23,8% de los pacientes se hubo de retrasar la administración de alguna dosis del anticuerpo.

La tasa de infección fue de 0.015 infecciones por semana con inmunoglobulinas, mientras que sin inmunoglobulinas fue de 0.02 infecciones por semana. El gráfico 1 muestra la línea temporal de tratamiento, infecciones y reposición de IgIV por paciente. La ausencia de protocolos que definan qué pacientes deben recibir IgIV impide un análisis estadístico concluyente.

	Anti-BCMA (12)	Anti-GPRC5D (4)	Anti-CD20 (5)	Total (21)	
Sexo	Hombres % (n)	50 (6)	50 (2)	60 (3)	52,4 (11)
	Mujeres % (n)	50 (6)	50 (2)	40 (2)	47,6 (10)
Edad (media, rango)	66,5 (53-80)	68 (57-80)	71,2 (52-78)	67,9 (52-80)	
Líneas previas (mediana, rango)	2,5 (0-6)	4 (4-6)	2 (0-3)	3 (0-6)	
CRS % (n)	50 (6)	25 (1)	60 (3)	47,6 (10)	
Grado 1 % (n)	50 (3)	0 (0)	66,7 (2)	50 (5)	
Grado 2 % (n)	50 (3)	100 (1)	33,3 (1)	50 (5)	
ICANS % (n)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Tocilizumab % (n)	25 (3)	25 (1)	20 (1)	23,8 (5)	
Neutropenia % (n)	58,3 (7)	50 (2)	40 (2)	52,4 (11)	
Infecciones (media/pac, rango)	2,4 (0-9)	0 (0)	1,8 (0-4)	1,8 (0-9)	
Grados 1-2 % (n)	75,6 (22)	0 (0)	66,7 (6)	73,7 (28)	
Grados 3-4 % (n)	24,4 (7)	0 (0)	33,3 (3)	26,3 (10)	
Grado 5 % (n)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Vías respiratorias altas % (n)	55,2 (16)	0 (0)	55,6 (5)	55,3 (21)	
Vías respiratorias bajas % (n)	13,8 (4)	0 (0)	22,2 (2)	15,8 (6)	
Genito-urinarias % (n)	17,2 (5)	0 (0)	0 (0)	13,2 (5)	
Gastrointestinales % (n)	6,9 (2)	0 (0)	11,1 (1)	7,9 (3)	
Piel y tejidos blandos % (n)	6,9 (2)	0 (0)	11,1 (1)	7,9 (3)	
Total % (n)	100 (29)	0 (0)	100 (9)	100 (38)	
Retrasos administración %	33,3 (4)	0 (0)	20 (1)	23,8 (5)	
IgIV % (n)	83,3 (10)	25 (1)	80 (3)	66,7 (14)	

TABLA 1: Características de los pacientes incluidos en el estudio.



GRÁFICA 1: Representación de la línea temporal de los pacientes incluidos en el estudio.

### CONCLUSIONES:

En nuestro centro, las infecciones fueron frecuentes durante el seguimiento de los pacientes, destacando las infecciones de vías respiratorias, aunque la mayoría fueron de carácter leve. En un cuarto de los pacientes las infecciones llevaron a retrasos en la administración de las dosis de tratamiento. Además, más de la mitad de los pacientes requirieron reposición de inmunoglobulinas como parte de su manejo. Es necesario establecer criterios estandarizados para poder evaluar su impacto de manera objetiva.

## Póster 15

### Hemofilia adquirida. A propósito de un caso clínico.



Paula Sánchez Tuya, MA. Cámara Rodenas, M. Monzón Torres, S. Ortiz-Zuluaga, AV. Mena-Durán, B. Sorribes Albors, MD. Horcajada Domenech, F. Hernández Muñoz, MJ. Marco Buades

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España

#### INTRODUCCIÓN

La hemofilia adquirida A (AHA) se caracteriza por el desarrollo de autoanticuerpos neutralizantes, denominados inhibidores, contra el factor VIII (FVIII). AHA es un trastorno poco común (incidencia de 1,5 casos/1.000.000 habitantes/año) que afecta tanto a hombres como a mujeres. Aproximadamente la mitad de los pacientes con AHA presentan trastornos concomitantes, generalmente enfermedades autoinmunes u otras patologías malignas.

#### CASO CLÍNICO

**Enfermedad actual:** Varón de 78 años sin antecedentes de diátesis hemorrágica personal o familiar, que acude a urgencias remitido desde atención primaria por hemoglobina (Hb) de 6 g/dL en analítica realizada en contexto de hematomas extensos en miembros superiores e inferiores así como a nivel sacro. Valores previos de Hb 13.5 g/dL. El paciente refiere a lo largo del último mes aparición de hematomas espontáneos de distinta localización sin traumatismo asociado. Describe heces más oscuras los días previos. No refiere otra clínica hemorrágica por aparatos o sistemas.

**Exploración física:** A su llegada a urgencias el paciente permanece hemodinámicamente estable, con regular estado general y marcada palidez cutáneo-mucosa. Destacan hematomas dispersos en ambos miembros superiores, miembro inferior izquierdo y zona sacra. Miembro inferior derecho sin alteraciones. No hemorragias conjuntivales en ni mucosas.

**Exploraciones complementarias en urgencias:**

- Hemograma: Hb 5.8 g/dL, VCM 102.4 fL, Leucocitos 11.100/mm<sup>3</sup>, Neutrófilos 9.000 /mm<sup>3</sup> y Plaquetas 727.000/mm<sup>3</sup>
- Hemostasia: Tiempo de Protrombina 11.2 seg., Índice de Quick 100 % y TTPA 90.5 seg. (ratio 2.92), test de mezclas: corrección parcial de TTPA 52 seg. y ratio 1.68.

Se ingresa al paciente a cargo de Hematología para estudio del alargamiento del TTPA y clínica de diátesis hemorrágica.

**Exploraciones complementarias durante el ingreso:**

- Repetición del test de mezclas en laboratorio de hemostasia especial: TTPA de 68 seg. (ratio 2.3), TTPA control: 29.4 seg., Test de mezcla inmediato: 38,4 seg. (ICA 14.1), Test de mezcla tras incubación a 37°C durante 2 horas: 43.4 seg. (ICA 22), Anticoagulante lúpico negativo y Factor VIII 3%.
- Estudio de inhibidores anti Factor VIII (realizado en hospital de referencia: H. La Fe): 34.5 U/ml Bethesda.
- TAC toracoabdominopélvico: lesión nodular heterogénea en riñón derecho sugestiva de hematoma renal (65 x 77 mm) y hematoma en músculo psoas ilíaco izquierdo (37 x 68 mm).

**Juicio diagnóstico:** Hemofilia A adquirida con inhibidor específico frente al Factor VIII.

**Evolución clínica y situación actual:** se inicia tratamiento con complejo coagulante antiinhibidor (FEIBA 75 UI/kg/12h) e inmunosupresor con ciclofosfamida (2 mg/kg) y metilprednisolona (1mg/kg).

Tras 6 semanas de tratamiento, que se escala con administración de 4 dosis de Rituximab, se objetiva ausencia de eventos hemorrágicos durante más de tres semanas por lo que se suspende la administración de FEIBA. Ha continuado con tratamiento inmunosupresor con esteroides y ciclofosfamida con buena tolerancia. Se descartó patología subyacente.

#### CONCLUSIÓN

La AHA se debe sospechar en pacientes con clínica de diátesis hemorrágica, sin coagulopatía previa y con un alargamiento inexplicable del TTPa con TP normal. Para la confirmación diagnóstica es imprescindible realizar un test de mezclas y descartar la presencia de anticoagulante lúpico, se dosificarán factores de la coagulación y se titularán niveles de inhibidor.

El tratamiento de la AHA consiste por una parte en tratar la hemorragia y, por otra, eliminar el inhibidor. Es necesario descartar patología subyacente.

#### Bibliografía y leyendas

- Tiede, A., Collins, P., Knoebl, P., Teitel, J., Kessler, C., Shima, M., Di Minno, G., d'Oiron, R., Salaj, P., Jiménez-Yuste, V., Huth-Kühne, A., & Giangrande, P. (2020). International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*, 105(7), 1791–1801. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.230771>
- Milanesio, M., Tabares, A. H., Caeiro, G. A., Olmedo, J., & Montivero, A. R. (2022). Hemofilia adquirida [Acquired hemophilia]. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Cordoba, Argentina)*, 79(1), 57–60. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n1.34045>

CONTACTO:  sanchez\_pautuy@gva.es

AGRADECIMIENTOS: (G-S, R): ACIF/2021/169, CIBEPF/2022/35



# Póster 16

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES LMA NPM1 EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Clara Espinosa Arandis; Ana Facal Malvar; Carmen Freiria Alberte; Adriana Gascón Buj; Luis Serrano Picazo; Anna Ferrer Rodrigo; Lola Beltrán Archilés; Víctor Blasco Ibañez; Laura Belenguer de la Asunción; Iván Andreu Vilarroig; Lisseth Torres Macías; Katusca Buelvas de la Ossa; Núria Claros Barrachina; María Mas Esteve; Carolina Cañigal Ortiz; Manuel Fernández-Delgado Momparler; Raimundo García Boyero.



Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón.

### INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) con mutación NPM1 representa aproximadamente un tercio de los casos de LMA en adultos. Esta mutación tiene implicaciones importantes en el pronóstico y manejo de los pacientes, siendo considerada como un factor de pronóstico favorable cuando se presenta de forma aislada. La coexistencia de mutaciones FLT3 ITD impacta negativamente en el pronóstico de pacientes jóvenes, siendo su efecto menos definido en población mayor. La monitorización molecular de NPM1 en sangre periférica ha revolucionado el manejo de estos pacientes, al permitir la detección precoz de la enfermedad mínima residual de forma no invasiva, posibilitando actuaciones terapéuticas precoces que mejoran el pronóstico.

### OBJETIVO

Caracterizar el perfil clínico-biológico y evaluar los resultados del tratamiento en pacientes con LMA NPM1 mutada en un centro hospitalario de tercer nivel.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo unicéntrico que incluye pacientes diagnosticados con LMA NPM1 mutada entre 2017-2024 en el servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital General Universitario de Castellón. Se analizaron variables demográficas, clínicas y biológicas. Durante el período de estudio se utilizaron los protocolos terapéuticos PETHEMA LMA vigentes. Se evaluó la respuesta al tratamiento (en candidatos a QT intensiva incluyendo la respuesta molecular de acuerdo al protocolo PETHEMA y en los no candidatos solo se tuvo en cuenta la morfológica) y supervivencia global. Para el análisis estadístico se empleó Python realizando curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y test de log-rank (se consideró estadísticamente significativo  $p < 0.05$ ).

### RESULTADOS

Se incluyeron un total de 32 pacientes, 5 de ellos presentaban LMA relacionada con la terapia. Los pacientes se dividieron en dos grandes grupos según el tratamiento recibido: QT intensiva (n=19) y QT no intensiva (n=13). Las características clínico-analíticas y genéticas, y pronóstico por grupo de tratamiento se recogen en la tabla 1 y figura 1-2-3-4. En el grupo QT intensiva, se realizaron 7 autotrasplantes de progenitores hematopoyéticos en 1ª línea, 6 de ellos por EMR -, el caso restante no se pudo determinar por mutación NPM1 no medible. Se realizó un alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (AloTPH) en 1ª línea en RC1 con EMR positiva.

	QT INTENSIVA		QT NO INTENSIVA	
	N	%	N	%
Mediana de edad	56		77	
Sexo				
Hombre	8	42,11	8	61,54
Mujer	11	57,89	5	38,46
ECOG				
0-1	13	68,42	6	46,15
>1	6	31,58	7	53,84
Leucocitos				
>= 10.000	11	57,89	9	46,15
>= 100.000	1	5,26	2	15,38
Plaquetas				
< 100.000	10	52,63	9	69,23
Blastos AMO	69		75	
Creatinina				
> 1,2	4	21,05	8	61,54
Bilirrubina				
> 1	4	21,05	3	23,08
Uricico				
> 7	5	26,32	6	46,15
Albumina				
<= 3	3	15,79	5	38,46

Tabla 1. Características clínico-analíticas por grupo de tratamiento.

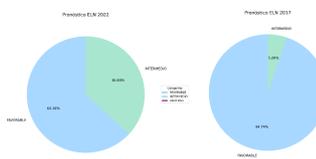


Figura 1. Pronóstico ELN 2022 y ELN 2017 grupo QT intensiva

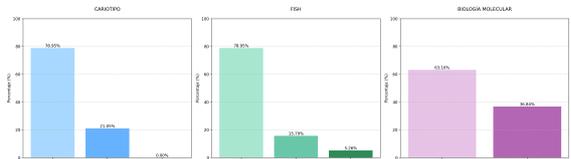


Figura 2. Genética grupo QT INTENSIVA. La alteración más frecuente en el cariotipo fue ganancia del cromosoma 8.

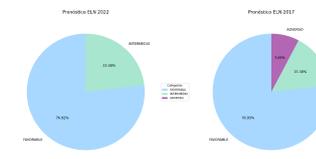


Figura 3. Pronóstico ELN 2022 y ELN 2017 grupo QT NO intensiva

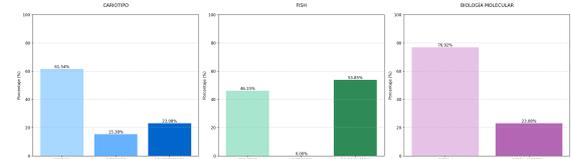


Figura 4. Genética grupo QT NO INTENSIVA.

La respuesta al tratamiento se recoge en las siguientes tablas 2-3. En el grupo QT intensiva presentaron recaída 9 pacientes, en 2 precedió a nivel molecular seguida de la morfológica y 1 caso presentó recaída molecular sin morfológica; 7 de ellos se rescataron con un AloTPH. No se observó ninguna resistencia y 2 pacientes fueron exitos en la inducción. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recaída entre pacientes con EMR positiva y negativa (50% vs 60%) ( $p = 1,0$ , OR = 0,67). La supervivencia en el grupo QT intensiva con FLT3 ITD negativo es mejor que FLT3 ITD positivo (81.5% vs 45.7% al final del seguimiento), pero esta diferencia no es estadísticamente significativa (Figura 5). En el grupo QT no intensiva no se observaron diferencias significativas entre pacientes FLT3 ITD mutado respecto no mutado y las curvas muestran patrones similares entre ambos grupos. Los pacientes con QT intensiva presentaron una mayor supervivencia global que los pacientes con QT no intensiva con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.038$ ).

RC	RESPUESTA		RECAÍDA	
	Total	NO	SI	
EMR +	2	1 (50%)	1 (50%)	
EMR -	10	4 (40%)	6 (60%)	
NO V/M	5	3 (66%)	2 (33%)	

Tabla 2. Respuesta y recaída en grupo QT intensiva. NO V/M: EMR no valorable.

RC1	RESPUESTA		RECAÍDA	
	Total	%	Total	%
Morfológica	7	53,85 %	2	28,5%
RP	1	7,69 %	1	100%
Resistencia	2	15,38 %	NP	
Exitus	3	23,08 %	NP	

Tabla 3. Respuesta y recaída en grupo QT no intensiva. NP: no procede

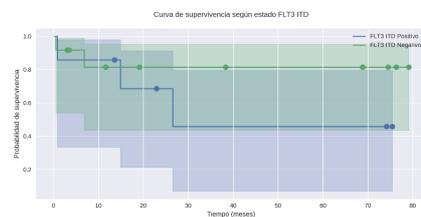


Figura 5. Curva supervivencia en pacientes con QT intensiva FLT3 ITD positivo vs FLT3 ITD negativo. P valor=0,31

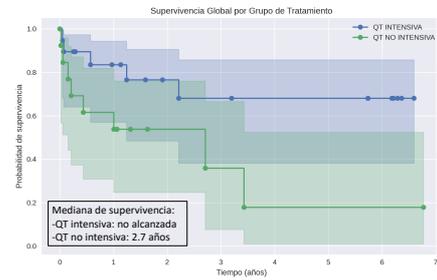


Figura 6. Curva supervivencia global. QT intensiva vs QT no intensiva. P valor=0,038

### CONCLUSIONES

- Tal como se describe en la literatura científica, los pacientes con LMA NPM1+ muestran con más frecuencia leucocitosis y cariotipo normal, y cuando se presenta alterado la anomalía más frecuente es ganancia del cromosoma 8. La mutación asociada más habitual detectada es en FLT3.
- También destacar la elevada respuesta al tratamiento, con una tasa de RC muy alta (89,47% grupo QT intensiva y 53,85% grupo QT no intensiva), y el papel del trasplante alogénico como rescate.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recaída entre pacientes con EMR positiva y negativa, esto podría explicarse por el limitado tamaño muestral, especialmente en el grupo EMR positivo, así como por la distribución desequilibrada entre grupos.
- Tanto en el grupo QT intensiva como no intensiva, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en función del estado mutacional de FLT3 ITD, aunque en QT intensiva la curva sugiere que los pacientes con mutación FLT3 ITD positivo presentan una tendencia a una peor supervivencia en comparación con los FLT3 ITD negativo.
- El análisis de supervivencia confirma resultados de vida muy favorables, sobre todo en el grupo de QT intensiva, si bien existe un importante porcentaje de recidivas en nuestra pequeña serie, que por otro lado son bien rescatados con el trasplante alogénico. En cuanto a los enfermos tratados con QT no intensiva, también se alcanzan medianas de supervivencia muy superiores a lo esperable para este grupo de edad.

## Póster 17

## LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL PACIENTE NO CANDIDATO A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA: AZACITIDINA vs. AZACITIDINA-VENETOCLAX.



Rivada M.<sup>1</sup>, Soler C.<sup>1</sup>, Arroyo I.<sup>1</sup>, Micó M.<sup>1</sup>, Rodríguez P.<sup>1</sup>, Morell J.<sup>1</sup>, Martí S.<sup>1</sup>, Ortí C.<sup>1</sup>, Carretero C.<sup>1</sup>, Calabuig M.<sup>1</sup>, Tormo M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA.



## Introducción

El tratamiento de los pacientes con LMA de edad avanzada o no candidatos a tratamiento intensivo representa un desafío. Durante años, los agentes hipometilantes como la azacitidina (AZA) fueron la única opción disponible; sin embargo, la incorporación de venetoclax (VEN), un inhibidor de Bcl-2, en combinación con AZA mostró, en el ensayo clínico VIALE-A<sub>1</sub>, mejorar la supervivencia de estos pacientes y se ha consolidado como tratamiento estándar.

## Objetivo

Analizar las características y resultados de los pacientes de nuestro centro tratados con el esquema AZA-VEN y compararlo con los obtenidos con el esquema de AZA en monoterapia.

## Material y métodos

Se ha analizado de manera retrospectiva a 68 pacientes diagnosticados de LMA entre enero de 2014 y diciembre de 2023 tratados en primera línea con AZA (n=39) o con AZA-VEN (n=29) en nuestro centro. Se analizaron las características clínicas y biológicas al diagnóstico, la respuesta al tratamiento, supervivencia y principales complicaciones infecciosas durante el tratamiento. El análisis estadístico se realizó utilizando Rstudio versión 3.6.0+: las variables continuas se compararon mediante el análisis de Mann-Whitney, mientras que las categóricas mediante la prueba exacta de Fisher o Chi-cuadrado.

## Resultados

**Características de la serie.** La mediana de edad al diagnóstico fue de 75,5 años (rango 52 – 89) y el 56% de los pacientes eran varones. El 79,9% de los pacientes presentaban comorbilidades significativas. El diagnóstico más frecuente fue el de LMA relacionada con la mielodisplasia (OMS 2022). El 63,2% de los casos cumplían criterios de LMA secundaria. La mutación más frecuente fue TP53 (18%), seguida de SRSF2 (14,7%), NPM1 (13,2%) y RUNX1 (11,7%). El grupo de riesgo desfavorable según la clasificación ELN2022 fue el predominante en ambas cohortes. La [Tabla 1](#) describe las características por grupo de tratamiento.

**Respuesta terapéutica (Tabla 2):** el grupo AZA-VEN alcanzó una mayor tasa de respuestas (RC+RCh+RCi) (65,4% vs. 33,3%; p=0,038) y RC EMR<sup>neg</sup> (51,7% vs. 17,9%; p=0,032). La resistencia al tratamiento fue significativamente más frecuente en el grupo AZA (67,6% vs. 41,4%; p=0,030).

Tabla 1: Características de la serie.

	AZA (n=39)	AZA-VEN (n=29)	P
Edad (años), media (rango)	77 (52 - 89)	72 (55 - 84)	0,017
Edad >75 años, n° (%)	26 (66,6)	11 (37,9)	0,018
Sexo (varón), n° (%)	23 (58,9)	15 (51,7)	0,551
ECOG, n° (%)			0,016
0 - 1	36 (92,3)	18 (62,1)	
2 - 4	3 (7,7)	11 (37,9)	
Comorbilidad, n° (%)	30 (76,8)	23 (79,3)	0,814
QT/RT previa, n° (%)	5 (12,8)	13 (44,8)	0,003
Tipo de LMA; n° (%)			0,176
Primaria	17 (43,6)	8 (27,5)	
Secundaria	22 (56,4)	21 (72,5)	
Hb (g/dL), mediana (DT)	9,10 (2,37)	9,10 (2,02)	0,802
Leu (x10 <sup>9</sup> /L), mediana (DT)	4,22 (52,71)	3,87 (25,73)	0,248
Pla <sub>q</sub> (x10 <sup>9</sup> /L), mediana (DT)	57,00 (72,68)	60,00 (49,97)	0,843
Blastos SP (%), mediana (DT)	8(28,01)	10 (31,43)	0,433
NPM1 <sup>mut</sup> , n° (%)	5/39 (12,8)	4/29 (13,8)	0,907
TP53 <sup>mut</sup> , n° (%) [NA=6]	4/33 (12,1)	8/29 (27,5)	0,197
ELN2022, n° (%)			0,553
Favorable	6 (15,4)	4 (13,8)	
Intermedio	11 (28,2)	6 (20,7)	
Desfavorable	22 (56,4)	19 (65,5)	

AZA azacitidina; DT desviación típica; ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; ELN European Leukemia Net; EMR enfermedad medible residual; Hb hemoglobina; Leu leucocitos; LMA leucemia mieloblástica aguda; Pla<sub>q</sub> plaquetas; QT/RT quimioterapia/radioterapia; RC respuesta completa; RG respuestas globales; R/R recaída/refractariedad; SP sangre periférica; VEN venetoclax.

Tabla 2: Respuestas terapéutica

	AZA (n=39)	AZA-VEN (n=29)	P
Respuesta global, n° (%)	13 (33,3)	17 (65,4)	0,038
RC	6/39 (15,4)	5/29 (17,2)	
RCh	2/39 (5,2)	2/29 (6,9)	
RCi	5/39 (12,8)	10/29 (34,5)	
RC EMR <sup>neg</sup> , n° (%)	7 (17,9)	15 (51,7)	0,032
R/R, n° (%)	26 (66,6)	12 (41,4)	0,030
Recaída	8/26 (30,7)	3/12 (25)	
Refractariedad	18/26 (69,2)	9/12 (75)	
Éxito precoz, n° (%)	4 (10,2)	3 (10,3)	0,664
SG, mediana (IC95%) (meses)	8,6 (5,8 - 11,4)	9,2 (4,1 - 14,4)	0,439
SLP, mediana (IC95%) (meses)	6,2 (4,3 - 8,1)	7,7 (1,7 - 13,6)	0,177

AZA azacitidina; RG respuesta global; RC respuesta completa; R/R recaída/refractariedad; EMR enfermedad medible negativa; VEN venetoclax.

**Supervivencia:** la mediana de seguimiento fue de 9,2 meses (5,3 – 13,1). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global (SG) ni supervivencia libre de progresión (SLP) entre ambos grupos (*Imagen 1 y 2*). Sin embargo, en un análisis por subgrupos dentro del grupo AZA-VEN (*Imagen 3*), los pacientes TP53<sup>neg</sup> mostraron un claro beneficio frente a los TP53<sup>pos</sup>: la SG mediana fue significativamente superior (p=0,024) en los TP53<sup>neg</sup> 13,8 meses (IC95%: 5,06 – 22,6) vs 5,8 meses (IC95%: 1,2 – 10,4). De manera similar, el grupo TP53<sup>neg</sup> presentó una SLE significativamente (p=0,015) mayor de 10,5 meses (IC95% no calculable por seguimiento activo) vs 2,1 meses (IC95%: 1,4 – 2,8).

## Complicaciones, profilaxis antiinfecciosa y exitus (Tabla 3):

- El 55,2% de los pacientes tratados con AZA-VEN precisaron reducción de dosis de VEN por recibir tratamiento concomitante con isavuconazol o posaconazol
- El 58,5% de los pacientes redujeron días de VEN por mielotoxicidad (17% 21 días, 17,2% 14 días y 24,1% 7 días).
- El motivo más frecuente de ingreso fueron las infecciones por cualquier etiología, más frecuentes en el grupo de AZA-VEN, sin embargo, no se observó un aumento significativo de la mortalidad por esta causa.

Tabla 3: Características del tratamiento y complicaciones

	AZA (n=39)	AZA-VEN (n=29)	P
<b>Soporte transfusional</b>			
Soporte CH, n° (%)	34 (87,2)	28 (96,5)	0,229
CH trasfundidos, mediana (rango)	10 (0 - 34)	9 (0 - 46)	0,418
Soporte plaq, n° (%)	27 (69,2)	26 (89,6)	0,044
Pla <sub>q</sub> trasfundidas, mediana (rango)	2 (0 - 30)	3 (0 - 29)	0,091
<b>Profilaxis antifúngica, n° (%)</b>	17 (43,5)	23 (79,3)	0,003
Isavuconazol, n° (%)	1/17 (5,9)	21/23 (91,3)	
Posaconazol, n° (%)	5/37 (13,5)	2/23 (8,7)	
Fluconazol, n° (%)	3/17 (17,6)	0/23 (0)	
<b>Profilaxis bacteriana, n° (%)</b>	3 (7,7)	10 (34,5)	0,005
<b>Profilaxis antivírica, n° (%)</b>	3 (43,5)	10 (79,3)	0,003
<b>Número de ingresos, mediana (DT)</b>	1 (0,88)	1 (1,08)	0,711
<b>Ingresos por infección, mediana (DT)</b>	1 (0,75)	1 (0,94)	0,484
<b>Éxito</b>	37 (94,8)	19 (65,5)	0,005
Progresión, n° (%)	27/37 (72,9)	12/19 (63,1)	
Infección, n° (%)	5/37 (13,5)	5/19 (26,3)	
Otros, n° (%)	5/37 (13,5)	2/19 (10,5)	

AZA azacitidina; CH concentrado de hemates; DT desviación típica; IAM infarto agudo de miocardio; NOC neumonía orgánica criptogénica; Pla<sub>q</sub> plaquetas; VEN venetoclax.

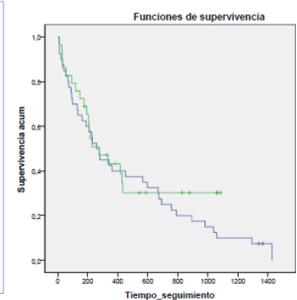


Imagen 1: Supervivencia global en cada grupo (AZA vs. AZA/VEN)

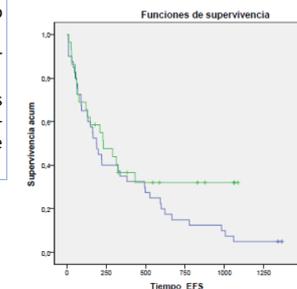


Imagen 2: Supervivencia libre de progresión en cada grupo (AZA vs. AZA/VEN)

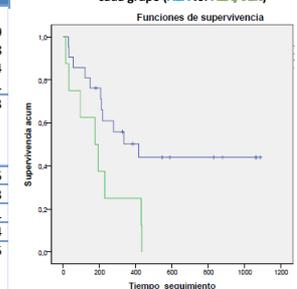


Imagen 3: Supervivencia global en el grupo AZA/VEN según sean TP53<sup>neg</sup> vs. TP53<sup>pos</sup>

## Conclusiones

El tratamiento de AZA-VEN ha cambiado el paradigma del tratamiento de la LMA en pacientes de edad avanzada, logrando tasas de respuesta más altas y duraderas, así como una mayor negatividad en la EMR. En nuestro estudio, la ausencia de diferencias en supervivencia podría explicarse por varias razones: (1) el tamaño muestral reducido; (2) la infrarrepresentación del grupo AZA-VEN; (3) una mayor prevalencia de mutaciones TP53 en el grupo AZA-VEN, (4) un peor estado funcional en los pacientes tratados con AZA-VEN, (5) una significativamente mayor proporción de pacientes con LMA secundaria o relacionadas con la terapia en el grupo AZA-VEN y (6) un menor seguimiento de los pacientes tratados con AZA-VEN.

# Póster 18

## EVALUACIÓN DE RESPUESTA TRAS EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN CON TRIPLETE VS CUATRILETE EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN .



Autores: Dolores Beltrán Archilés; Carmen Freiria Alberte; Adriana Gascón Buj; Manuel Fernández-Delgado Momparler; Anna Ferrer Rodrigo; Clara Espinosa Arandis; Víctor Blasco Ibañez; Ivan Andreu Vilarroig; Laura Belenguer de la Asunción; Katusca Mercedes Buelvas de la Ossa; Carolina Cañigral Ortiz; Nuria Claros Barrachina; Ana Facal Malvar; María Mas Esteve; Monica Lisseth Torres Macias; Luis Serrano Picazo; Raimundo Garcia Boyero.

Servicio de hematología y hemoterapia. HGUCS.

### Introducción:

El mieloma múltiple (MM), es una proliferación neoplásica de células plasmáticas (CP), que secretan inmunoglobulinas de carácter monoclonal, las cuales pueden ser detectadas en sangre, orina o ambas. Su incidencia se estima en 5 casos/100.000 habitantes/año.

Desde 2013, el tratamiento de primera línea en pacientes con MM candidatos a trasplante autólogo (TAPH) consistía en el triplete VTD (bortezomib, talidomida y dexametasona) x6 ciclos. Sin embargo, el reciente estudio fase 3 Casiopeia, demostró mejores resultados en cuanto a respuesta y supervivencia si el tratamiento se realizaba con un cuatriplete (D-VTd: daratumumab, bortezomib, talidomida y dexametasona). Como resultado, la inducción con cuatriplete D-VTd recibió financiación en nuestro país a partir de 2022, incorporándose como esquema de elección en las principales guías nacionales e internacionales. Posteriormente, la sustitución de talidomida por lenalidomida (D-VRd) supuso la mejora en la tolerancia a dicho esquema terapéutico evitando la aparición de neuropatía periférica.

### Objetivo:

El objetivo de este trabajo es evaluar y comparar la respuesta alcanzada con los diferentes esquemas terapéuticos recibidos: triplete (VTD/VRd) vs cuatriplete (D-VTd/D-VRd) en pacientes con MM candidatos a TAPH diagnosticados en el Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS) entre enero de 2019 y diciembre de 2024.

### Metodología:

Realizamos un estudio retrospectivo observacional incluyendo los 32 pacientes diagnosticados en nuestro centro de MM sintomático según criterios del IMWG (International Myeloma Working Group) y potencialmente candidatos a TAPH, entre los años 2019 y 2024. El tratamiento de inducción elegido fue un triplete (VTD/VRd) hasta 2022, y un cuatriplete (D-VTd/D-VRd) a partir de 2022. Tras recibir 6 ciclos de inducción, los pacientes que alcanzaban respuesta parcial (RP) o superior según criterios del IMWG y no presentaban contraindicación alguna, recibieron intensificación mediante TAPH empleando como acondicionamiento Melfalan a altas dosis (200 mg/m<sup>2</sup>). En los pacientes con citogenética de alto riesgo (considerando como tal la t(4;14); la t(14;16) y la del(17p)) se indicó la realización de un doble TAPH en tándem.

La valoración de respuesta al tratamiento se realizó tras cada ciclo de inducción mediante electroforesis e inmunofluorescencia sérica y urinaria, así como la determinación de cadenas ligeras libres en suero mediante la técnica FreeLite. Al finalizar la inducción, así como en el día +90 post-TAPH (tras el 2º TAPH en caso de tándem), se realizó la evaluación medular con determinación de enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo, utilizando los cócteles Iofiolizad B8 Lytuche Stain 430 y 429 kit con los marcadores CD38, CD56, CD45, CD19, CD138, CD27, kappa, lambda, CD117 y CD81. Las células se adquirieron con los citómetros Canto y Lyric (Becton Dickinson, San Jose, CA), para su análisis se empleó el programa Infinicyt® (Cytognos). Así como la valoración de respuesta extramedular mediante PET-TAC 18-FDG. Posteriormente, la determinación de EMR se continuó realizando de manera anual. Para dicha valoración de respuesta hematológica se utilizaron los criterios de IMWG.

La cohorte de pacientes analizada fue extraída del programa Oncofarm®, utilizando como criterio de búsqueda los esquemas de tratamiento anteriormente mencionados, seleccionando aquellos diagnosticados entre 2019 y 2024 y potencialmente candidatos a TAPH. Los datos se recogieron a través del programa Orion Clinic ® versión13, y para su análisis se empleó Microsoft Excel ®.

### Resultados:

En el periodo analizado, se diagnosticaron en nuestro centro 32 pacientes con MM candidatos a TAPH, cuyas características basales se recogen en la **tabla nº1**. De ellos, 14 (43%) recibieron inducción con tripletes (10 con VTD y 4 con VRd) entre 2019 y 2022. A partir de 2022, 18 pacientes (el 56%) fueron tratados con cuatriplete (1 caso con D-VTd y el resto, con D-VRd).

#### De los pacientes tratados con triplete:

- En la evaluación pre-trasplante (tras 6 ciclos de inducción), la tasa de respuestas globales (RG) fue de un 86%; 1 paciente (7%) alcanzó respuesta completa estricta (RCE) y 3 (el 21%) respuesta completa no estricta (RC); 5 pacientes (36%) alcanzaron muy buena respuesta parcial (VGPR) y 3, (21%) en respuesta parcial. La mediana de tiempo para alcanzar la mejor respuesta fue de 3,5 ciclos. La respuesta fue subóptima en 2 pacientes (14%) que progresaron durante la inducción precisando tratamiento de 2ª línea. En cuanto a la EMR, solo un paciente (en RC) presentaba EMR indetectable pre-TAPH. De los 14 pacientes, 10 recibieron intensificación con TAPH. Los cuatro restantes no llegaron a recibir el trasplante (en 2 casos por progresión, y los otros 2 restantes por complicaciones durante la inducción, registrando un éxito por infección respiratoria).
- De los pacientes que recibieron TAPH (10 casos, el 71%), todos los pacientes mejoraron o mantuvieron su respuesta hematológica en la evaluación en el +90: 1 paciente alcanza VGPR (10%), 3 de ellos (30%) alcanzan RC; los otros 6 (60%) la mantuvieron o mejoraron hasta una RCE. De los 6 pacientes que previamente presentaban EMR positiva, 5 la negativizaron después del trasplante. (**gráficos 1, 2, 3 y 4**)
- Con una mediana de seguimiento de 4 años, 5 pacientes (35%) han fallecido (2 de ellos por progresión). De los 9 pacientes (64%) vivos: 6 de ellos (42%) se mantienen en RC/RCE (5 con EMR negativa), en tratamiento de mantenimiento con lenalidomida (excepto un caso con lenalidomida y bortezomib por citogenética de alto riesgo). Dos pacientes han progresado precisando tratamiento de segunda línea en este periodo.

#### En el grupo de pacientes que recibió cuatriplete:

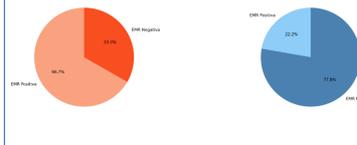
- 4 pacientes continúan en tratamiento de inducción en el momento del análisis. De los 13 restantes, la tasa de RG fue del 93%: 19 pacientes (el 77%) alcanzaron RC (7 de ellos en RCE); 1 paciente (7%) alcanzó VGPR y 1 (7%), RP; y un paciente se encuentra en situación de refractariedad tras inducción (7%). La mediana de tiempo para alcanzar la mejor respuesta fue de 4 ciclos.
- De los 12 pacientes que han recibido TAPH, 4 (33%) están pendientes de la evaluación del +90; los 8 pacientes ya evaluados (66%) se encuentran en RC a los 3 meses post-trasplante. De los 10 pacientes que presentaban EMR positiva, 2 (20%) la negativizaron. Los dos casos que tenían EMR negativa previa, uno la mantiene y el otro presenta un resultado dudoso en la última determinación.
- Con una mediana de seguimiento de 19 meses, todos los pacientes se encuentran vivos. Los 8 pacientes evaluados post-trasplante reciben tratamiento de mantenimiento (lenalidomida en 7 casos y lenalidomida-bortezomib en un caso). 3 pacientes han sido evaluados al año post-trasplante manteniendo EMR negativa, y ningún paciente ha progresado. (**gráficos 1, 2, 5 y 6**)

En cuanto a la tolerancia a los esquemas de inducción, los efectos adversos se han esquematizado en la **tabla nº2**. 11 pacientes con triplete (78,6%) y 10 pacientes con cuatriplete (52,63%) presentaron algún efecto adverso. Los más frecuentes, en ambos grupos, fueron: la toxicidad hematológica (neutropenia), las infecciones respiratorias y la neuropatía periférica. Un paciente, tratado con triplete, fue éxito por infección respiratoria grave.

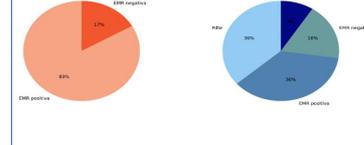
**Tabla 1:** Descripción general de la cohorte de pacientes

	Triplete	Cuatriplete
Edad (mediana)	64 años	57 años
Sexo	6 varones (43%) 8 mujeres (57%)	12 varones (66%) 6 mujeres (33%)
Afectación extramedular (plasmocitomas)	7 pacientes (50%)	4 pacientes (22%)
ISS	III: 5 pacientes (36%)	III: 6 pacientes (33%)
R-ISS	III: 4 pacientes (28%)	III: 6 pacientes (33%)
GMSI previa	2 pacientes (14%)	6 pacientes (33%)

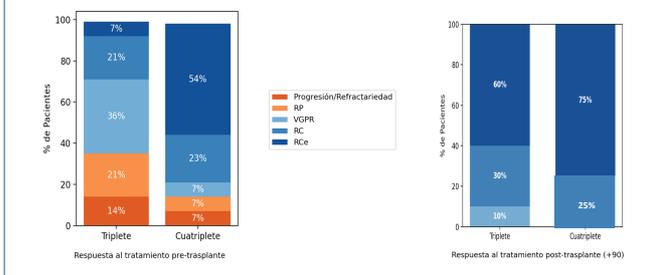
**Gráficos 3 y 4:** Enfermedad Mínima Residual post-inducción y post-trasplante con triplete.



**Gráficos 5 y 6:** Enfermedad Mínima Residual post-inducción y post-trasplante con cuatriplete.



**Gráficos 1 y 2:** distribución del grado de respuesta según esquema de tratamiento



**Tabla 2:** Efectos adversos

Efecto adverso	Nº pacientes (grado 4)	Triplete	Cuatriplete
Toxicodermia	2	0	2
Neuropatía periférica	8	5	3
Neutropenia	5	2	3
Toxicidad hepática	4	1	3
Toxicidad renal	2	1	1
Cardiotoxicidad	1	1	0
Síncope	1 (1)	1	0
Trombocitopenia	4 (1)	2	2
RAO	1	1	0
Diarrea	1	1	0
Infección (CMV, IVRA...)	9 (1)	5	4
Estreñimiento	2	1	1
Trombosis	1	0	1

### Conclusiones:

- De forma similar a lo recogido en la literatura, la adición de daratumumab a los esquemas de inducción ha resultado en una mayor tasa de respuestas globales de RC pre-trasplante.
- En cuanto a la tolerancia: la tasa de efectos adversos fue similar en el grupo de cuatriplete, y consistió fundamentalmente en neutropenia e infecciones respiratorias, en su mayoría leves. La tasa de neuropatía periférica se redujo de forma considerable sustituyendo el inmunomodulador por lenalidomida.
- Los resultados a largo plazo y en relación a la EMR son inmaduros en nuestra serie. Será necesario un mayor tiempo de seguimiento en estos pacientes para establecer conclusiones al respecto.

1. MM José Cebalvo, Javier de la Rubia. Guía clínica Mieloma Múltiple 2024. GREMI. Marzo 2024. España: NPS Editores; 2024.  
 2. Moreau F, Ailal M, Hulin C, Anelli B, Belhag K, Benboudier L, Béné MC, Broijl A, Callot H, Carro L, Deloger M, Dujie T, Doyen C, Facon T, Seintgeart C, Fontan J, Garderet L, He KS, Karlin L, Kuhnawski F, Lambert J, Lelie X, Lenain P, Macro M, Mathiot C, Orsini-Piccole F, Perrot A, Stoppa AM, van de Donk NW, Willems S, Zweegman S, Kolb B, Touzeau C, Roussel M, Tsiab M, Marofteva JP, Meuleman N, Vekemans MC, Westerman M, Klein SK, Levin MD, Fernandez JP, Escoffre-Barthe M, Eweland JR, Garof R, Ahmadz S, Chiu C, Pei L, de Boer C, Smith E, Derardt W, Kampernel T, Scherzer J, Wermolen J, Awet-Lotsau H, Sonneveld P, Bortezomib, thalidomida, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASPORES): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019 Jul 6;394(10152):29-38. doi: 10.1016/S0140-6736(19)3240-1. Epub 2019 Aug 11. PMID: 31274159.  
 3. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho P, Bekas M, Hulin C, Antonioli E, Lelie X, Mangiacavalli S, Perrot A, Cavo M, Belotti A, Broijl A, Gay F, Mina R, Nijhof IS, van de Donk NW, Katodritou E, Schjesveld F, Surendra Balari A, Rosillo L, Deforge M, Roeloffzen W, Szilve T, Vangsted A, Einsele H, Spencer A, Hajek R, Jurczynski A, Lonergan S, Ahmadz S, Liu Y, Wang J, Veyria D, van Brummelen EML, Vanquickenbergh V, Sthli-Amorn A, de Boer CJ, Carson R, Rodriguez-Otero P, Bladt J, Moreau P, PERUSE Trial Investigators. Daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2024 Jan 25;390(4):301-313. doi: 10.1056/NEJMoa2312054. Epub 2023 Dec 12. PMID: 38284760.

## Póster 19

# TRATAMIENTO CON DABIGATRÁN EN ETEV: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Fernando Benito Mariscal<sup>1</sup>; Carolina Villegas Da Ros<sup>1</sup>; Sonia Pi Ruano<sup>1</sup>; Arantxa Ruiz López<sup>1</sup>; Carla Sansebastián Fos<sup>1</sup>; Pablo Lorente Alegre<sup>1</sup>; Marina Pérez Bravo<sup>1</sup>; Irene Risco Gálvez<sup>1</sup>; Marta Valero Núñez<sup>1</sup>; Rosalía De la Puerta Paula<sup>1</sup>; Sebastián Ortiz Zuluaga<sup>1</sup>; Aurelio López Martínez<sup>1</sup>; Carmen Alonso Prieto<sup>1</sup>; Carmen Mas Ochoa<sup>1</sup>; Inmaculada García Navarro<sup>1</sup>; Carmen Benet Campos<sup>1</sup>; Francisca López Chuliá<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Departamento de Salud Arnaú de Vilanova-Llíria. Valencia

## INTRODUCCIÓN

La aparición de dabigatrán como único anticoagulante oral de acción directa (ACOD) financiado ha supuesto un notable incremento en la prescripción para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) a lo largo del año 2024. Este fenómeno se ha visto favorecido por su perfil de seguridad y eficacia, así como por su aparente mejor balance beneficio-riesgo en comparación con los antagonistas de la vitamina K (AVK), lo que ha llevado a un cambio en la práctica clínica habitual.

En este contexto, resulta fundamental conocer las características de los pacientes que han iniciado anticoagulación con dabigatrán, así como analizar las complicaciones que pueden surgir durante los primeros meses de tratamiento. Este estudio pretende aportar información relevante sobre la experiencia clínica con dabigatrán en la vida real, contribuyendo a una mejor comprensión de su impacto en la población con ETEV.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo basado en el registro de pacientes anticoagulados con dabigatrán en nuestra área hospitalaria durante el año 2024, tras el diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). Asimismo, se incluyeron pacientes con diagnóstico previo de ETEV cuya terapia fue sustituida por este fármaco según criterio médico.

Los datos fueron obtenidos a partir del sistema informático Orion Clinic®, registrándose un total de 164 pacientes. Se analizaron las características demográficas de la población, la presencia de cáncer activo al diagnóstico, la dosis prescrita y la función renal (calculada según la fórmula CKD-EPI). Asimismo, se describieron las complicaciones asociadas al tratamiento: retrombosis (objetivada por prueba de imagen), hemorragia y dispepsia que requiriese cambio terapéutico, desde la prescripción del fármaco hasta el 31/12/2024. La hemorragia se clasificó en sangrado mayor\* definida según los criterios de la ISTH (hemorragia letal, en órgano crítico, con disminución de >2 g/dL de Hb o o con necesidad de 2 o más concentrados de hemáties) y en sangrado no mayor clínicamente relevante (SNMCR\*\*).

El tiempo medio de tratamiento con dabigatrán fue de 117 días, un periodo levemente inferior al de los ensayos clínicos pivotaes<sup>1-2</sup> en los que se comparó dabigatrán con warfarina para ETEV durante 180 días.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las características demográficas de la población.

En la tabla 2 se observan las complicaciones. La función renal media de los pacientes que presentaron sangrado fue de 57,38 mL/min, comparada con una media de 75,87 mL/min en aquellos que no lo hicieron. La mediana de edad en el grupo con sangrado fue de 83 años, frente a 70 años en los pacientes sin este evento. De los 8 episodios hemorrágicos, 6 ocurrieron con la dosis de 110 mg/12 h y 2 con la de 150 mg/12 h.

En la Tabla 3 se describen los pacientes con cáncer activo al diagnóstico según el órgano afectado. En dos de los tres casos de sangrado, la hemorragia se localizó en el sitio de la neoplasia. Ninguna de las complicaciones fue mortal.

Por último, en la Figura 1 se ilustran las complicaciones clasificadas según el tipo de evento. En el caso de la trombosis esplácnica, las hemorragias fueron secundarias a sangrado directamente provocado por una neoplasia activa.

Tabla 1. Características demográficas de la población.

	Datos
Edad (mediana)	70
Sexo femenino, n (%)	71 (44,59)
Aclaramiento creatinina, mL/min	75,62
Tipo de evento, n(%)	
TVP	58 (35,36)
TEP	92 (56,09)
Trombosis esplácnica	11 (6,70)
Otro	3 (1,82)
Cáncer activo, n(%)	15 (9,14)
Dosis 110, n(%)	74 (45,12)
Días en tratamiento (media)	117

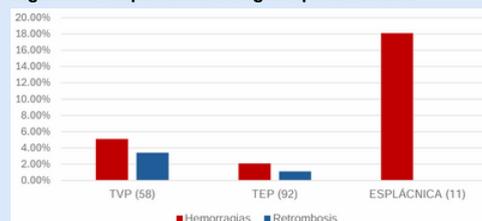
Tabla 3. Complicaciones en pacientes con neoplasia.

	n	Hemorragia	Retrombosis
Pulmón	4	0	0
Endometrio	3	1	1
Renal	2	0	0
Colon	2	1	0
Hepatocarcinoma	1	1	0
Vesical	1	0	0
Páncrea	1	0	0
Timoma	1	0	0
Total	15	3 (20%)	1 (6,6%)

Tabla 2. Complicaciones.

	Datos
Retrombosis, n(%)	3 (2,43)
Evento letal	1 (0,60)
Hemorragia, n(%)	8 (4,87)
Sangrado mayor*	4 (2,43)
Evento letal	0 (0)
SNMCR**	4 (2,43)
Órgano del sangrado, n (%)	
Gastrointestinal	6 (3,65)
Urogenital	2 (1,21)
Dispepsia	2 (1,21)

Figura 1. Complicaciones según tipo de evento.



## CONCLUSIONES

1. La tasa de complicaciones observada es similar a la reportada en los ensayos pivotaes<sup>1-2</sup>, a pesar de que nuestros pacientes presentan características basales menos favorables, como una mayor mediana de edad y una menor función renal.
2. Será necesario completar el seguimiento en el futuro para reevaluar la tasa de complicaciones en nuestra cohorte.
3. Se requieren estudios prospectivos para evaluar la eficacia y seguridad de estos fármacos en poblaciones especiales (cáncer activo, insuficiencia renal o trombosis esplácnica), no obstante, en la práctica clínica actual, representan una buena opción terapéutica.



BIBLIOGRAFÍA

## Póster 20

### LINFOMA T/NK NASAL EXTRANASAL CON RECAÍDA EXCLUSIVA A NIVEL DE SNC: A PROPÓSITO DE UN CASO

Hospital Clínico Universitario de Valencia

Balma Fernández, Clara Martínez, Isabel Munuera, M<sup>a</sup> José Terol, Carolina Martínez, Mireia Micó, Júlia Morell, Paula Rodríguez, Claudia Gómez, Pedro Mirete, Soraya Palao.



#### INTRODUCCIÓN

Los linfomas T/NK son un tipo de linfoma poco común y altamente agresivos. Están asociados con el virus Epstein-Barr (EBV) y se caracterizan por destrucción vascular, necrosis y citotoxicidad. En torno el 70-80% se localizan en las vías aéreas superiores aunque también puede localizarse en el tracto gastrointestinal, pulmones, hígado, hueso, piel y testículo. La afectación del sistema nervioso central (SNC) generalmente ocurre en el parénquima cerebral, el compartimento intraocular, la piamadre y la médula espinal y su frecuencia no es bien conocida. Las recaídas, especialmente aquellas que implican el SNC se asocian a una alta mortalidad con una mediana de supervivencia inferior a 3 meses. En este contexto, presentamos un caso de linfoma T/NK nasal extranasal con recaída en SNC valorado en nuestro centro.

#### CASO CLÍNICO

may. 2023

#### DIAGNÓSTICO INICIAL

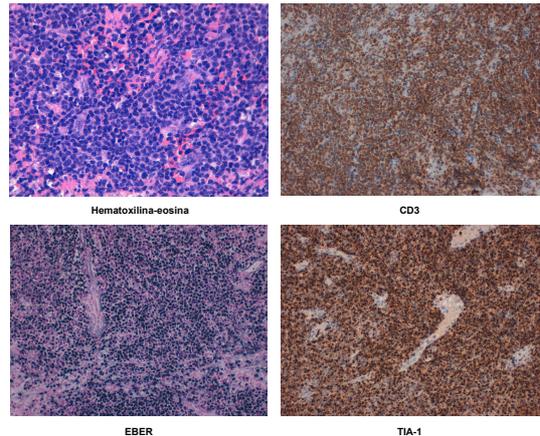
Mujer de 51 años sin antecedentes de interés que se diagnostica de linfoma T/NK nasal extranasal con afectación única escleral (estadío IE) tras biopsia escisional de conjuntiva a raíz de un cuadro de panuveítis de ojo derecho. En el estudio de extensión se descarta enfermedad a distancia (PET-TC, estudio de médula ósea y punción lumbar). La carga viral en plasma de EBV fue negativa aunque el estudio EBER-ISH fue positivo en la biopsia diagnóstica. Mediante NGS se detectaron mutaciones patogénicas en el gen PTPN11 y STAT5B (asociado a pronóstico adverso). Recibe como tratamiento de primera línea P-GEMOX 2 ciclos + RT (36Gy en 25 sesiones) + P-GEMOX 4 ciclos (C1 21/06/23 - C6 29/11/23) alcanzando una remisión completa (RC) tanto por RM como por PET/TC. No recibió profilaxis intratecal o sistémica.

nov. 2024

#### RECAÍDA (ILE 1 año y 3 meses)

Deterioro neurológico rápidamente progresivo (3 semanas) con amnesia, desorientación, inestabilidad de la marcha y disdiadococinesia. Pruebas complementarias:

- Laboratorio: bioquímica (incluye LDH) y hemograma normales.
- RM cerebral: afectación de sustancia blanca cortical, subcortical y en tronco del encéfalo.
- PET-TC: heterogeneidad de metabolismo de parénquima cerebral y cerebeloso.
- Fondo de ojo: papiledema bilateral atribuible a infiltración linfomatosa.
- Punción lumbar diagnóstica: abundantes células linfoides de tamaño intermedio y grande con núcleos irregulares y positivas para CD3c (compatible con infiltración por Linfoma T de células intermedias). Por citometría de flujo se detecta un 63% de linfocitos con una población clonal (89%) CD56+ CD2-CD7-CD3-CD5-.
- Carga viral EBV en plasma (12/11/24): positiva (1.827 UI/mL).
- Carga viral EBV en LCR (15/11/24): positiva (435.500 copias/mL).

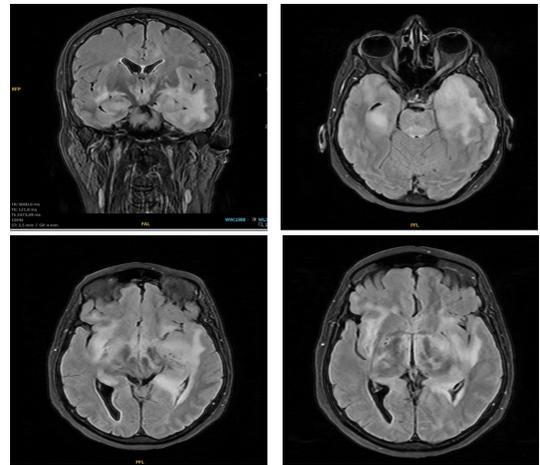


Biopsia de esclera (12/05/23): infiltración por linfoma de linfocitos T/NK nasal extranasal con positividad intensa y difusa para CD3 con pérdida de marcadores T (CD2, CD5, CD4, CD8) y positividad débil y difusa para CD56. No se identifican células dendríticas CD23 positivas ni se observa expresión de BCL6. En el estudio de EBER se evidencia positividad intensa y difusa en las células neoplásicas y positividad para Granzima-B y TIA-1.

#### EVOLUCIÓN

Ante la confirmación por citología e inmunofenotipo de LCR de recaída de enfermedad el 20/11/24 del linfoma T/NK nasal extranasal con afectación exclusiva de SNC se inicia tratamiento de rescate con quimioterapia según el esquema SMILE el 20/11/24. Se realiza una segunda determinación de EBV el 18/11/24 previo al inicio del tratamiento donde se observa un aumento de copias a 5.359 UI/mL y el 25/11/24 en el día 6 de tratamiento un descenso a 787 UI/mL.

Al 4º día tras el inicio de tratamiento, la paciente presenta un deterioro progresivo del nivel de consciencia con necesidad de intubación, ventilación mecánica e ingreso en UCI. Se realiza TC cerebral urgente donde se observa mayor edema cerebral vasogénico (en probable relación a respuesta inflamatoria post QT y lisis tumoral local). Se inician medidas anti-edema con buena evolución por lo que se extuba a las 48 horas. No obstante, el día 28/11/24 presenta nueva situación de coma con PCR reanimada. El 02/12/24 se realiza EEG donde se observa una encefalopatía severa de mal pronóstico por lo que se decide adecuación del esfuerzo terapéutico siendo éxitos a las 24 horas.



RM cerebral FLAIR (14/11/24): extensa afectación de sustancia blanca periventricular y subcortical frontotemporal bilateral, de predominio izquierdo y afectación de mesencéfalo, protuberancia y bulbo medular. Se acompaña de restricción a la difusión y de significativa captación de contraste.

#### CONCLUSIÓN

El caso que presentamos muestra la agresividad de los linfomas T/NK y la complejidad de su tratamiento, sobre todo en las recaídas a nivel de SNC. Su baja frecuencia en el mundo occidental dificulta la identificación de los pacientes con riesgo de infiltración del SNC al diagnóstico. Además, refleja la asociación de esta entidad con el virus EBV (al diagnóstico negativo en plasma pero positividad EBER en biopsia y en la recaída positivo tanto en plasma como en LCR) y su potencial utilidad como marcador tanto de recaída como de respuesta tras el inicio de tratamiento. Su asociación a la citometría de flujo permitió evitar la biopsia cerebral.

Dada la relativa poca frecuencia de progresión/recaída del SNC en este tipo de linfomas, aún no se ha dilucidado un mecanismo biológico claro en su etiopatogenia. No obstante, dado que el antígeno CD56 corresponde a la molécula de adhesión de las células neuronales (NCAM) la predilección por el LT/NK por infiltrar el SNC podría ser explicado por la expresión de NCAM en el tejido cerebral.

Existen datos limitados sobre la eficacia de diversas entidades de tratamiento especialmente con infiltración de SNC en un contexto de recaída/refractariedad. Si bien las dosis altas de MTX o ARA-C pueden ser beneficiosas por su buena penetrancia en SNC, el tratamiento puede resultar muy complejo tanto por las toxicidades sistémicas como por el efecto local a nivel de SNC y sus potenciales complicaciones. No existe por el momento evidencia firme en la realización de profilaxis dirigida al SNC para prevenir su infiltración en estadios precoces, no obstante, el modelo de pronóstico CITI ha sido validado externamente y puede ser útil en discriminar a los pacientes con LT/NK con alto riesgo de recaída del SNC basado en las características clínico-patológicas en el momento del diagnóstico. La incorporación de nuevas moléculas dirigidas a diana (inhibidores de JAK/STAT) que atraviesen la BHE pueden ser de utilidad en un futuro.

## Póster 21



### Hemoglobinuria paroxística nocturna: descripción demográfica, clínica y terapéutica de una serie de casos

\*Arellano Bruno, Francisco; \*Marco Soriano, Montiel; Córcoles Molina, Micaela; Lora Pérez, Eva; Bonanad Boix, Santiago

Hospital Universitari i Politècnic La Fe



#### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad adquirida hematológica rara (incidencia aproximada en España de 1-3 casos/1.000.000 habitantes/año) caracterizada por la proliferación clonal de una célula progenitora hematopoyética portadora de una mutación somática en el gen *PIG-A*. Clínicamente se puede presentar en forma de hemólisis intravascular, trombosis y citopenias consecuencia de una insuficiencia medular. En función del grado de hemólisis, la clínica y la presencia o no de otra enfermedad de la médula ósea (MO) la HPN se clasifica en: HPN clásica, HPN en el contexto de otra enfermedad primaria de la MO y HPN subclínica. El tratamiento de la enfermedad se basa en el tratamiento de soporte, el uso de inhibidores del complemento y en algunos casos el trasplante alogénico de MO.

Se presenta un estudio descriptivo de una serie de casos de pacientes con HPN con el objetivo de describir características demográficas, formas clínicas de presentación y tratamiento llevado a cabo.

#### METODOLOGÍA

Se ha realizado un estudio descriptivo de tipo retrospectivo, obteniendo los datos a través del registro de 18 pacientes con diagnóstico de HPN en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe (HUyP La Fe), en un período aproximado entre 2011 y 2023. Mediante la revisión de la historia clínica electrónica a través del programa Orion Clinic se han extraído datos demográficos, clínicos, etiológicos y terapéuticos, que han sido analizados con el programa Microsoft Excel versión 16.93.

#### RESULTADOS

Se estudiaron un total de 18 pacientes, en las Tablas 1 y 2 se exponen las principales características demográficas en relación al sexo y edad al diagnóstico de los pacientes estudiados, así como la forma de presentación al diagnóstico, expresados como frecuencias absolutas y relativa (%). La mediana de edad al diagnóstico del grupo fue 31 años.

Asimismo, se exponen en los Gráficos 1 y 2 las frecuencias relativas de las distintas formas clínicas de HPN observadas, siendo la mayoritaria la asociada a enfermedad primaria de la MO. Dentro de este último grupo el 83% se presentaron en el contexto de una aplasia medular, y el 17% restante en relación con un síndrome mielodisplásico (SMD).

Los datos expuestos en el Gráfico 3 corresponden, en el momento de la recogida de datos, a los 10 pacientes con tratamiento activo para la HPN o que recibieron un TPH. Se han excluido los *exitus* previos al tiempo de consulta de la historia clínica.

Se observa cómo 7 de 10 (70%) iniciaron tratamiento de soporte (inmunosupresores, transfusiones, anticoagulación, agonistas TPOr, etc) previo al uso de inhibidores del complemento. El 100% ha recibido eculizumab en algún momento, en un 70% con una duración superior a 20 meses. Un 40% presentó falta de respuesta y/o evento adverso que obligó a su suspensión.

De los que reciben inhibidores de complemento terminal (iC5) en la actualidad, el 62,5% están tratados con ravulizumab y en su totalidad iniciaron el tratamiento en el segundo trimestre de 2023. Únicamente una paciente está recibiendo Pegcetacoplán, inhibidor complemento proximal (iC3), aunque otro caso de la cohorte se encuentra pendiente de aprobación.

Datos demográficos (n=18)	
Sexo:	
- Hombre	8 (44,44%)
- Mujer	10 (55,56%)
Edad al diagnóstico	
- <18 años	2 (11,11%)
- 18 - 44 años	11 (61,11%)
- 45 - 64 años	2 (11,11%)
- ≥ 65 años	2 (11,11%)
- No conocida	1 (5,56%)

Tabla 1. Datos demográficos.

Forma de presentación (n=18)	
Crisis hemolíticas	8 (44,44%)
Citopenias	13 (72,22%)
Trombosis*	2 (11,11%)
Disfagia	3 (16,67%)
Dolor abdominal	2 (11,11%)

Tabla 2. Clínica al diagnóstico

\*Se identificaron de venas suprahepáticas y trombosis venosa profunda (TVP)

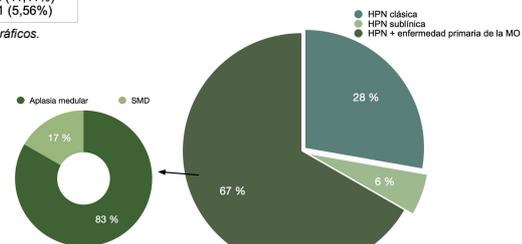


Gráfico 1 (derecha). Formas clínicas en la cohorte.

Gráfico 2 (izquierda). Enfermedades primarias de MO asociadas.

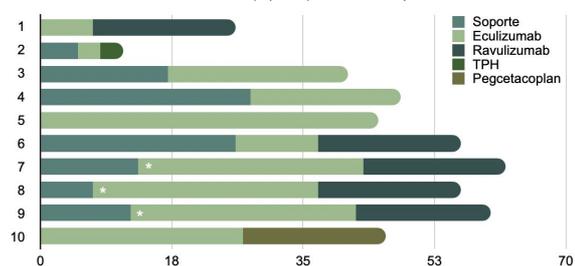


Gráfico 3. Duración de los diferentes tratamientos desde momento de diagnóstico.

\*Duración >30 meses

#### CONCLUSIONES

1. Nuestros datos concuerdan con la epidemiología descrita de la enfermedad, dado que la mediana de edad se situó en 31 años.
2. La forma más frecuente de presentación fueron las citopenias, en su mayoría anemia asociado o no a trombopenia.
3. La forma clínica predominante fue la HPN asociada con otra enfermedad primaria de la MO.
4. Todos los pacientes con tratamiento activo de la enfermedad han recibido inhibidores de complemento terminal (iC5) en algún momento; siendo el más utilizado actualmente el ravulizumab.

#### BIBLIOGRAFÍA



## Póster 22

# A PROPÓSITO DE UN CASO: CID CRÓNICA ASOCIADA A NEOPLASIA DE PRÓSTATA

Autores: Martínez C. I., Munuera I., Fernández B., Micó M., Morell J., Rodríguez P., Palao S., Mirete P., Gómez C., Torres M.R., Chova R., De Moya J.R., Morello D., Martí E.  
 Servicio de Hematología y hemoterapia. Hospital Clínic Universitari de València.

### INTRODUCCIÓN

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un trastorno de la coagulación que se puede presentar en una amplia variedad de situaciones clínicas. Para su diagnóstico, debe haber una sospecha activa en cuadros con clínica de diátesis hemorrágica, alteración de las vías de la coagulación y trombocitopenia. Dado que habitualmente es secundaria a una causa subyacente, su diagnóstico debe llevarnos a iniciar una búsqueda de ésta, incluyendo sepsis, traumatismo grave, neoplasias malignas sólidas y hematológicas, complicaciones obstétricas y trastornos vasculares. A continuación describimos un caso de un paciente que acude a urgencias por hematomas en miembros inferiores y superiores de nueva aparición sin traumatismo.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 88 años que acude a urgencias en noviembre de 2024 médicas de nuestro hospital por inicio desde hace 15 días de **hematomas en miembros inferiores y superiores espontáneos** y sin traumatismo previo. No ha presentado sangrado exteriorizado. El paciente lo relaciona con inicio de medicación antihipertensiva. Niega otra clínica.



Figura 1: Hematomas en MMII

**Como antecedentes:** HTA, dislipemia, enfermedad renal crónica, adenocarcinoma de recto intervenido libre de enfermedad, **adenocarcinoma de próstata avanzado** con infiltración ósea en tratamiento con apalutamida, decapeptyl y prednisona.

- **Bioquímica:** Creatinina 1,76 mg/dL, GOT 36 U/L, GPT 12 U/L, Bilirrubina total 0,37 mg/dL, LDH 526 U/L, PCR 12,6 mg/L.
- **Hemograma:** Leucocitos 11,09 x10<sup>9</sup>/L, neutrófilos 9,9 x10<sup>9</sup>/L, hemoglobina 9,7 gr/dL, **plaquetas 73 x10<sup>9</sup>/L**. Recuento plaquetar en citrato 68 x10<sup>9</sup>/L. Con plaquetas previamente normales. Anemia conocida.
- **Frotis sangre periférica:** Anisopoiquilocitosis eritrocitaria. Esquistocitos 2-3 por campo. Trombopenia confirmada. Serie leucocitaria confirmada manualmente sin observarse formas inmaduras.
- **Coagulación:** TP 26 segundos, **TP ratio 1,97**, Índice de Quick 36%, **APTT ratio 1,27**, **Fibrinógeno de claus 0,52 gr/L**, **Dímero-D 68.604 ng/mL**.
- **PSA: > 100 ng/mL**.



ISTH-DIC	JAAM-DIC
1. Trombopenia > 100 x 10 <sup>9</sup> /L 0 ≤ 100 x 10 <sup>9</sup> /L 1 < 50 x 10 <sup>9</sup> /L 2	> 120 x 10 <sup>9</sup> /L 0 80-120 x 10 <sup>9</sup> /L o disminución ≥ a 50% en últimas 24h 2 < 80 x 10 <sup>9</sup> /L o disminución > a 50% en últimas 24h 3
2. TP < 3 segundos más alargado 0 ≥ 3 < 6 segundos 1 > 6 segundos 2	2. TPratio < 1.2 0 > 1.2 1
3. Fibrinógeno > 1 gr/L 0 < 1 gr/L 1	3. Fibrinógeno (gr/dL) > 1.5 gr/L 0 1-1.5 gr/L 1 < 1 gr/L 2
4. Dímero-D No elevado 0 Moderadamente elevado 1 (250-5000 U/L) Fuertemente elevado 3 (>5.000 U/L)	4. FDP (ng/mL) < 10 ng/mL 0 10-25 ng/mL 1 > 25 ng/mL 3
	5. SIRS (T > 38°C o < 36°C, FC > 90 bpm, 2 hipertensiones sucesivas, leucocitos > 12 x 10 <sup>9</sup> /L o < 4000/mm <sup>3</sup> ) 0-2 criterios 0 > 3 criterios 1

Apoya CID > o igual a 4

Figura 2: Escalas de la ISTH y la JAAM como apoyo al diagnóstico de la CID

Así, dado la clínica del paciente, el antecedente de cáncer de próstata, los resultados de laboratorio y los resultados de las escalas de la ISTH: **7** y de la JAAM: **9**, se establece el diagnóstico de CID crónica con hipofibrinogenemia severa. Se inicia tratamiento con vitamina K y ácido tranexámico diario. No se inicia tratamiento con fibrinógeno dado no presentar sangrado activo y ser un paciente en tratamiento paliativo.

El paciente es valorado por oncología y dado la situación clínica se decide un manejo ambulatorio paliativo (se suspende apalutamida) activando la unidad de hospitalización a domicilio.

Finalmente el paciente ingresa a mediados de diciembre de 2024 en medicina interna por infección respiratoria y fracaso renal agudo siendo exitus el 19/12/24.

### DISCUSIÓN

La incidencia global de la CID clínicamente significativa en tumores sólidos es entorno el 7%. Los posibles mecanismos de la CID asociada a tumores sólidos incluyen la expresión del factor tisular por el tumor, lo que puede activar los factores de coagulación, o la expresión de proteínas fibrinolíticas. Además, la CID asociada a tumor sólido suele presentarse de forma más crónica y subclínica. Se estima que su incidencia en el cáncer de próstata se encuentra entre el 13-30%. Sin embargo, los signos clínicos de la CID se estima que se manifiestan en el 0.4-1.65% de los casos de cáncer de próstata, por lo que la mayoría tendría una presentación asintomática. Existen pocos casos de pacientes con cáncer de próstata que se presentan inicialmente con eventos hemorrágicos y que posteriormente se descubre que tienen CID secundaria a éste. La presencia de metástasis por cáncer de próstata puede ser un factor de riesgo significativo para el desarrollo de CID con fibrinólisis aumentada.

Existen tres subtipos de CID según el grado de fibrinólisis: CID con fibrinólisis suprimida, fibrinólisis equilibrada y fibrinólisis aumentada. En nuestro caso, el paciente presenta una CID con fibrinólisis aumentada debido a la activación excesiva del sistema fibrinolítico, con trombocitopenia significativa, fibrinógeno bajo y niveles elevados de productos de degradación de la fibrina (D- dímero). El tratamiento de la CID implica revertir la causa subyacente. Mientras tanto, se recomienda un tratamiento de apoyo para el manejo de las complicaciones.

### CONCLUSIONES

- Para el diagnóstico de la CID es muy importante el alto índice de sospecha ante clínica de diátesis hemorrágica, trombocitopenia y alteraciones en la coagulación. Así como buscar una causa subyacente entre las que destacan: sepsis, traumatismo grave, neoplasias malignas sólidas y hematológicas, complicaciones obstétricas y trastornos vasculares
- Las escalas de la ISTH y JAAM sirven como apoyo al diagnóstico.
- El tratamiento de la CID secundaria se basa en tratar la causa subyacente. Mientras tanto, se recomienda un tratamiento de apoyo para el manejo de las complicaciones.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Duran I, Tannock IF. Disseminated intravascular coagulation as the presenting sign of metastatic prostate cancer. J Gen Intern Med. 2006 Nov;21(11):C6-8. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00506.x. PMID: 17026724; PMCID: PMC1831660.
2. Levi M. Disseminated Intravascular Coagulation in Cancer: An Update. Semin Thromb Hemost. 2019 Jun;45(4):342-347. doi: 10.1055/s-0039-1687990. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31041800.
3. Hyman DM, Soff GA, Karpel IJ. Disseminated intravascular coagulation with excessive fibrinolysis in prostate cancer: a case series and review of the literature. Oncology. 2011;81(2):119-25. doi: 10.1159/000331705. Epub 2011 Oct 6. PMID: 21986538.
4. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, Hanrahan LR, Sigouas G. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study. Thromb Haemostasis. 2001 Sep;86(3):829-33. PMID: 11583315.
5. Greenberg DJ. Disseminated Intravascular Coagulation as the Initial Presentation of Metastatic Prostate Adenocarcinoma. Cureus. 2021 May 4;13(5):e14845. doi: 10.7759/cureus.14845. PMID: 34104590; PMCID: PMC8175095.

## Póster 23

### PACIENTES CON NEUTROPENIA. REVISIÓN DE CASOS.

Laura Belenguer de la Asunción; Nuria Claros Barrachina; Katusca Buelvas de la Ossa; María Mas Esteve; Clara Espinosa Arandis; Ana Ferrer Rodrigo; Lola Beltrán Archilés; Víctor Blasco Ibáñez; Iván Andreu Vilarroig; Carolina Cañigral Ortiz; Manuel Fernández-Delgado Momparler; Adriana Gascón Buj; Luis Serrano Picazo; Carmen Freiría Alberte; Ana Facal Malvar; Monica Lisseth Torres Macías; Raimundo García Boyero.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón.

#### Introducción

La neutropenia, que se define como una disminución en el número de neutrófilos por debajo de 1.800 células/uL, considerándose grave cuando la cifra es inferior a 1000 células/uL, constituye una de las consultas más frecuentes en el ámbito de la hematología. Puede ser secundaria a una amplia variedad de causas, de las cuales la mayoría corresponden a etiologías no hematológicas, de ahí la importancia de identificar las neutropenias originadas por causas no hematológicas y evaluar el impacto de estos diagnósticos en el enfoque y manejo de los pacientes.

#### Objetivos

Describir las características clínicas y pruebas de laboratorio de las neutropenias estudiadas en un periodo de seis meses en el Hospital General Universitario de Castellón (HGUC), centrándose en el diagnóstico definitivo de las causas, hematológicas y no hematológicas.

Realizar un análisis detallado para intentar establecer correlaciones entre el grado de neutropenia y el diagnóstico final, así como para establecer conclusiones que contribuyan a la optimización de los recursos diagnósticos adicionales.

#### Resultados

Se analizaron las historias clínicas de 210 pacientes con neutropenia (de los que se pudo estudiar 201), con una media de edad de 57 años (17-92), siendo un 75% mujeres y 25% hombres, con una cifra media de neutrófilos de 1360/uL (500-1.800).

De los 201 pacientes, el 95% tenía toda la batería de pruebas realizadas (fórmula manual, Coombs directo, vitamina B12, ácido fólico, cobre, ac antigranulocitarios, inmunoglobulinas, autoinmunidad, poblaciones linfocitarias, serología y parámetros de hemólisis).

Un 7% de la muestra fue diagnosticada de enfermedad hematológica (1 linfoma folicular, 2 mieloma múltiple, 1 agranulocitosis, 2 linfoma difuso B de alto grado, 6 síndrome mielodisplásico, 1 leucemia mielomonocítica crónica y 1 hemofilia adquirida) y el 93% de causas no hematológicas (figura 1).

Respecto al grupo estudiado, el 24% de pacientes corrigieron la neutropenia de forma espontánea, un 18% correspondían a neutropenia idiopática, un 21% a neutropenia autoinmune, un 14% a neutropenia con déficit carencial (hay que señalar que también se encontró déficit carencial en algunos casos con otro diagnóstico), siendo finalmente los porcentajes de neutropenia postinfecciosa, cíclica o secundaria a enf. autoinmune entre el 5% y 7% (figura 2).

Un 13% (26 pacientes) presentaban clínica infecciosa sin correlación con la causa de la neutropenia.

Un 16% (32 pacientes) de las neutropenias iban asociadas a otras citopenias (anemia y trombopenia).

Los ac antigranulocitarios fueron positivos en el 20% (40 pacientes), siendo diagnosticados de neutropenia autoinmune primaria.

Del 7% de neutropenias fue secundaria a enfermedades autoinmunes, el 6% presentaba ANA positivo, y el 1% síndrome de Sjögren.

Hemos encontrado déficit de vitamina B12 en 22 casos (11%), de ácido fólico en 12 casos (6%) y déficit de cobre en 42 casos (21%), estando un porcentaje de ellos incluidos en otros grupos.

Se utilizó el test de ANOVA para analizar los resultados (figura 3) no observándose diferencias significativas entre el grado de neutropenia y la causa que la produce.

#### Materiales y métodos

Periodo	Del 1 de enero de 2023 al 30 de junio de 2023
Ámbito	Servicio de Hematología y Hemoterapia del HGUC
Tipo de estudio	Análisis descriptivo retrospectivo
Fuente de información	Variables clínicas obtenidas de historia clínica electrónica (OrionClinic®).
Criterios de inclusión	Pacientes con neutropenia valorados durante el año 2023.
Criterios de exclusión	Pacientes que padecían enfermedad hematológica conocida.

Figura 1

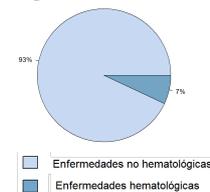


Figura 2

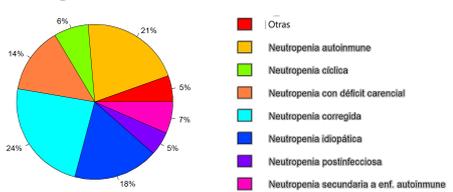
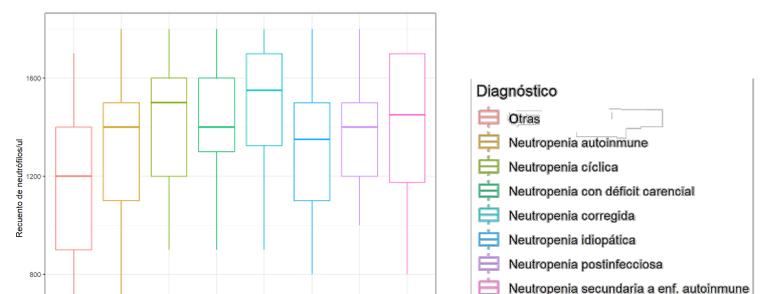


Figura 3



#### Conclusiones.

1. La mayoría de las neutropenias tratadas en el HGUC no se explican por causas hematológicas. Un porcentaje importante se corrige espontáneamente.
2. No se objetiva correlación entre el recuento de neutrófilos y el diagnóstico final, por lo que no parece un valor útil para orientar el diagnóstico.
3. Una propuesta para optimizar los recursos de un Servicio de Hematología sería realizar un seguimiento analítico y clínico por atención primaria, durante un tiempo por determinar, lo que evitaría la valoración en hematología de neutropenias que se corrigen espontáneamente.

#### Bibliografía

1. Gibson C, Berliner N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. Blood. 2014 Aug 21;124(8):1251-8; quiz 1378. doi: 10.1182/blood-2014-02-482612. Epub 2014 May 28. PMID: 24869938.
2. Newburger PE. Autoimmune and other acquired neutropenias. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):38-42. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.38. PMID: 27913460; PMCID: PMC5380382.

## Póster 24

# ESTUDIO GENÉTICO Y MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA APLASIA MEDULAR



Soledad Delgado<sup>1</sup>, Marta Santiago<sup>1</sup>, Lara Eritzpokhoff<sup>1</sup>, Elvira Mora<sup>1</sup>, Marina Suárez<sup>1</sup>, Ana Bataller<sup>1</sup>, Gayane Avetisyan<sup>1</sup>, Irene Luna<sup>1</sup>, Ana Vicente<sup>1</sup>, María Leonor Senent<sup>1</sup>, Dolores Linares<sup>1</sup>, Rafael Andreu<sup>1</sup>, Samuel Romero<sup>1</sup>, Beatriz Martín<sup>1</sup>, Lourdes Cerdón<sup>1</sup>, Amparo Sempere<sup>2</sup>, Alexandro Liquori<sup>1</sup>, Ángel Zúñiga<sup>1</sup>, José Cervera<sup>2</sup>, Javier de la Rubia<sup>1</sup>, Esperanza Such<sup>1</sup>

1. Hospital Universitari i Politècnic La Fe

### INTRODUCCIÓN

Los pacientes con aplasia medular pueden desarrollar mutaciones adquiridas que podrían evolucionar hacia hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA). Las guías clínicas del GETH recomiendan realizar estudios genéticos convencionales como cariotipo y FISH (cromosomas 5, 7, 8 y 13) en médula ósea a todos los pacientes con diagnóstico de aplasia medular, con la limitación de que en la mayoría de casos se trata de médulas hipocelulares con cariotipo no valorable. Esto nos obliga a buscar técnicas novedosas como el mapeo óptico genómico. Las nuevas tecnologías de secuenciación (NGS) permiten confirmar el diagnóstico en pacientes con insuficiencia medular de etiología congénita e identificar la aparición de evolución clonal.

### OBJETIVOS

Realizar un estudio descriptivo de los resultados obtenidos con técnicas citogenéticas convencionales (cariotipo), mapeo óptico genómico (OGM), NGS y estudio de clon HPN por citometría de flujo (CMF) en 8 pacientes con diagnóstico de aplasia medular.

### MATERIAL Y MÉTODOS

En el Hospital La Fe, entre marzo de 2022 y marzo de 2024, se ha realizado un estudio genético convencional por cariotipo, OGM, NGS con panel mieloide, NGS con panel de insuficiencias medulares y estudio de clon de HPN por CMF a 8 pacientes con diagnóstico de aplasia medular.

### RESULTADOS

De los **8 pacientes** estudiados 6 (75%) eran hombres y 2 (25%) eran mujeres, con una **mediana de edad de 28 años** [6-64]. En 5/8 (63%) el estudio se realizó en sangre periférica y en 3/8 (37%) en médula ósea. En 5/8 (63%) se encontró alguna alteración genética o molecular y 5/8 (63%) tenían un clon HPN por CMF. En 5/8 (63%) pacientes el **cariotipo no fue valorable**. El **OGM** detectó alteraciones en 2/8 (25%) y **fue valorable en el 100%** de los pacientes. Con el **panel de NGS mieloide** se encontraron variantes de **ASXL1** en 3/8 (38%) pacientes. El panel de **NGS de insuficiencias medulares** permitió realizar el diagnóstico confirmatorio de **disqueratosis congénita** en uno de los pacientes. Los resultados se encuentran resumidos en la Tabla 1

	Cariotipo	OGM	NGS mieloide	NGS insuficiencias medulares	Clon HPN por CMF
Paciente 1	No valorable	Normal	Normal	<i>RTEL1</i> : heterocigoto compuesto c.2920C>T p.Arg974 y c.658G>A p.Asp220Asn	No
Paciente 2	No valorable	Normal	<i>ASXL1</i> p.Arg1068* - VAF2,6%	Normal	Si*
Paciente 3	No valorable	Normal	Normal	Normal	No
Paciente 4	No valorable	Monosomía cromosoma 7	<i>ASXL1</i> p.P701Gfs*13- VAF 4,4%	Normal	Sí
Paciente 5	No valorable	Normal	Normal	Normal	Si*
Paciente 6	Normal	Normal	Normal	Normal	Sí
Paciente 7	Normal	Normal	<i>ASXL1</i> p.Gln733* - VAF 6%	Normal	Si*
Paciente 8	46,XYdel(1)(p33), del(11)(q22), del(20)(q11q13)[10]	Cariotipo complejo	Normal	Normal	No

Tabla 1. Resultados del estudio genético, molecular y clon HPN por CMF

\*Pacientes con presencia del clon HPN sin diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna.

### CONCLUSIÓN

En nuestro centro, además de la citogenética convencional, hemos implementado el uso de NGS en el diagnóstico de estos pacientes, lo que nos permite un diagnóstico más preciso, permitiendo la identificación de etiologías congénitas y la aparición de mutaciones adquiridas que pueden modificar el curso de la enfermedad. Además, otras técnicas novedosas como el OGM pueden ser una alternativa en los casos en los que la citogenética no es valorable por hipocelularidad.

## Póster 25

# ANTI-TRBC1 (JOVI-1). UN MARCADOR DE CLONALIDAD T EN CITOMETRÍA DE FLUJO

**LaFe**  
Hospital  
Universitari  
i Politècnic

S. Delgado<sup>1</sup>, D. Linares<sup>1</sup>, M. Suárez<sup>1</sup>, A. Carril<sup>1</sup>, A. Bataller<sup>1</sup>, R. Andreu<sup>1</sup>, S. Romero<sup>1</sup>, B. Martín<sup>1</sup>, I. Luna<sup>1</sup>, L. Cordón<sup>1</sup>, A. Sempere<sup>1</sup>.

1. Hospital Universitari i Politècnic La Fe

## INTRODUCCIÓN

El estudio de la clonalidad T por el análisis del reordenamiento del receptor de célula T (TCR) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica sensible para detectar clonalidad, pero no proporciona información sobre el tamaño ni el fenotipo de la población linfocítica.

El anti-TRBC1 (clon JOVI-1) es un anticuerpo monoclonal utilizado para la evaluación de clonalidad de las células Tαβ por citometría de flujo (CMF). Los linfocitos Tαβ van a presentar uno de los dos dominios de la cadena β, TRBC1 o TRBC2, que son excluyentes entre sí. Las células Tαβ normales o reactivas mostrarán una expresión polítípica, positividad tanto para TRBC1 como para TRBC2 (TRBC1 negativo), mientras que las monoclonales o malignas mostrarán una expresión monotípica.

## OBJETIVOS

Nuestro objetivo es realizar un análisis descriptivo de los resultados de la expresión de TRBC1 por CMF para evaluar la clonalidad de linfocitos T en pacientes con sospecha de síndrome linfoproliferativo T (SLPC-T), y compararlos con los obtenidos por PCR.

## MATERIAL Y MÉTODOS

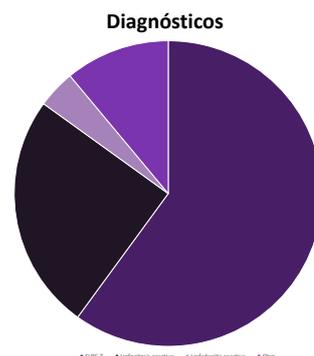
En el Hospital La Fe, entre marzo de 2023 y abril de 2024, se ha utilizado anti-TRBC1 en CMF para evaluar la clonalidad de célula T en muestras de 47 pacientes con sospecha de SLPC-T. El anti-TRBC1 fue incluido en un panel de anticuerpos de 8 fluorescencias para estudiar células T (CD2/CD3/CD4/CD5/CD8/CD7 y CD45)

## RESULTADOS

De las 47 muestras estudiadas, 17 (36%) de ellas pertenecían a mujeres y 30 (63%) a hombres, con una mediana de edad de 66 años. En 9/47 (19%) el análisis se llevó a cabo en médula ósea (MO), en 2/47 (4%) en una adenopatía y el resto 36/47 (76%) en sangre periférica (SP). La mediana de linfocitos en el momento de la evaluación fue de 3730/mm<sup>3</sup>, con una mediana de linfocitos T del 84,7%. En cuanto a los diagnósticos finales, 28/47 (60%) fueron SLPC-T, 12/47 (25%) linfocitosis reactivas, 2/47 (4%) linfadenitis reactivas y el resto de pacientes, 5/47 (11%), obtuvieron otro diagnóstico. En 36/47 (77%) la clonalidad T se evaluó también por PCR. Se observó una concordancia del 80,6% entre la PCR y la expresión de TRBC1 en citometría (Tabla 1). Entre los 7 pacientes con resultados discordantes hubo 6 SLPC-T y una LLC.

PCR	Anti-TRBC1 en CMF	
	Polítípico n=16	Monotípico n=22
Poli/ Oligoclonal n=21	<b>14/21 (67%)</b>	<b>7/21 (33%)</b>
Monoclonal n=15	<b>0/15 (0%)</b>	<b>15/15 (100%)</b>

Tabla 1



## CONCLUSIÓN

El uso de anti-TRBC1 es una herramienta útil para distinguir entre células T clonales y reactivas. Los resultados de la citometría de flujo son concordantes con los del análisis molecular, además nos permite una caracterización fenotípica de la población T clonal.

# Póster 26



## EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE AZACITIDINA EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA EN VIDA REAL

Ernesto M. Talegón de la Fuente<sup>1</sup>, Lara Eritzkpohoff<sup>1</sup>, Aida Carril Barcia<sup>1</sup>, Francisco Arellano<sup>1</sup>, Micaela Corcoles<sup>1</sup>, Eva Lora<sup>1</sup>, Montiel Marco<sup>1</sup>, Ana Belen Gálvez<sup>1</sup>, Brais Lamas<sup>1</sup>, Clara Sopena<sup>1</sup>, Ana Bataller<sup>1</sup>, Soledad Delgado<sup>1</sup>, Marina Suarez<sup>1</sup>, María Jesús Arilla<sup>1</sup>, Esperanza Such<sup>1</sup>, María Leonor Senent<sup>1</sup>, Ana Vicente<sup>1</sup>, Irene Luna<sup>1</sup>, Vicente Ruiz<sup>1</sup>, Eduardo Lopez Briz<sup>1</sup>, Javier de La Rubia<sup>1</sup>, Santiago Furió<sup>1</sup>, Elvira Mora<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Autores con igual participación en la realización del trabajo. <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. <sup>3</sup>Unidad de Hospitalización a domicilio del Hospital La Fe. <sup>4</sup>Servicio de farmacia hospitalaria Hospital La Fe.

### INTRODUCCIÓN

Las neoplasias mielodisplásicas (SMD) son un conjunto de entidades caracterizadas por una hematopoyesis clonal y disfuncional que conlleva la aparición de citopenias y displasia. La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), que además asocia monocitosis. El pronóstico de estos pacientes está principalmente condicionado por el riesgo de progresión hacia una leucemia mieloide aguda (LMA), así como las consecuencias de las citopenias, implicando muchas veces una dependencia transfusional y cierto riesgo infeccioso secundario a la neutropenia.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) es el único tratamiento curativo, sin embargo, dado que la mediana de edad al diagnóstico se sitúa en torno a los 70 años, en muchas ocasiones la realización del trasplante no se puede llevar a cabo. Indicada como tratamiento para los pacientes con SMD o LMMC de alto riesgo no candidatos a TPH (o bien como terapia puente al trasplante), la azacitidina ha demostrado aumentar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, mejorando así el pronóstico en estos casos, si bien, estudios previos en vida real no han demostrado los mismos resultados que el estudio pivotal (1). El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia en vida real, tras más de 10 años de experiencia, de azacitidina como tratamiento en una serie de pacientes diagnosticados de SMD o LMMC, comparándolo así con los resultados de estudios previos.

### METODOLOGÍA

Realizamos un estudio retrospectivo unicéntrico de una cohorte de pacientes diagnosticados de SMD o LMMC tratados con azacitidina en HUIP La Fe desde noviembre 2014 hasta enero de 2025. Se incluyeron los pacientes que llevaron al menos un ciclo de azacitidina. Se recogieron las características de los pacientes al diagnóstico y al inicio del tratamiento con azacitidina descritas en la **Tabla 1**. Realizamos un análisis Kaplan-Meier de la supervivencia global (definida como el tiempo desde el inicio de azacitidina hasta la muerte por cualquier causa o último seguimiento) y de la incidencia acumulada de progresión a LMA desde el diagnóstico. Los pacientes que siguieron vivos fueron censurados.

### RESULTADOS

Características de los pacientes (n=75)	Valor		
Edad (años)	70 (36-88)		
Género, n (%)			
Mujeres	26 (34,2)		
Hombres	50 (65,8)		
Diagnóstico inicial (WHO 2022), n (%)	Diagnóstico al inicio de AZA (WHO 2022), n (%)		
SMD-LB	10 (13,33)	SMD-LB	4 (5,33)
SMD-IB1	22(29,33)	SMD-IB1	24 (32)
SMD-IB2	20 (26,66)	SMD-IB2	31 (41,33)
SMD-Sq	3(4)	SMD-SF3B1	1(1,33)
SMD-SF3B1	4(5,33)	SMD-biTP53	2 (2,66)
SMD-h	1(1,33)	SMD-h	1 (1,33)
SMD-biTP53	2(2,66)	LMMC-1	5 (6,66)
LMMC-1	7(9,33)	LMMC-2	7(9,33)
LMMC-2	6 (8)		
Dependencia transfusional al inicio del tratamiento, n			
No	31 (41,33)		
Sí	44 (58,67)		
CPSS (n=13)			
Bajo	2 (22,2)		
Intermedio-1	4 (5,33)		
Intermedio-2	5 (6,67)		
Alto	2 (2,67)		
IPSS-R, n (%)			
Muy bajo	3 (4)		
Bajo	10 (13,33)		
Intermedio	12 (16)		
Alto	26 (34,67)		
Muy alto	11 (14,67)		
Categoría citogenética, n (%)			
Muy bajo	1 (1,33)		
Bajo	44 (58,67)		
Intermedio	11 (14,67)		
Alto	8 (10,67)		
Muy alto	10(13,33)		
No disponible	3 (4)		
SMD secundario, n (%)	16 (21,33)		
Estado de TP53, n			
No mutado	52 (69,33)		
Mutado	10 (13,33)		
No disponible	13 (17,33)		

Tabla 1. Características de los pacientes. SMD-LB: SMD con bajo porcentaje de blastos; SMD-IB1: SMD incremento de blastos tipo 1; SMD-IB2: SMD incremento de blastos tipo 2; SMD-Sq: SMD con deficiencia Sq aislada; SMD-SF3B1: SMD con pocos blastos y mutación en SF3B1; SMD-h: SMD hipoplásico; SMD-biTP53: SMD con inactivación bialélica de TP53; LMMC-1: leucemia mielomonocítica crónica tipo 1; LMMC-2: leucemia mielomonocítica crónica tipo 2.

- El tiempo entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento con azacitidina fue de una mediana de 2,31 meses (rango 0,2-216,4).
- La mediana de seguimiento desde el inicio de azacitidina fue de 16,89 meses (rango 0,59-115,58).
- Los pacientes de nuestra cohorte recibieron una mediana de 7 ciclos de azacitidina (rango 1-92). 29 pacientes (38,7%) recibieron tratamiento con azacitidina durante más de 12 meses.
- El 28% de los pacientes (n=21) llevaron a cabo el tratamiento en su domicilio, dentro del programa "AZAHome", debido a la implementación de este en los últimos años.
- Un total de 22 pacientes (de los 44 que requerían transfusiones periódicas) alcanzan independencia transfusional (50% del total).
- 18 pacientes (24%) reciben un TPH posterior a azacitidina, con una mediana de 4,2 meses (rango 1,7-10,9) desde el inicio de esta.

- La incidencia acumulada de transformación a LMA es del 52,8% a 5 años (IC95% 39,2-66,3%). La mediana de tiempo de progresión a LMA desde el inicio de tratamiento con azacitidina estimada de 37,4 meses (rango 0,6-42,2 meses).
- 40 pacientes (53,3%) fallecen durante el seguimiento, con una mediana de supervivencia de 15,5 meses (rango 3,6-94,2) desde inicio de tratamiento azacitidina y de 22,5 meses (rango 4,3-220) desde el diagnóstico.
- La supervivencia global de la serie es 29,9 meses de mediana desde el inicio de azacitidina (IC95% 20,9-38,8) con una probabilidad de supervivencia global a 2 y 5 años de 56,5% (IC95%, 43,9-69,1%) y 28,4% (IC95%, 14,8-41,9%), respectivamente. No se observaron diferencias significativas, ni en supervivencia global desde inicio de azacitidina ni en tiempo hasta progresión a LMA, entre SMD y LMMC.

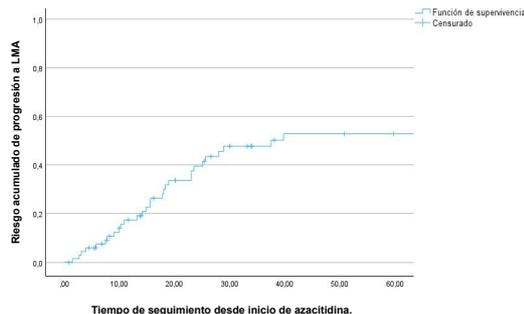
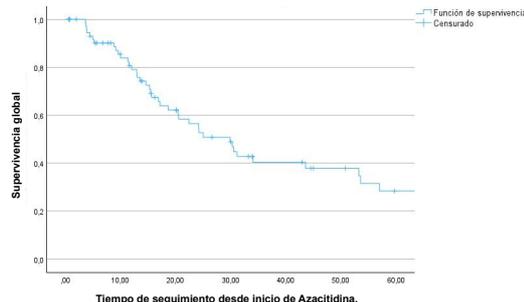


Imagen 1. Arriba: Supervivencia global desde el inicio de azacitidina. Abajo: Riesgo de progresión a LMA desde el inicio de azacitidina. Todos los pacientes han sido incluidos por no hallar diferencias estadísticamente significativas entre el grupo LMMC y SMD.

### CONCLUSIONES

La azacitidina es actualmente el *standard of care* para pacientes con SMD y LMMC de alto riesgo y no candidatos a trasplante (o como puente al trasplante). En el primer ensayo randomizado inicial publicado en 2014 (1), los pacientes tratados con azacitidina presentaban una mediana de supervivencia de 24,5 meses contra 15 meses para el tratamiento convencional. Sin embargo, en estudios en vida real posteriores se encontraban medianas de supervivencia global más bajas (13,4 meses en Australia en 2023 (2) y 13,4 meses en el registro español en 2015 (3)). Nuestra cohorte presenta una mediana de supervivencia global de 29,9 meses. La diferencia se puede explicar por un mejor manejo de estos pacientes con ajuste de ciclos según la toxicidad, por una cohorte de pacientes incluyendo los candidatos a trasplantes que llevaron azacitidina como terapia puente y posiblemente una mayor heterogeneidad del riesgo al diagnóstico. Aun así, la probabilidad de progresión a LMA sigue siendo elevada y define el pronóstico de estos pacientes. La falta de nuevas opciones terapéuticas limita la mejora del pronóstico, subrayando la necesidad de desarrollar tratamientos más eficaces que prolonguen la supervivencia y retrasen la progresión de estos pacientes.

### REFERENCIAS

- (1) Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattlermann N, Sanz G, List A, Gore SD, Seymour JF, Bennett JM, Byrd J, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach C, Silverman LR; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009 Mar;10(3):223-32. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70003-3. Epub 2009 Feb 21. PMID: 19230772; PMCID: PMC4086808.
- (2) Enjeti A, Ashraf A, Cailliet V, Alam A, Silar J, Keer H, Castaldi F, Payne T. Real-world study of the use of azacitidine in myelodysplasia in Australia. *EJHaem.* 2024 May 17;5(3):527-534. doi: 10.1002/jha2.911. PMID: 38895081; PMCID: PMC11182405.
- (3) Bernal T, Martínez-Cambior P, Sánchez-García J, de Paz R, Luño E, Nomdedeu B, Ardanaz MT, Pedro C, Amigo ML, Xicoy B, del Cañizo C, Tormo M, Bargay J, Valcárcel D, Brunet S, Benloch L, Sanz G; Spanish Group on Myelodysplastic Syndromes; PETHEMA Foundation; Spanish Society of Hematology. Effectiveness of azacitidine in unselected high-risk myelodysplastic syndromes: results from the Spanish registry. *Leukemia.* 2015 Sep;29(9):1875-81. doi: 10.1038/leu.2015.115. Epub 2015 May 6. PMID: 25943181.

## Póster 27

Marina González Martínez <sup>1</sup>; Paula Piñero Romero <sup>2</sup>; Rocío Gonzalez Martínez <sup>2</sup> Lucía Gil Lozoya <sup>2</sup>; Marta Velasco Chico <sup>2</sup>; Mar Botella Folch <sup>2</sup>; Vanesa Díaz Rodríguez <sup>2</sup>; Pablo Manresa Manresa <sup>2</sup>; Javier López Marín <sup>2</sup>; Elena Marín Sánchez <sup>2</sup>; Pilar Ruiz Sogorb<sup>2</sup>; Laura Blázquez Izquierdo<sup>2</sup>; Fabián Tarín Rodrigo <sup>2,2</sup>

1. Hospital General Universitario Dr. Balmis 2. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)

### Introducción

En los últimos años, los avances en diferentes técnicas diagnósticas han permitido caracterizar los compartimentos más inmaduros en leucemia mieloblástica aguda (LMA). La stem cell leucémica (SCL) se identifica como la fracción de progenitores CD34+ CD38- aberrantes y es considerada como un potencial reservorio quimiorresistente de la enfermedad. Aunque hay datos que otorgan valor pronostico a la proporción de SCL detectable en una muestra al diagnóstico, la información acerca de esta población y su significado clínico es limitada.

### Objetivos



Detectar, cuantificar y caracterizar SCLs en muestras de LMA al diagnóstico por citometría de flujo de última generación.



Investigar su relación con distintos subtipos moleculares de LMA.



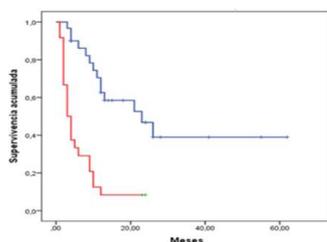
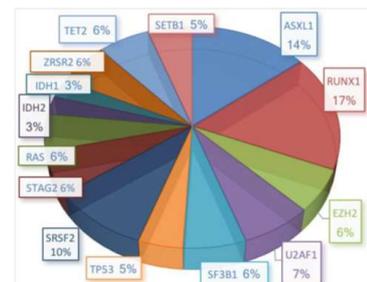
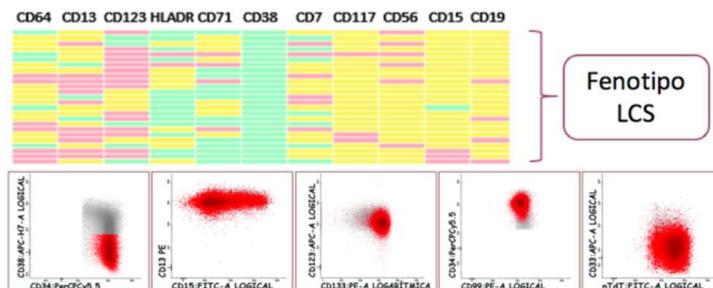
Correlacionar la proporción de SCLs al diagnóstico con la evolución clínica

### Material y métodos

- Estudio de 141 pacientes con LAM de nuevo diagnóstico (77 AML con alteraciones recurrentes y 64 NOS, secundarios a terapia o asociadas a cambios displásicos).
- Identificación de fenotipo SCL mediante análisis automatizado por citometría de flujo estandarizada (panel LMA EuroFlow) utilizando bases de datos de normalidad específicamente diseñadas.
- Clasificación de casos según análisis jerárquico para identificar patrones diferenciados de expresión.
- Estudio NGS utilizando paneles validados para patología mielóide.
- Análisis comparativo de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier y test Log Rank.

### Resultados

- Un 22% de pacientes de nuestra serie presentan fenotipo SCL en >1% de los blastos leucémicos. Este fenotipo se detectó en un 4/77 de las LMA con alteraciones recurrentes y 27/64 AML NOS.
- Las SCL presentan fenotipo variable destacando la baja expresión de CD71, HLA-DR y el aumento de CD133, CD123 y CD7. En menor medida se detectan alteraciones en la expresión de CD13 y CD64 (Figura inferior izquierda).



- Porcentajes elevados de SCL se asociaron especialmente a leucemias de fenotipo inmaduro, con citogenética y paisaje mutacional propio de LAM asociada con mielodisplasia y LAM con anomalías en p53 (Figura superior derecha).
- El fenotipo SCL es poco frecuente en LAM con alteraciones recurrentes y prácticamente inexistente en las variantes PML/RARa+ y NPM1+
- Porcentajes elevados de SCLs al diagnóstico se asociaron a una evolución especialmente desfavorable, quimiorresistencia o recaída precoz (Figura inferior).

### Conclusiones

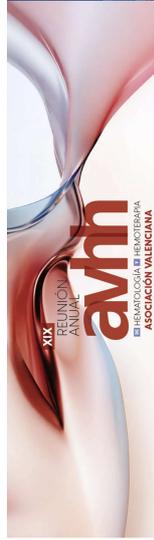
- La SCL expresa perfiles antigénicos diferenciados respecto a los compartimentos normales que representan dianas potenciales para terapias dirigidas.
- Los datos obtenidos indican que el fenotipo SCL se asocia especialmente a LAM con perfil molecular correspondiente a variantes con cambios displásicos o anomalías en p53 y evolución clínica desfavorable

# Póster 28



## ESTRATEGIA AUTOMATIZADA DE ALTA SENSIBILIDAD PARA EL ESTUDIO DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LMA MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO Y NGS.

Paula Piñero<sup>1</sup>, Rocío González<sup>1</sup>, Elena Martín<sup>2</sup>, Vanesa Díaz<sup>2</sup>, Marina González<sup>2</sup>, Pablo Mamresac<sup>2</sup>, Javier López<sup>2</sup>, Carmen García<sup>2</sup>, Fabián Barón<sup>2</sup>  
 1. ISABIAL, ALICANTE, España; 2. Hospital General Universitario Dr. Balmis, ALICANTE, España



### INTRODUCCIÓN

La citometría de flujo (CMF) es la técnica de elección para el estudio de la enfermedad mínima residual (EMR) en la leucemia mieloide aguda (LMA) cuando no existen alteraciones moleculares subsidiarias de seguimiento por PCR.

La detección de mutaciones de leucemia mediante secuenciación de nueva generación (NGS) puede utilizarse potencialmente para identificar la enfermedad residual. Estudios recientes sugieren que la enfermedad residual, detectada simultáneamente mediante CMF y NGS, confirió el mayor riesgo de recidiva, en comparación con los pacientes que dieron negativo en ambos ensayos o que tuvieron resultados discordantes.

### OBJETIVOS

- Comparar los resultados del análisis de EMR-CMF y EMR-NGS en pacientes con LMA en su primera remisión completa.
- Validar una estrategia de CMF automatizada diferente de la normal (DFN) para el estudio de EMR a través de su correlación con NGS.

### MÉTODOS

Se evaluaron 35 muestras de médula ósea en remisión morfológica 28 días tras el primer ciclo de inducción (protocolo 3+7) y 9 tras 21 días de tratamiento con AZA+Venetoclax.

El estudio CMF-EMR se realizó utilizando un enfoque integrado LAIP-DFN basado en procedimientos automatizados para identificar y caracterizar las poblaciones aberrantes como ha descrito previamente (Piñero P, et al. Cancers (Basel). 2022 Aug;14(16):4070).

Las librerías NGS se sintetizaron utilizando el panel de ADN Qiaseq Targeted Human Myeloid Neoplasms DHS-0032, que incluye un total de 141 genes.

Los resultados se analizaron utilizando el software CLC Genomics Workbench y la plataforma QCMerger (Qiagen). La mínima VAF considerada fue del 1%.

### RESULTADOS

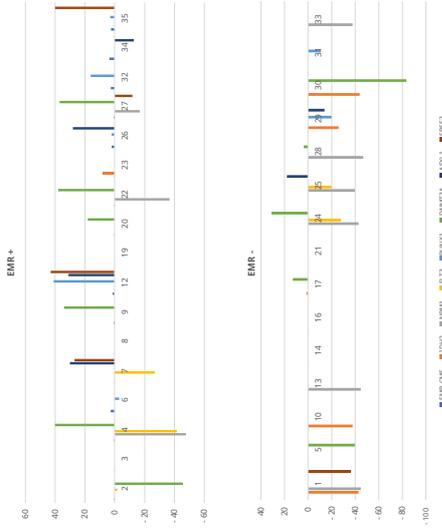
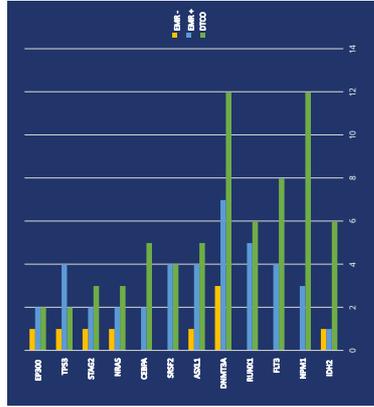
- Ninguno de los pacientes que presentaron una EMR-CMF negativa presentaron mutaciones patogénicas por NGS, a excepción de DNMT3A.

- DNMT3A es un gen de comportamiento variable. Sin embargo, en algunos pacientes, parece estar asociado a la evolución de la clona tumoral. 14 pacientes presentaron alteraciones en DNMT3A al diagnóstico, que persistieron en 9 pacientes cuando se realizó la evaluación de EMR. 6 correspondieron a casos EMR-CMF+ y 3 a casos EMR-CMF-. Curiosamente, en los pacientes FCM-MRD-, la VAF de DNMT3A se redujo en al menos un 30%.

- La presencia de mutaciones en RUNX1, TP53 y EP300 sólo se observó en muestras EMR-CMF+, incluyendo las mutaciones emergentes en TP53. La aparición de nuevas alteraciones sugiere la presencia de mutaciones subclonales preexistentes, no detectadas en el momento del diagnóstico.

- La alta concordancia entre los resultados de EMR-CMF y EMR-NGS refuerza la necesidad de implementar estrategias de EMR-NGS objetivas, basadas en poblaciones DFN, para lograr la máxima sensibilidad en la detección de la enfermedad residual.

- Debido al comportamiento heterogéneo de la LMA, no parece posible establecer un patrón mutacional o fenotípico que pueda utilizarse de forma universal. Además, la detección de mutaciones patogénicas en muestras negativas por EMR-CMF evidencia la necesidad de mejorar los estudios de EMR, apoyando el uso de una combinación de CMF y NGS.



### CONCLUSIONES

- La monitorización individualizada es esencial para la identificación de la enfermedad mínima residual en LMA.
- La monitorización óptima debería emplear una combinación de estudios moleculares y citometría de flujo para maximizar la sensibilidad diagnóstica.
- El rol y la prevalencia de ciertos genes en LMA continúa sin estar completamente esclarecido.

### REFERENCIAS

- Piñero P, et al. Leukemia. 2021 May;35(5):1392-1404.
- Gujarrío F, et al. Curr Oncol. 2023 May;30(6):5201-5213.
- Piñero et al. Cancers (Basel). 2022 Aug;14(16):4070.

### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración de Astellas Pharma en este proyecto.

### INFORMACIÓN DE CONTACTO

Hematomolecular@isabial.es

## Póster 29



### PAISAJE MUTACIONAL POR NGS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO. EXPERIENCIA DEL GRUPO DE DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO AVANZADO DE ALICANTE

Marina González Martínez <sup>1</sup>; Paula Piñero Romero <sup>2</sup>; Rocío González Martínez <sup>2</sup>; Lucía Gil Lozoya <sup>2</sup>; Marta Velasco Chico <sup>2</sup>; Mar Botella Folch <sup>2</sup>; Vanesa Díaz Rodríguez <sup>2</sup>; Pablo Manresa Manresa <sup>2</sup>; Javier López Marín <sup>2</sup>; Elena Marín Sánchez <sup>2</sup>; Fabián Tarín Rodrigo <sup>2,2</sup>

<sup>1</sup> Hospital General Universitario Dr. Balmis <sup>2</sup> Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)

### Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad genéticamente heterogénea. Los estudios genómicos revelan la presencia de una amplia variedad de mutaciones, aneuploidías y translocaciones cuya frecuencia es significativamente mayor en comparación con otras neoplasias. La secuenciación de nueva generación (NGS) permite una evaluación exhaustiva de las mutaciones con relevancia diagnóstica y pronóstica, así como la identificación de predictores de respuesta al tratamiento y posibles dianas terapéuticas.

### Objetivos

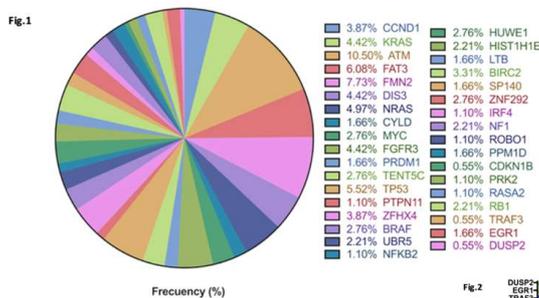
Investigar el paisaje mutacional mediante NGS y analizar las características diferenciales entre pacientes con MM que presentan hiperdiploidía y aquellos con translocaciones.

### Material y métodos

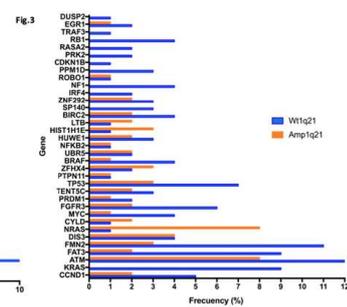
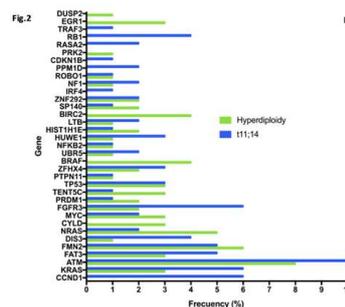
- Se realizó NGS en una cohorte de 56 pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple (MM) que incluyó 24 individuos con hiperdiploidía, 22 con la translocación t(11;14), 19 con amplificaciones de 1q21 y 7 con delección de p53.
- Las células plasmáticas fueron aisladas a partir de aspirados de médula ósea mediante separación magnética utilizando perlas anti-CD138 (MACs Miltenyi).
- Las librerías de NGS se construyeron empleando el panel SOPHIA Custom Multiple Myeloma NGS, que abarca 43 genes con una profundidad de lectura mínima superior a 1500X.
- El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando el software Sophia DDM, aplicando un filtro de frecuencia alélica > 5%.

### Resultados

Se identificó un amplio espectro de mutaciones patogénicas en todos los casos analizados, con un promedio de 4,1 mutaciones por paciente (rango: 1-12). Las frecuencias alélicas de estas mutaciones presentaron una variabilidad considerable, oscilando entre el 0,5% y el 95,1%, lo que refleja la naturaleza subclonal inherente a la enfermedad. La frecuencia de mutaciones fue similar entre los grupos de hiperdiploidía y translocaciones (p valor: 0,52).



- Las mutaciones en CCND1, ATM, RB1, KRAS y FGFR3 se asociaron estrechamente con el MM con t(11;14), mientras que las mutaciones en NRAS, BRAF, BIRC2, TET5C y CYLD se vincularon con el MM con hiperdiploidía (Fig 2).
- En relación con 1q21, las mutaciones en NRAS se asociaron con pacientes que presentaban amplificación de 1q21 (4,2.1% en 1q21+ vs. 2.9% en wt1q21) (Fig 3).



- No se detectaron mutaciones de resistencia a los IMiDs (CRBN, IKZF1, IKZF3) ni a los inhibidores del proteasoma (PSMB5, PSMB8, PSMB9, PSMD1 y PSMG).
- Más de un tercio de los pacientes (21/54) presentaron mutaciones secundarias susceptibles de ser abordadas en ensayos de tratamientos dirigidos (9 pacientes con mutaciones en FGFR3, 7 en KRAS y 5 en BRAF).

### Conclusiones

- El paisaje mutacional del MM al diagnóstico es altamente heterogéneo e involucra diversas vías moleculares. Estos patrones mutacionales están en gran medida determinados por los eventos genéticos iniciales y reflejan la evolución subclonal de la enfermedad.
- No se identificaron mutaciones primarias asociadas con resistencia molecular. No obstante, es significativamente frecuente la presencia de mutaciones que podrían constituir dianas terapéuticas potenciales para futuros ensayos clínicos.

Póster 30

**LINFOMA FOLICULAR ÓSEO PRIMARIO:  
A PROPÓSITO DE UN CASO**



**Autores:** Pérez Serrano, Sergio<sup>1</sup>; Ortiz Salvador, Pedro<sup>1</sup>; Gonzalez Gutierrez, Laura<sup>1</sup>; Sanmartín Sánchez, Cristina<sup>1</sup>; García Fera, Ana<sup>1</sup>; Meseguer Martínez, Elena<sup>1</sup>; Pérez Ebrí, María Luisa<sup>2</sup>; Romina Arbat, Julieta<sup>2</sup>; Donato Martín, Eva<sup>1</sup>; Panero Ruiz, Miriam<sup>1</sup>; Soler García, Cristina<sup>1</sup>; Ribas García, Paz<sup>1</sup>; Fernández Llavador, M<sup>o</sup> José<sup>1</sup>; Fernández Zarzoso, Miguel<sup>1</sup>; Cejalvo Andújar, M<sup>o</sup> José<sup>1</sup>; Juan Marco, M<sup>o</sup> Luz<sup>1</sup>; Tolosa Muñoz, Alejandra<sup>1</sup>; Sayas Lloris, M<sup>o</sup> José<sup>1</sup>; Marriaga Ospino, Luz Ena<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia - Servicio de Hematología y Hemoterapia; <sup>2</sup>Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia - Servicio de Anatomía Patológica

**INTRODUCCIÓN**

El linfoma óseo primario se caracteriza como un tipo de linfoma que produce una o más lesiones óseas, sin adenopatías u otro tipo de lesiones al momento del diagnóstico. La clínica más frecuente es el dolor a nivel esquelético y las pruebas de imagen radiológicas muestran de forma típica una o múltiples lesiones líticas, siendo una localización habitual las zonas metafisaria y diafisaria de los huesos largos. La mayoría de los linfomas óseos primarios están constituidos por el linfoma difuso de célula grande B (LDCGB).

Por otro lado, el linfoma folicular (LF) es el subtipo más frecuente de los linfomas indolentes que afectan de forma ósea primaria, siendo frecuente su diseminación a médula ósea, pudiendo observarse positiva la infiltración en el 40-70% de las biopsias de dicha localización.

**CASO CLÍNICO**

Varón de 41 años de edad sin antecedentes médicos relevantes que consulta en el Servicio de Urgencias Hospitalarias debido a un cuadro de varias semanas de evolución basado en parestesias a nivel distal de ambos miembros inferiores con progresión de forma ascendente hasta alcanzar la zona abdominal, junto a un dolor intercostal izquierdo que se agrava con los cambios de posición, y que en los últimos días se extiende de forma mamaria bilateral. A su vez, refiere dolor a nivel de raquis toraco-lumbar sumado a cierta inestabilidad generalizada los días previos. El paciente no ha presentado clínica de perfil infeccioso, sintomatología B ni incontinencia de esfínteres.

A nivel neurológico destaca la conservación de la fuerza en ambos miembros inferiores y superiores, junto a unas parestesias que se extienden de forma ascendente hasta la vértebra T9, además de un Babinski bilateral y un Romberg inestable.

Debido a ello, el paciente es ingresado en el Servicio de Neurología para seguimiento y ampliación de pruebas complementarias.



Imagen A. Lesión vertebral en columna lumbar.

Se solicita un control analítico en el que destaca una funcionalidad hepática y renal normal, con LDH de 170 UI/L, ácido úrico de 4.7 mg/dL, calcio corregido con albúmina de 8.9 mg/dL, una PCR < 1, además de un proteinograma y hemograma sin alteraciones significativas, este último con una Hb de 13.5 g/dL, y una serie blanca y plaquetar en rango.

Junto a ello, dada la sintomatología referida, se amplía una resonancia magnética de columna, en la cual llama la atención una compresión medular con fractura patológica y componente de partes blandas en T5; asimismo, afectación a nivel de L3 condicionando estenosis moderada, y lesiones focales en el esqueleto axial y periférico, coexistiendo infiltración focal y difusa, debiéndose valorar como diagnóstico diferencial un proceso linfoproliferativo. Debido a la compresión medular descrita, el paciente inicia sesiones de radioterapia de forma urgente.

Con ello, se decide realizar un estudio medular con aspirado y biopsia, donde destaca una hipocelularidad con correcta representación y maduración de las tres líneas hematopoyéticas, sin observar incremento de blastos, fibrosis reticulínica ni signos de infiltración por linfocitos patológicos. Además de ello, solicitamos muestra tanto para valorar histología como citometría de flujo (CMF) de la lesión descrita en vértebra lumbar.

El estudio de CMF solicitado refleja una presencia de población linfocito B con fenotipo patológico de origen centrogerminal (CD5-/CD10+) y clonalidad lambda, siendo sugestivo de síndrome linfoproliferativo crónico B.

En el resultado de la biopsia vertebral destaca una infiltración de los espacios intertrabeculares por linfocitos de pequeño tamaño con núcleos irregulares con inmunoexpresión intensa y difusa de CD20, BCL-2, CD79a, BCL-6 y CD10, junto a una positividad para PAX-5 y un KI67 del 25%, y una negatividad para MUM-1, estableciendo así un diagnóstico de proceso linfoproliferativo B de bajo grado compatible con origen centro folicular.

Tras la confirmación diagnóstica de LF óseo primario, el paciente recibe el 1er ciclo de quimioterapia con esquema R-CHOP.

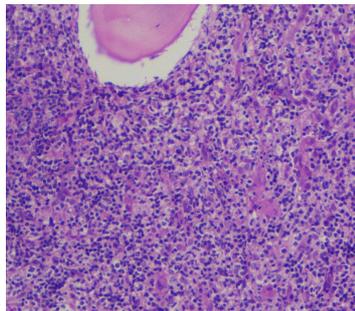


Imagen B. Tinción de H-E en muestra de vértebra lumbar.

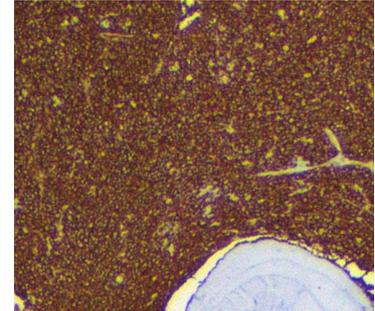


Imagen C. Marcador CD20 en muestra de vértebra lumbar.

**CONCLUSIONES**

El linfoma óseo primario constituye <1% del total de linfomas No Hodgkin, un 7% de los tumores óseos malignos, y un 4-5% de los linfomas extranodales.

La presentación ósea del linfoma folicular es infrecuente, representando aproximadamente un tercio de los casos.

Las lesiones vertebrales multifocales constituyen una de las presentaciones clínicas más comunes.

Un apoyo para el diagnóstico de LF en biopsias óseas es la infiltración paratrabecular de linfocitos, así como una pérdida de expresión significativa de MUM1.

Se diagnostica habitualmente en estadios más avanzados, siendo poco habitual su afectación ósea inicial aislada sin daño extraesquelético, y caracterizado por una progresión lenta con recaídas frecuentes y posibilidades de transformación a LDCGB.

1. Wu H, Zhang L, Shao H, et al. Prognostic significance of soft tissue extension, international prognostic index, and multifocality in primary bone lymphoma: a single institutional experience. Br J Haematol. 2014;166(1):60e68.  
 2. Huebner-Chan D, Fernandes B, Yang G, Lim MS. An immunophenotypic and molecular study of primary large B-cell lymphoma of bone. Mod Pathol. 2001;14(10):1000e1007.  
 3. Adams H, Tzankov A, d'Hondt S, Junct G, Dirnhofer S, Went P. Primary diffuse large B-cell lymphomas of the bone: prognostic relevance of protein expression and clinical factors. Hum Pathol. 2008;39(9):1323e1330.

## Póster 31

2º premio mejor comunicación

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON DELECCIÓN 7q: INCIDENCIA, VALOR PRONÓSTICO Y POTENCIAL COMO DIANA TERAPÉUTICA DE LAS DELECCIONES CROMOSÓMICAS DEL GEN *EZH2* Y DE LAS MUTACIONES GENÉTICAS.

Iván Martín<sup>1</sup>, Rosario Abellán<sup>1</sup>, Marisa Calabuig<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> José Remigia<sup>1</sup>, Francisca García<sup>1</sup>, Marta Álvarez<sup>1</sup>, Rosa Collado<sup>2</sup>, M<sup>a</sup>riam Ibáñez<sup>2</sup>, Inmaculada Castillo<sup>3</sup>, Manuel Fernández-Delgado<sup>4</sup>, Carlos Solano<sup>1</sup>, Eva Villamón<sup>1</sup> y Mar Tormo<sup>1\*</sup>. Grupo CETLAM.



<sup>1</sup> Hospital Clínico Universitario de Valencia. <sup>2</sup> Hospital General de Valencia. <sup>3</sup> Hospital Universitario de La Plana de Vila-Real. <sup>4</sup> Hospital General de Castellón. \* Autores co-senior.



## INTRODUCCIÓN

En la leucemia mieloide aguda (LMA) la delección 7q [del(7q)] es una alteración cromosómica recurrente con un punto de ruptura muy variable que puede ocasionar la delección del gen *EZH2* (7q36.1). Este gen es un regulador epigenético a nivel de histonas y su haploinsuficiencia es uno de los mecanismos implicados en la leucemogénesis.<sup>1</sup> Bortezomib es un fármaco antioncogénico inhibidor del proteosoma que es capaz de incrementar la expresión de *EZH2* y que se ha mostrado eficaz en el tratamiento de distintas neoplasias hematológicas.<sup>2</sup>

## OBJETIVO

Estudiar la incidencia y el valor pronóstico de las delecciones cromosómicas de *EZH2* y de las mutaciones genéticas en una serie de pacientes con LMA y del(7q), así como su potencial papel como diana terapéutica de la combinación de azacitidina (AZA) con bortezomib (BTZ).

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Análisis en 72 pacientes de LMA del(7q) (Tabla 1) con tratamiento intensivo (7+3) de las delecciones de *EZH2* por *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA). Estudio estructura del(7q) con Agilent SurePrint G3 Human CGH 8x60K Microarray y FISH (XL 7q22/7q36, Metasystems).
- Estudio mutacional: panel NGS (Agilent) de 64 genes en Illumina MiSeq. Expresión *EZH2*: qRT-PCR. Estadística: SPSS v.20.0 y significatividad  $P < 0,05$ .
- Ensayos funcionales: líneas HAP1 (control) y HAP1 *EZH2* knock out (*EZH2*<sup>KN</sup>, Horizon) aplicándoles BTZ (Merck), AZA (Sigma) y su combinación.

## RESULTADOS

- 59 pacientes (82%) con delección *EZH2* (*EZH2*<sup>DEL</sup>; Fig. 1) y una menor supervivencia (SG) que los *EZH2*<sup>NODEL</sup> (mediana, 4 vs.12 meses,  $P=0,031$ ; Fig. 2).
- 48 pacientes (67%) mostraron por MLPA alteraciones adicionales a del(7q), siendo las más frecuentes del(5q) [49%], *TP53*<sup>DEL</sup> [32%] y del(12p) [19%].
- Análisis de arrays (n=9; Fig. 3A) y FISH (n=36; Fig. 3B) de casos *EZH2*<sup>DEL</sup> y *EZH2*<sup>NODEL</sup> que mostró alta heterogeneidad de puntos de ruptura en del(7q).
- Los genes más frecuentemente mutados fueron *TP53* (49%), *DNMT3A* (28%), *NF1* (11%), *TET2* (10%), *ASXL1* (8%), *U2AF1* (8%), y *EZH2* (7%) (Fig. 4).
- Alteraciones bialélicas *TP53* (mediana, 4 vs.7 meses,  $P=0,033$ ) y *NF1* (2 vs. 4 vs. 6 meses,  $P=0,048$ ), menor SG respecto monoalélicas y *wild-type*.
- Pacientes con expresión *EZH2*<sup>LOW</sup> ( $<0,011$ ): mayor nivel de blastos (mediana, 44% vs. 23%,  $P=0,020$ ) y menor SG (mediana, 4 vs. 8 meses,  $P=0,039$ ).
- La combinación AZA 1  $\mu$ M + BTZ 15 nM inhibió la proliferación (71% vs. 40%,  $P=0,002$ ), incrementó la apoptosis (Fig. 5A) y bloqueó el ciclo (Fig. 5B) más eficazmente y de manera sinérgica en HAP1<sup>KN</sup> respecto HAP1. BTZ incrementó la expresión de *EZH2* en HAP1<sup>KN</sup> de manera dosis-dependiente.

Tabla 1. Características clínicas de la serie.

Total	N=72	%
Edad, mediana*	60 (21-73)	
Sexo		
Hombre	43	60
Mujer	29	40
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L), mediana*	4,7 (0,7–106)	
Hemoglobina (g/dL), mediana*	8,4 (3,6–15,3)	
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L), mediana*	54 (8–518)	
Blastos MO (%), mediana*	41 (16–97)	
TPH	33	46
Recaidas	29	40
Exitus	55	76

\*rango; MO: médula ósea; TPH: trasplante progenitores hematopoyéticos

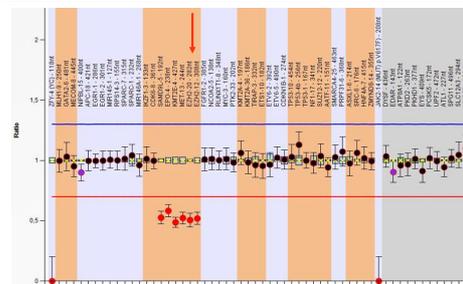
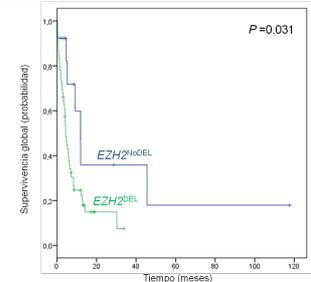
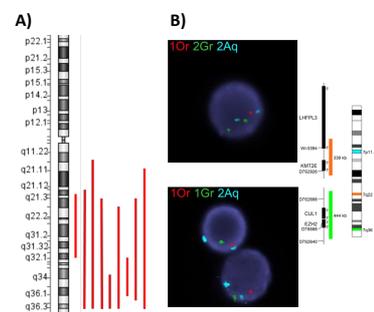
Fig. 1. Análisis MLPA de un paciente del(7q) con *EZH2*<sup>DEL</sup>.Fig. 2. Curva Kaplan-Meier *EZH2*<sup>DEL</sup> vs. *EZH2*<sup>NODEL</sup>.

Fig. 3. Análisis por arrays CGH (A) y FISH (B).

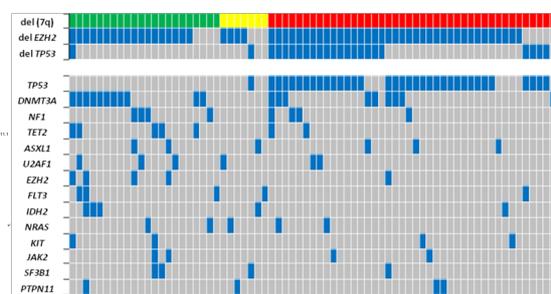
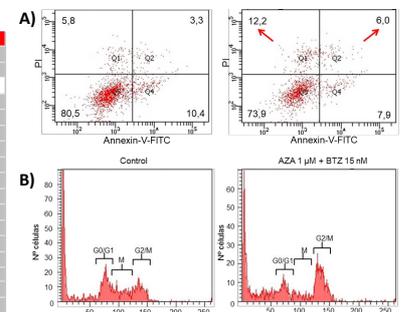


Fig. 4. Mutaciones más frecuentes en la serie estudiada.

Fig. 5. Apoptosis (A) y ciclo celular (B) en línea *EZH2*<sup>KN</sup>.

## CONCLUSIONES

- La del(7q) presenta puntos de ruptura muy variables, afectó en el 82% de los casos al gen *EZH2* que determinó una menor expresión y supervivencia.
- La combinación de AZA y BTZ muestra un potencial terapéutico prometedor para la LMA con *EZH2* alterado que seguirá siendo explorado.

## Bibliografía:

<sup>1</sup> Rinke J, et al. *EZH2* in Myeloid Malignancies. *Cells*. 2020; 9:1639.

<sup>2</sup> Gollner S, et al. Loss of the histone methyltransferase *EZH2* induces resistance to multiple drugs in acute myeloid leukemia. *Nat Med*. 2017; 23:69-78.

## Financiación:

Trabajo financiado por la BECA AVHH 2022



## Póster 32



# Inmunotolerancia en la enfermedad de von Willebrand tipo 3 con inhibidores

Aida Carril-Barcia<sup>1\*</sup>, Ernesto M. Talegón de la Fuente<sup>1\*</sup>, Lara Eritzpohhoff<sup>1\*</sup>, Saturnino Haya<sup>1</sup>, Ana R. Cid<sup>1</sup>, Bienvenida Argilés<sup>2</sup>, Sara Izquierdo<sup>2</sup>, Amando Blanquer<sup>1</sup>, Fernando Ferrando<sup>1</sup>, Antonio Moscardó<sup>1</sup>, Santiago Bonanad<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis, HUIP La Fe (Valencia)

<sup>2</sup>Unidad de Hematología infantil, HUIP La Fe (Valencia)

\*Autores con igual participación en la realización del trabajo

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de von Willebrand tipo 3 (EwW tipo 3) es un trastorno hemorrágico grave de herencia autosómico recesiva caracterizado por un déficit prácticamente total de factor de von Willebrand (FvW). Entre un 7.5-9.5% de los pacientes con esta enfermedad pueden desarrollar aloanticuerpos que pueden bloquear la acción del FvW, conocidos como inhibidores, tras la exposición a este como parte del tratamiento profiláctico o del manejo de complicaciones hemorrágicas. (1)

Esta situación es especialmente grave, pues además de hacer ineficaz la terapia de reemplazo y reducir significativamente las opciones terapéuticas, estos aloanticuerpos pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia, a través de la activación del complemento y la formación de inmunocomplejos. (2)

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una niña de 9 años diagnosticada de EwW tipo 3 a los dos años de edad, que debutó con sangrados mucocutáneos. En el estudio diagnóstico se objetivaron niveles de factor von Willebrand antigénico (FvW:Ag) de 1,19 UI/dL y a nivel genético solo se pudo demostrar una mutación en heterocigosis para la variante c-7672\_7676delCCCTC en el exón 45 del gen FvW.

Durante el año posterior al diagnóstico presentó 3 hemartros de rodilla, que fueron tratados con concentrados plasmáticos de FVIII:FvW. No obstante, durante el tratamiento del tercer hemartros presentó una respuesta insuficiente al tratamiento y una reacción alérgica consistente en prurito perioral. En ese contexto se objetivó el desarrollo de aloanticuerpos anti FvW (1,6 Unidades Bethesda (UB)). Desde ese momento, los eventos hemorrágicos fueron tratados con antifibrinolíticos, rFVIIa y rFVIII. Tras múltiples episodios de epistaxis de repetición graves, que incluso requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), se comenzó profilaxis con emicizumab como uso compasivo (3).

A pesar de una mejoría inicial, la paciente reingresó por un nuevo episodio de epistaxis grave, poniendo en evidencia la necesidad de una estrategia terapéutica más amplia, que incluyera la administración de concentrados de FvW. Con ese objetivo, se decidió iniciar una estrategia desensibilización con concentrados de FvW, basándonos en la experiencia previa con la Hemofilia B y siguiendo el ejemplo de Beken et al., con el objetivo de posteriormente iniciar de manera segura el proceso de inducción a la tolerancia inmune (ITI). (4-7)

### PROCEDIMIENTO

- El proceso de desensibilización comenzó con la administración de cuatro dosis semanales de 375mg/m<sup>2</sup> de rituximab a lo largo de marzo y abril de 2024. La efectividad del tratamiento se confirmó mediante la detección de 0% de células CD19+.
- Tras el segundo ciclo de rituximab se intentó una primera desensibilización con FVIII/FvW (2000 UI), previa administración de 2mg/kg de metilprednisolona intravenosa (IV). No obstante, tras la administración de 3mL del producto (aproximadamente 300 UI) la paciente sufrió una reacción alérgica caracterizada por disnea y rash cutáneo, sin hipoxemia ni inestabilidad hemodinámica, que resolvió con hidrocortisona (50mg/m<sup>2</sup> IV) y dexclorfeniramina (2.5mg IV).
- El Servicio de Alergología evaluó a la paciente y descartó una reacción mediada por IgE, sugiriendo un mecanismo inmunológico alternativo, lo que permitió el reinicio del proceso de desensibilización.
- El segundo intento se llevó a cabo en la UCI el 7 de mayo de 2024, utilizando un protocolo de diluciones crecientes de FVIII/FvW. Se prepararon diluciones al 1%, 10%, 30% y 100% de la dosis total (500 UI de Wilate®), cada una en 5 mL de suero salino 0,9%. Como premedicación, una hora antes del procedimiento se administraron 1 mg/kg de metilprednisolona y 3 mg de dexclorfeniramina IV. Las infusiones se administraron en intervalos de 30 minutos, y tras la última la paciente permaneció en observación durante 2 horas.
- La paciente toleró bien las infusiones posteriores que se fueron administrando diariamente, manteniendo siempre la premedicación. Esto permitió el incremento progresivo de la dosis administrada (500 UI, 1000 UI, 1500 UI y 2000 UI de Wilate®). Cada dosis de 2000 UI se diluyó en 40 mL de suero salino al 0,9% y se infundió de manera escalonada: 15 mL/h durante 10 minutos, seguido de 30 mL/h durante 10 minutos y, finalmente, 40 mL/h hasta completar la administración.
- Las posteriores administraciones de FvW se pudieron realizar en régimen de hospital de día y posteriormente en Atención Primaria, garantizando así la seguridad del proceso.

Cinética del título de inhibidor de FvW durante la desensibilización y la inmunotolerancia.

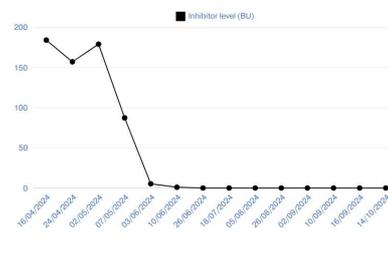


Figura 1. Cinética de los aloanticuerpos anti-FvW durante la desensibilización y la ITI. Los niveles de aloanticuerpos fueron monitorizados durante todo el proceso, mostrando rápido descenso desde mayo de 2024, cuando se comenzó con el proceso de desensibilización y de posterior ITI.

Como efecto adverso principal, la paciente desarrolló una neutropenia moderada-grave secundaria al rituximab, que respondió favorablemente a G-CSF. Además, presentó infecciones respiratorias leves, manejadas eficazmente con pautas cortas de antibioterapia

### RESULTADOS Y CONCLUSIONES

- El 27 de junio, se logró la administración no diluida de 2000 UI de Wilate® en 30 minutos. Posteriormente se fueron reduciendo progresivamente los corticoides y se retiraron finalmente el 17 de julio, manteniendo la dexclorfeniramina oral durante todas las administraciones.
- Una vez completada con éxito la desensibilización, se inició un programa de ITI consistente en seis dosis semanales de 2000 UI de Wilate® administradas mediante bomba de infusión domiciliaria. Pocas semanas después del inicio de la ITI los niveles de inhibidor se redujeron de 170 UB a 5,2 UB a principios de junio y se volvieron indetectables desde el 26 de junio hasta la última evaluación disponible (octubre de 2024).
- Desde la negativización del inhibidor hasta la actualidad, la paciente no ha presentado episodios hemorrágicos significativos.

La desensibilización con rituximab, premedicación y dosis crecientes de FvW nos ha permitido iniciar con seguridad la inducción a la tolerancia inmune. Actualmente, el inhibidor es negativo y estamos en proceso de normalización de la vida media del FvW. Esta estrategia puede ser una alternativa útil en pacientes de manejo complejo.

### REFERENCIAS

1. Pagliari MT, Budge U, Baronciani L, Eshghi P, Ahmadinejad M, Badiee Z, et al. von Willebrand factor neutralizing and non-neutralizing alloantibodies in 213 subjects with type 3 von Willebrand disease enrolled in 3WINTERS-IPS. *J Thromb Haemost JTH*. 2023 Apr;21(4):787-99.
2. James PD, Lillcrap D, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand disease. *Blood*. 2013 Aug 1;122(5):636-40.
3. Weyand AC, Flood VH, Shavit JA, Pipe SW. Efficacy of emicizumab in a pediatric patient with type 3 von Willebrand disease and alloantibodies. *Blood Adv*. 2019 Sep 24;3(18):2748-50.
4. Pergantou H, Kafaki P, Adamtzki E, Koletsis P, Komitopoulou A, Platokouki H. The challenging management of a child with type 3 von Willebrand disease and antibodies to von Willebrand factor. *Haemophilia*. 2012 May;18(3):e257-61.
5. Arruda VR, Lillcrap D, Herzog RW. Immune complications and their management in inherited and acquired bleeding disorders. *Blood*. 2022 Sep 8;140(10):1075-85.
6. Beken B, Celik V, Gokmirza Ozdemir P, Eren T, Yazicioglu M. Successful desensitization of a patient with possible IgE-mediated anaphylactic reaction to FVIII/VWF concentrate. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2019;32(2):81-4. doi:10.1089/pep.2018.0969.
7. Platt CD, D'Angelo L, Neufeld EJ, Broyles AD. Skin testing, graded challenge, and desensitization to von Willebrand factor (VWF) products in type III von Willebrand disease (VWD). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(5):1006-8. doi:10.1016/j.jaip.2016.05.017.

# Póster 33



## EXPERIENCIA CON MELFALÁN-FLUFENAMIDA EN MIELOMA MÚLTIPLE: RESULTADOS DE UN HOSPITAL TERCIARIO



Ana Belén Gálvez Ruiz<sup>1\*</sup>, Clara Sopena Pell-Ilderton<sup>1\*</sup>, Brais Lamas Rodríguez<sup>1\*</sup>, Marina Suárez Terrón<sup>1</sup>, Soledad Delgado Palacios<sup>1</sup>, Ana M. Bataller Alfonso<sup>1</sup>, Ernesto Talegón de la Fuente<sup>1</sup>, Aida Carril Barcia<sup>1</sup>, Lara Ertzpkhoff<sup>1</sup>, Micaela Corcolés Molina<sup>1</sup>, Francisco Arellano Bruno<sup>1</sup>, Eva Lora Pérez<sup>1</sup>, Montiel Marco Soriano<sup>1</sup>, David Martínez Campuzano<sup>1</sup>, Rafael Andreu Lapedra<sup>1</sup>, Mario Arnao Herraiz<sup>1</sup>, Javier de la Rubia Comos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, H. Universitari i Politècnic La Fe  
\*Autores con igual contribución al trabajo

### INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario (MMRR) supone un reto importante, especialmente en los tratados con más de 3 líneas terapéuticas previas. Melfalán-flufenamida (melflufen) es un conjugado de péptido-fármaco alquilante que ha demostrado en estudios recientes su eficacia en este subgrupo de enfermos, con un perfil de seguridad aceptable.

### OBJETIVOS

Describir las características clínicas y biológicas de una serie de pacientes con MMRR tratados con melflufen en nuestro centro, así como los resultados terapéuticos y el perfil de toxicidad observado.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo que incluyó pacientes con MMRR (n=7) tratados con melflufen 40 mg cada 4 semanas en combinación con dexametasona 40mg/ semana entre junio de 2018 y enero de 2025 en el servicio de Hematología del HUIP La Fe. Se recogieron las características basales al diagnóstico, las terapias recibidas previas y los datos en términos de eficacia y toxicidad.

### RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES: n = 7	
Edad mediana al inicio de tratamiento (rango), años	55 (47-80)
Sexo masculino, n (%)	4 (57)
Diagnóstico, n (%)	
• MM IgG	3 (43)
• MM IgA	2 (29)
• MM Bence Jones Lambda	1 (14)
• Leucemia células plasmáticas	1 (14)
Índices pronósticos al diagnóstico, n	
• ISS: (I / II / III)	3 / 2 / 2
• ISS-R: (I / II / III)	3 / 2 / 2
• ISS-R2: (I-II / III-IV)	5 / 2
Mediana de líneas previas a melflufen, n (rango)	5 (2-7)
Líneas previas recibidas, n (%)	
• Anticuerpo biespecífico	2 (29)
• Terapia CAR-T	1 (14)
• Triple expuestos	5 (71)
• Triple refractarios	4 (57)
• Penta-refractarios	4 (57)
• ATSP	5 (71)

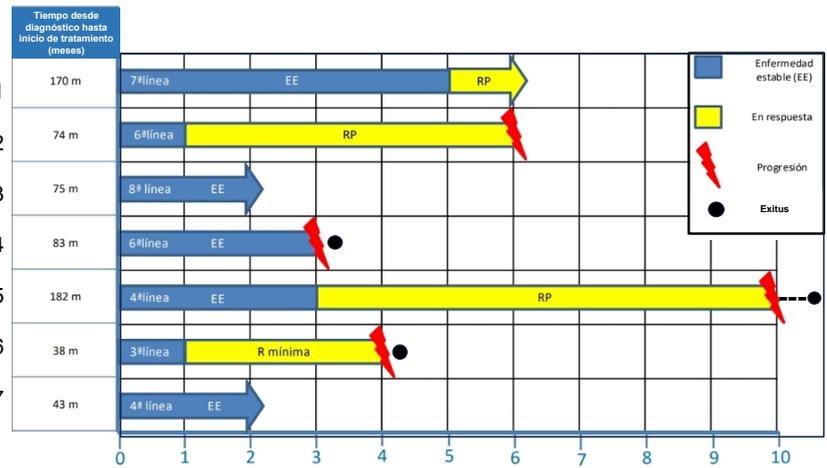
Tabla 1: Características de la cohorte. ISS (International Staging System), CAR-T (chimeric antigenic receptor -T), ATSP (autotrasplante de sangre periférica.)

RESULTADOS n=7	
Complicaciones del tratamiento, n (%)	7 (100)
• Hematológicas	7 (100)
• Infecciosas	3 (43)
• Otras	6 (86)
Retraso/cambio de dosis por complicaciones, n (%)	5 (71)
Requerimiento transfusional o de soporte con análogos (de EPO, TPO y/o G-CSF), n (%)	7 (100)
Mejor respuesta alcanzada, n (%)	
• Enfermedad estable	3 (43)
• Respuesta mínima	1 (14)
• Respuesta parcial	3 (57)
Estatus actual: exitus; n (%)	3 (43)

Tabla 2: Resultados del tratamiento con melflufen. EPO (eritropoyetina), TPO (trombopoyetina), G-CSF (estimulante de colonias granulocíticas)



Figura 2: Soporte transfusional y de factores hematopoyéticos.



Seguimiento en meses de cada paciente desde el inicio de Melflufen (día 0) hasta progresión o actualidad.

Figura 1: Cronograma del tratamiento con melflufen. Representa el tiempo en meses desde el diagnóstico hasta inicio de tratamiento, la línea en la que fue administrado y la evolución tras el inicio del mismo. La mediana de seguimiento fue de 4 meses (extremos, 2-11). Tres pacientes alcanzaron respuesta parcial, uno alcanzó respuesta mínima y tres pacientes se mantuvieron en enfermedad estable, dos de los cuales todavía la mantienen. Tres pacientes fallecieron, uno de los cuales recibió 5 líneas terapéuticas adicionales tras melflufen (línea discontinua).

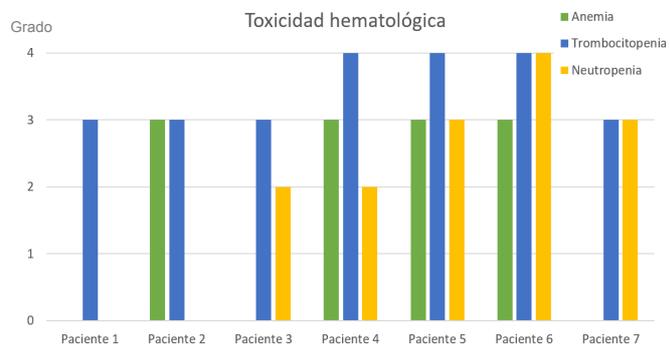


Figura 3: Toxicidad hematológica del melflufen en nuestra cohorte. Todos los pacientes presentaron trombocitopenia de grado ≥3. En 6 fue necesaria la administración de análogos de TPO o transfusiones de plaquetas y esta fue, también, la causa más frecuente de retrasos o ajuste de dosis de melflufen. Pese a la prevalencia de trombocitopenia y neutropenia, no se objetivó ningún evento hemorrágico ni infeccioso grave.

### CONCLUSIONES

Melflufen supone una estrategia terapéutica útil en pacientes con MMRR en fases avanzadas de enfermedad. Su perfil de toxicidad es aceptable, siendo la toxicidad hematológica, fundamentalmente la trombocitopenia, el efecto adverso más frecuente en nuestra serie, tal y como se describe en la literatura. A pesar de las citopenias graves, no se documentó ningún episodio infeccioso ni hemorrágico importante



Bibliografía

# Póster 34



## ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN VIDA REAL DE IBRUTINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

**Autores:** M Ángeles Bernabeu Martínez(1), M José González Candela(1), María Molina Matínez(1), Laura Puente Romero(1), Vanessa Castro Granell(2), Jose Del Moral Sánchez(3), Ramón García García(4) Ángel Raso Raso(5), Natalia García del Busto(6), María Amat Díaz(7), Elisa Soler Giner(8), Jaime Poquet Jornet(9), Mari Ángeles Montenegro(10), Leticia Soriano Irigaray(11)

**Filiación:** 1Hospital Universitario de San Juan de Alicante, 2Hospital Marina Baixa, 3Hospital Vega Baja, 4Hospital de Torrevieja, 5Hospital Vinalopó, 6Hospital Virgen de los Lirios, 7Hospital General Universitario de Elda, 8Hospital General Universitario Dr. Balmis, 9Hospital de Dénia, 10Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva, 11Hospital General Universitario de Elche

### Introducción y Objetivos

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en el mundo occidental. Los avances de los últimos años en el conocimiento de su biología han llevado al desarrollo de terapias dirigidas frente a esta enfermedad. Uno de los primeros fármacos aprobados fue el ibrutinib, un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton que supuso un cambio radical en el abordaje terapéutico de estos pacientes.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de ibrutinib en vida real en pacientes diagnosticados de LLC, tanto en primera línea (1L) como en recaída o refractariedad (R/R).

### Material y Métodos

Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico de pacientes diagnosticados de LLC y tratados con ibrutinib entre noviembre/2015 a mayo/2024. Se evaluaron variables relacionadas con la biología de la enfermedad, evolución, discontinuaciones, reducción de dosis, eventos adversos supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS Statistics v.21.

### Resultados

Un total de 247 pacientes con LLC pertenecientes a 11 centros recibieron tratamiento con ibrutinib, 160 (64,8%) en 1L y 87 (35,2%) en R/R. 80 (32,4%) pacientes eran ≥80 años. En la **Tabla 1** se detallan las características de los pacientes.

Las características citogenéticas/moleculares de mal pronóstico se muestran en la **Tabla 2**.

Respecto a la evolución de la serie global, 8 pacientes progresaron (3,2%), 2 (0,8%) presentaron transformación de Richter, 61 (24,7%) fallecieron y 169 (68,4%) mantenían respuesta al final del período del estudio (**Tabla 3**).

Del total de pacientes, 99 (40,1%) discontinuaron definitivamente el tratamiento, 42 (28,9%) de estos casos por toxicidad. Las causas de discontinuación se recogen en la **Tabla 4**. En la **Tabla 5** se reflejan las reducciones de dosis y sus causas. 156 (63,1%) pacientes presentaron efectos adversos (EA) grado 1/2, y 84 pacientes (34%) presentaron EA grado 3/4. En la **Tabla 6** se recogen los eventos adversos globales y específicamente los de grado ≥3.

Con una mediana de seguimiento de 35,0 meses (0,2-108,1) en 1L y de 43,6 meses (0,6-106,1) en R/R, la mediana de SLP y SG fue superior a 6 años en el grupo de R/R, no alcanzándose ninguna de las dos en el grupo de 1L (SLP: HR= 0,47 (0,27-0,82); SG:HR= 0,55 (0,33-0,92)) (**Figura 1**). La SLP y SG a los 96 meses fue del 74,5% y 79,6% en 1L y del 35,7 y 36,4% en R/R (**Tabla 7**).

	1L (n=160)	R/R (n= 87)	Total pacientes (n= 247)
<b>SEXO</b>			
- Hombre	98 (61,2)	55 (63,2)	153 (61,9)
- Mujer	62 (38,8)	32 (36,8)	94 (38,1)
<b>MEDIANA EDAD</b>	74 (46-93)	77 (54-97)	75 (46-97)
≥70 AÑOS	112 (70,0)	68 (78,2)	170 (72,9)
≥80 AÑOS	51 (31,9)	29 (33,3)	80 (32,4)
<b>RAI III/IV</b>	45 (28,1)	24(27,6)	69 (27,9)
<b>LÍNEAS PREVIAS</b>	0	1,4±0,6	0,5±0,8
≥3 LÍNEAS PREVIAS	0	4 (4,6)	4 (1,6)
<b>TIPO DE</b>			
- InmunoQT	-	25 (28,7)	25 (10,1)
<b>LÍNEA</b>			
- QT	-	51 (58,6)	51 (20,6)
<b>PREVIA</b>			
- InmunoQT	-	11 (12,6)	11 (4,5)

Tabla 1. Características de los pacientes

Parámetro (n (%))	1L (n=160)	R/R (n= 87)	Total pacientes (n= 247)
<b>FISH del 11q</b>	11 (6,9)	8 (9,2)	19 (7,7)
<b>FISH del 17p</b>	9 (5,6)	4 (4,6)	13 (5,3)
<b>TP53 mutado</b>	37 (23,1)	16 (18,4)	53 (21,5)
<b>IGHV no mutado</b>	103 (64,4)	36 (41,4)	139 (56,3)

Tabla 2. Características citogenéticas/moleculares de alto riesgo

Evolución	Total pacientes (n= 247)	1L (n=160)	R/R (n= 87)
<b>Progresión</b>	8 (3,2)	6 (3,8)	2 (2,3)
<b>Transformación de Richter</b>	2 (0,8)	1 (0,6)	1 (1,1)
<b>Muerte</b>	61 (24,7)	25 (15,6)	36 (41,3)
<b>Mantienen respuesta</b>	169 (68,4)	124 (77,5)	45 (51,7)
<b>Pérdida de seguimiento</b>	7 (2,8)	4 (2,5)	3 (3,4)

Tabla 3. Evolución

DISCONTINUACIONES (n=99 (40,1%))	TOTAL PACIENTES (n= 247)
<b>Progresión, n (%)</b>	20 (8,1)
<b>Transformación de Richter</b>	0
<b>Toxicidad</b>	42 (28,6)
- FA	8 (3,2)
- Diarrea	3 (1,2)
- Mucositis oral	2 (0,8)
- Dermatológica	3 (1,2)
- Hemorragia	8 (3,2)
- HTA	1 (0,4)
- Mialgias	2 (0,8)
- Neutropenia	3 (1,2)
- Otras	12 (4,8)

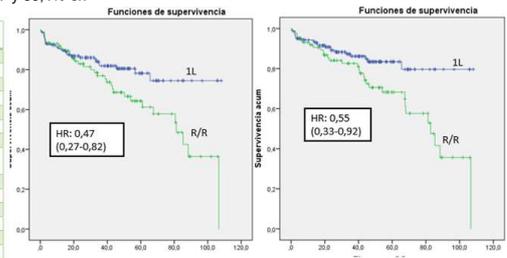
Tabla 4. Discontinuaciones

Pacientes con reducción de dosis	47 (19,0%)
- 280 mg	35 (14,2)
- 140 mg	12 (4,9)
<b>Causas</b>	
- Insuficiencia renal	1 (0,4)
- Interacción medicamentosa	4 (1,6)
- No especificado	3 (1,2)
<b>Toxicidad</b>	39 (15,8)
- Diarrea	8 (3,2)
- FA	2 (0,8)
- HTA	1 (0,4)
- Hipertansinosemia	1 (0,4)
- Neutropenia	8 (3,2)
- Trombocitopenia	1 (0,4)
- Mialgias	6 (2,5)
- Neumonía	1 (0,4)
- Hemorragia	3 (1,2)
- Otros	9 (3,6)
<b>Pacientes que reducen dosis y continúan tratamiento con ibrutinib</b>	27/47 (57,4)
- 1L	19/32 (59,3)
- R/R	8/15 (53,3)

Tabla 5. Reducción de dosis

TOTAL (n= 156)	GRADO 3/4
<b>Neutropenia, n (%)</b>	12 (4,9)
<b>Artralgias, n (%)</b>	16 (6,5)
<b>Astenia, n (%)</b>	13 (5,3)
<b>Diarrea, n (%)</b>	17 (6,9)
<b>Aftas bucales, n (%)</b>	4 (1,6)
<b>Hemorragia, n (%)</b>	20 (8,1)
<b>Neumonía, n (%)</b>	12 (4,9)
<b>Infección por SARS-COV-2, n (%)</b>	6 (2,5)
<b>Celulitis, n (%)</b>	7 (2,8)
<b>FA, n (%)</b>	18 (7,3)
<b>Palpitaciones, n (%)</b>	4 (1,6)
<b>Otras arritmias, n (%)</b>	2 (0,8)
<b>Hipertensión arterial, n (%)</b>	9 (3,6)
<b>Derrame pericárdico, n (%)</b>	1 (0,4)
<b>Otros, n (%)</b>	41 (16,6)

Tabla 6. Toxicidades globales y de grado 3/4



	1L (n=160)	R/R (n=87)
<b>SLP</b>	NA	81,2 (62,3-100,2)
<b>SLP 96MESES</b>	74,5%	35,7%
<b>SG</b>	NA	82,8 (63,8-101,7)
<b>SG 96 MESES</b>	79,6%	36,4%

Tabla 7. SLP y SG

### Conclusiones

Los resultados obtenidos tanto en 1L como en R/R, en un periodo de más de 8 años de seguimiento, son superponibles a los descritos en la literatura, tanto en eficacia, como en seguridad, con una muy baja incidencia de eventos adversos grado 3/4 (cardiovasculares y no cardiovasculares) y con una baja tasa de discontinuaciones definitivas del tratamiento debidas a la toxicidad del fármaco.

### Referencias

Abriquetta P, Loscertales J, Terol MJ, Ramírez Payer Á, Ortiz M, Pérez I, Cuellar -García C, Fernández de la Mata M, Rodríguez A, Lario A, Delgado J, Godoy A, Arguñano Pérez JM, Berrueto MJ, Oliveira A, Hernández -Rivas JA, García Malo MD, Medina Á, García Martín P, Osorio S, Baltasar P, Fernández -Zaroso M, Marco F, Vidal Mancañido MJ, Snucler Simonovich A, López Rubio M, Jarque I, Suarez A, Fernández Álvarez R, Lancharro Anchel A, Ríos E, Losada Castillo MDC, Pérez Persona E, García Muñoz R, Ramos R, Yáñez L, Bello JL, Loriente C, Acha D, Villanueva M. Real -World Characteristics and Outcome of Patients Treated With Single -Agent Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia in Spain (IBRORS -LLC Study). Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021 Dec;21(12):e985 -e999. doi: 10.1016/j.clml.2021.07.022. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34511320

Jiménez Nájjar, FJ, Olivares Pérez, B, González Teomira, AC, Aparicio Pérez, C, Aguirre Lora, A, Fernández de la Mata, M. Estudio de vida real del tratamiento con ibrutinib en leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico pequeño en nuestro centro. En: LXIV Congreso Nacional SEHHH; XXXVIII Congreso nacional SETH. Barcelona; 2022.

## Póster 35

### Comparación de dos métodos de estudio de hemoglobinuria paroxística nocturna por citometría de flujo



Paula Núñez Lorenzo<sup>1</sup>, Lourdes Cordón Gallego<sup>1,2</sup>, Lola Linares Latorre<sup>3</sup>, Beatriz Martín Herreros<sup>1</sup>, Rafael Andreu Lapiedra<sup>3</sup>, Amparo Sempere Talens<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Grupo de Investigación en Hematología, Valencia, España.

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), Madrid, España.

<sup>3</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

#### INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad rara clonal, originada por la mutación adquirida del gen PIG-A, que condiciona un defecto en la síntesis de grupos glicosil-fosfatidilinositol (GPI) que actúan como anclajes de numerosas proteínas a la superficie de las células sanguíneas. El diagnóstico se realiza mediante citometría de flujo de alta sensibilidad, que permite detectar leucocitos (neutrófilos y monocitos) y hematíes con déficit de proteínas asociadas a moléculas GPI. Recientemente, se ha desarrollado un kit diagnóstico con sellado CE IVD basado en la metodología estandarizada (Sutherland *et al.*, 2014) que incluye marcadores GPI en cóctel, disminuyendo los errores en el pipeteo. La necesidad de validación de las técnicas diagnósticas según el Reglamento Europeo 2017/746, hace que este tipo de kits con sellado CE IVD puedan ser considerados como una alternativa a la metodología actual, facilitando la adaptación de los laboratorios a las exigencias europeas.

#### OBJETIVOS

El objetivo de este estudio fue comparar la técnica estandarizada para el diagnóstico de HPN por citometría, en la que se pipetea consecutivamente y de forma manual los marcadores GPI con un nuevo kit diagnóstico (CE IVD) que incluye el cóctel de marcadores GPI en formato desecado.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio comparativo se realizó en muestras de sangre periférica extraídas en EDTA de 5 pacientes (mayo 2024 - enero 2025) en los que se confirmó la presencia de clones de HPN. Las muestras se estudiaron mediante la metodología estandarizada (Sutherland *et al.*, 2014) y el kit de diagnóstico de HPN CE IVD. La técnica habitual incluyó un tubo con 4 anticuerpos monoclonales conjugados con fluorocromos (CD15, CD45, CD64, CD157) y aerolisina fluorescente (FLAER) para el estudio de los leucocitos, y un tubo con CD59, CD71 y CD235a para el estudio de los hematíes (Tablas 1A y 1B). El kit diagnóstico CE IVD para HPN añadió a la combinación estándar para el estudio de monocitos y neutrófilos CD14 y CD24, respectivamente (Tablas 2A y 2B). Las muestras procesadas mediante la metodología estandarizada se adquirieron en un FACSCanto-II, mientras que para las procesadas con el kit CE IVD se utilizó un FACSLyric. El análisis se realizó mediante el software Infinicyt.

1A	HPN LEUCOCITOS					
Fluorocromo	HV450	Alexa Fluor 488	PE	PerCP	APC	
Anticuerpo	CD15	FLAER	CD157	CD45	CD64	
Clon	MMA	FL2S-C	SY/11B5	2D1	10.1	
Volumen	5 µL	18 µL PBS + 2 µL FLAER	5 µL	10 µL	5 µL	

1B	HPN HEMATÍES			
Fluorocromo	FITC	PE	APC	
Anticuerpo	CD235a	CD59	CD71	
Clon	KC-16	MEM-43	MEM-75	
Volumen	5 µL	10 µL	1 µL	

Diluir 1/100

Tablas 1A y 1B. Panel estandarizado utilizado en la práctica diagnóstica habitual para el estudio de leucocitos (1A) y de hematíes (1B) en HPN.

2A	HPN LEUCOCITOS (Kit CE IVD)						
Fluorocromo	PacB	Alexa Fluor 488	PE	PerCP-Cy5.5	PECy7	APC	APC-Cy7
Anticuerpo	CD15	FLAER	CD157	CD45	CD64	CD24	CD14
Clon	MEM-158	N/A	SY/11B5	2D1	10.1	SN3	MEM-15

2B	HPN HEMATÍES (Kit CE IVD)			
Fluorocromo	FITC	PE	APC	
Anticuerpo	CD235a	CD59	CD71	
Clon	KC-16	MEM-43	MEM-75	

Diluir 30-50x10<sup>6</sup> hematíes/mL

Tablas 2A y 2B. Panel del kit CE IVD para el estudio de leucocitos (2A) y de hematíes (2B) en HPN.

#### RESULTADOS

La comparación entre ambos métodos se realizó para los clones de neutrófilos, monocitos y hematíes en cada uno de los 5 pacientes con HPN. Ambos métodos determinaron el mismo porcentaje del clon de HPN en neutrófilos y monocitos en cada paciente, con pérdida simultánea de CD157 y FLAER. El kit CE IVD permitió además identificar la pérdida de las proteínas GPI CD24 en neutrófilos y CD14 en monocitos con muy buena resolución. En 2 de los pacientes, en los que se añadieron CD24 y CD14 al tubo estandarizado, el porcentaje de la pérdida de CD24 en los neutrófilos y de CD14 en los monocitos fue idéntico. Por otra parte, los porcentajes del clon de HPN en los hematíes coincidieron entre ambos métodos en cada paciente.

La media del límite inferior de detección (LOD) para neutrófilos, monocitos y hematíes con la técnica habitual fue de 0.040, 0.172 y 0.002, y con el kit CE IVD 0.065, 0.295 y 0.002, respectivamente. En el caso del límite inferior de cuantificación (LLOQ) la media para neutrófilos, monocitos y hematíes con la técnica habitual fue de 0.101, 0.428 y 0.005, y con el kit CE IVD 0.163, 0.737 y 0.006, respectivamente. En 3 de los pacientes, en los que se analizó la fracción de reticulocitos, las medias del LOD fueron de 0.133 y 0.131 y las medias del LLOQ de 0.353 y 0.327 con la técnica habitual y el kit CE IVD, respectivamente.

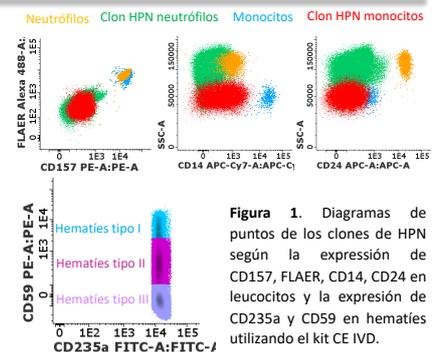


Figura 1. Diagramas de puntos de los clones de HPN según la expresión de CD157, FLAER, CD14, CD24 en leucocitos y la expresión de CD235a y CD59 en hematíes utilizando el kit CE IVD.

#### CONCLUSIÓN

Los análisis mostraron resultados similares con ambas técnicas, sin diferencias significativas tanto en leucocitos como en hematíes, y con valores comparables en LOD y LOQ. El empleo del kit CE IVD acortó el tiempo de procesamiento evitando los errores de pipeteo de los reactivos individuales del método estándar utilizado en la práctica diagnóstica habitual. El kit con sellado CE IVD facilitaría la implementación de esta técnica de acuerdo con la normativa vigente de la Unión Europea en los laboratorios asistenciales.

Bibliografía: Sutherland DR, Acton E, Keeney M, Davis BH, Illingworth A. Use of CD157 in FLAER-based assays for high-sensitivity PNH granulocyte and PNH monocyte detection. *Cytometry B Clin Cytom.* 2014 Jan;86(1):44-55. doi: 10.1002/cyto.b.21111. Este trabajo ha sido realizado gracias al soporte de Sysmex.



## Póster 36



### Individualización del tratamiento en Hemofilia B: en búsqueda del factor IX adecuado para cada paciente

Aida Carril-Barcia<sup>\*1</sup>, Ernesto M. Talegón de la Fuente<sup>\*1</sup>, Lara Eritzpohoff<sup>\*1</sup>, Saturnino Haya<sup>1</sup>, Ana R. Cid<sup>1</sup>, Amando Blanquer<sup>1</sup>, Fernando Ferrando<sup>1</sup>, Antonio Moscardó<sup>1</sup>, Santiago Bonanad<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Unidad de Hemostasia y Trombosis, HUIP La Fe (Valencia)  
\* Autores con igual participación.

#### INTRODUCCIÓN

La frecuencia de administración del tratamiento en la hemofilia B (HB) es crucial, ya que impacta de manera directa en la calidad de vida de los pacientes, y, en última instancia, en la aparición de eventos hemorrágicos.

Actualmente están disponibles varios productos dentro de las opciones terapéuticas para el tratamiento sustitutivo en esta entidad, con la aparición de los factores de vida media extendida (EHL) en los últimos años. Se han desarrollado diferentes estrategias para maximizar el tiempo que el fármaco permanece en circulación, siendo la incorporación de proteínas de fusión (albúmina, IgFc) o la conjugación con polímeros hidrofílicos (pegilación) las más extendidas.

Con todo, dado el creciente arsenal terapéutico disponible, resulta esencial la individualización del tratamiento atendiendo a las necesidades particulares de cada paciente.

#### MÉTODOS

Presentamos el caso de un varón de 27 años, natural de Guatemala, diagnosticado a los 5 meses de edad de hemofilia B moderada-severa (Factor IX 2,25%), con la variante de factor FIX: variant: c.1219T>C. El paciente llegó a nuestra Unidad en octubre de 2022, en tratamiento profiláctico con concentrados de factor IX plasmático, a dosis de 1500 UI cada 4 días. A pesar de una adecuada adherencia terapéutica, el control de la enfermedad era subóptimo debido a frecuentes hematomas mucocutáneos y hemartros espontáneos ocasionales.

Con el objetivo de reducir la frecuencia de dosificación y minimizar los eventos hemorrágicos, comenzó tratamiento con un factor IX de vida media extendida, etfrenonacog alfa (rFIX-Fc), 2000 UI cada 7 días. De forma paradójica, a pesar de no haber sufrido cambios en su estilo de vida, padeció un incremento de eventos hemorrágicos: 3 episodios de

hemorragia gingival clínicamente significativa en relación a la erupción del 3º molar y un hematoma muscular en el muslo izquierdo tras un traumatismo leve. Debido a esto, fue necesario aumentar la frecuencia de administración de factor a dos veces por semana. Se determinaron los niveles plasmáticos de factor a las 24h post-administración, evidenciando la ausencia de acumulación del mismo (FIX 33 UI/dL).

A pesar de mantener esta pauta, continuó sufriendo hematomas superficiales espontáneos, por lo que se realizó un cambio de tratamiento a albutreponacog alfa (rIX-FP) a la misma dosis de 2000 UI con una periodicidad cada 5 días, desde octubre de 2023. Los estudios farmacocinéticos realizados mostraron unos niveles plasmáticos de factor IX de 41,1UI/dL a los 5 días post-infusión.

#### RESULTADOS

En el mes posterior al cambio a albutreponacog alfa (rIX-FP), el paciente se sometió a una cirugía maxilofacial (exodoncia de cuatro cordales). El procedimiento se realizó bajo cobertura con una dosis extra de rIX-FP previa a la intervención con dosis de 2000 UI adicionales en los días +1 y +4 del postoperatorio, con mínimo sangrado mucocutáneo durante las primeras 48h.

Tras un año de seguimiento, el paciente no ha vuelto a sufrir complicaciones hemorrágicas, habiendo reestablecido la pauta semanal de administración del factor, alcanzando nuestro objetivo inicial.

El total de visitas anuales se redujo un 65% en el año posterior tras el inicio de albutreponacog alfa, lo que consecuentemente produjo una significativa mejoría en su calidad de vida traduciéndose en una autopercepción positiva.

#### CONCLUSIONES

- Albutreponacog alfa (rIX-FP) es un FIX recombinante de vida media extendida debido a la fusión del factor IX a la albúmina, lo que consigue una vida media de 95,3h ((51,5-135,7h).
- En nuestra experiencia, el tratamiento profiláctico con este factor constituyó una buena opción terapéutica que permitió mejorar los resultados clínicos a través de la consecución de unos adecuados niveles plasmáticos y un aumento del intervalo de dosificación.
- A pesar de ser una experiencia individual, el presente caso pone de manifiesto el valor de las diferencias intrínsecas entre productos que aparentemente pertenecen a la misma clase, traduciéndose en diferentes resultados en la vida real.

#### REFERENCIAS

1. Khayat CD. Once-weekly prophylactic dosing of recombinant factor IX improves adherence in hemophilia B. *J Blood Med.* 2016;7:275-82.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26 Suppl 6:1-158.
3. Iorio A, Fischer K, et al. Pharmacokinetic (PK) Expert Working Group of the International Prophylaxis Study Group (the IPSG). Tailoring treatment of haemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates. *Thromb Haemost.* 2017;117(6):1023-30.

## Póster 37

1<sup>er</sup> premio mejor comunicación

**LaFe**  
Hospital  
Universitari  
i Politécnic

Instituto de  
Investigación  
Sanitaria LaFe

## INTEGRACIÓN DEL MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA EN EL DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO RUTINARIO DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA B: CLASIFICACIÓN DEL SUBTIPO GENÉTICO DE LA ENFERMEDAD

Carolina López-Benet, Gayane Avetisyan, Neus Torres Hernández, Alejandro Berenguer-Rubio, Cristian García-Ruiz, David Martínez-Campuzano, Álvaro Díaz-González, Marta Llop, José Vicente Gil, Alessandro Liquori, Javier de la Rubia y Esperanza Such.  
Grupo de Investigación de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

### INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) representa el 25% de los cánceres pediátricos y el 20% de las leucemias agudas en adultos. La determinación de la genética de la enfermedad es esencial para la correcta estratificación de los pacientes y determinación de su pronóstico, para lo que se emplean las clasificaciones propuestas por la WHO e ICC. La complejidad y necesidad de metafases en el cariotipo y la imposibilidad de analizar el genoma completo por FISH, deriva en una pérdida de información y en la necesidad de incorporar al flujo de trabajo estándar técnicas adicionales de diagnóstico genético como el mapeo óptico del genoma (OGM). EL OGM permite la detección de alteraciones estructurales (SVs), variaciones en el número de copias (CNVs) y pérdidas de heterocigosidad (CN-LOH) en un único análisis con una resolución de hasta 500 bp y elevada sensibilidad, solventando las limitaciones de la citogenética tradicional.

### OBJETIVOS

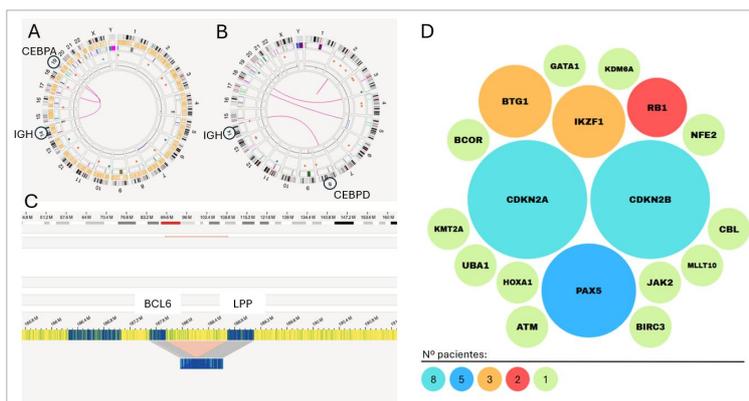
El objetivo de este trabajo fue la implementación del OGM en el flujo de trabajo de diagnóstico citogenético rutinario de pacientes adultos con LLA-B con la finalidad de mejorar la clasificación de la enfermedad en función del subtipo genético en comparación con los resultados obtenidos por las técnicas citogenéticas estándar.

### MATERIAL Y MÉTODOS

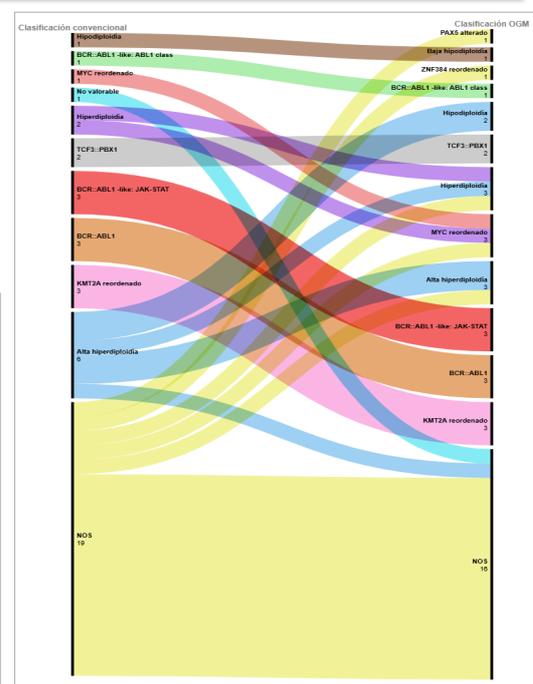
Se realizó el estudio citogenético de 42 pacientes adultos con LLA-B por cariotipo, FISH y OGM a partir de muestras de médula ósea y/o sangre periférica. Todas las muestras se analizaron siguiendo los procedimientos estándar. El análisis bioinformático de las alteraciones del OGM se realizó mediante el software Bionano Access® empleando un genoma de referencia (GRCh38/hg19).

### RESULTADOS

- El estudio por OGM mostró alteraciones adicionales a las técnicas convencionales en el 100% de los pacientes. Estos hallazgos implicaron un cambio en la clasificación del subtipo genético de la enfermedad en un 29% de los pacientes estudiados, lo que contribuyó a una correcta determinación de su pronóstico (Imagen 1).
- En 2 de los pacientes que permanecieron clasificados como NOS (*Not Otherwise Specified*) se detectaron reordenamientos de *IGH* con genes de la familia *CEBP* (A y D) y en otro de ellos el reordenamiento de *BCL6::LPP* (Imagen 2A/B/C).
- Adicionalmente, el OGM mostró deleciones en genes asociados a procesos neoplásicos que no fueron detectados por la citogenética convencional (Imagen 2D).



**Imagen 2:** Casos seleccionados. (A): t(14;19) que implica el reordenamiento *IGH::CEBPA*. (B): Translocación t(14;8) que da lugar al *IGH::CEBPD*. (C): Deleción en el brazo largo del cromosoma 3 que implica el reordenamiento *BCL6::LPP*. (D): Genes asociados a procesos neoplásicos delecionados en pacientes NOS.



**Imagen 1:** Clasificación genética del subtipo de LLA-B mediante las técnicas convencionales de cariotipo y FISH y tras la implementación del OGM en el diagnóstico.

### CONCLUSIONES

Mientras que las técnicas convencionales fueron eficaces en la detección de las principales alteraciones asociadas a la enfermedad, por OGM se obtuvieron resultados más completos e informativos acerca de la genética de cada paciente que contribuyeron en mejorar la clasificación del subtipo de enfermedad. Por tanto, el OGM se plantea como una potente herramienta complementaria a la citogenética convencional.

### REFERENCIAS

- Rack, K., De Bie, J., Ameye, G., Gielen, O., Demeyer, S., Cools, J., De Keersmaecker, K., Vermeesch, J. R., Maertens, J., Segers, H., Michaux, L., & Dewaele, B. (2022b). Optimizing the diagnostic workflow for acute lymphoblastic leukemias by optical genome mapping. *American Journal of Hematology*, 97(5), 548-561. <https://doi.org/10.1002/ajh.26487>
- Coccaro, N., Anelli, L., Zagaria, A., Tarantini, F., Cumbo, C., Tota, G., Minervini, C. F., Minervini, A., Conserva, M. R., Redavid, I., Parciante, E., Macchia, M. G., Specchia, G., Musto, P., & Albano, F. (2023). Feasibility of Optical Genome Mapping in Cytogenetic Diagnostics of Hematological Neoplasms: A New Way to Look at DNA. *Diagnostics*, 13(11), 1841. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111841>

## Póster 38

# PUESTA EN MARCHA DE UN PROGRAMA DE ADMINISTRACIÓN DE ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN UN CENTRO COMARCAL. EXPERIENCIA PROPIA DE 1 AÑO

Jorge Mora, Alicia Cana, Irene Amarilla, Dolores Gómez, María José Cortti, Alejandro Pacios, Verónica Cánovas, Samuel Romero, Isabel Picón.  
Servicio de Hematología. Hospital de Manises

### INTRODUCCIÓN

La llegada de la terapia con anticuerpos biespecíficos (AcBs) supone un avance en algunas patologías oncohematológicas que tradicionalmente son tratadas en centros de pequeño y mediano tamaño. La administración de la dosis de escalada requiere de circuitos y conocimientos que en muchos de estos centros no existen o no están tan desarrollados como en centros de mayor tamaño, complejidad y experiencia.

### OBJETIVO

Creación de un equipo multidisciplinar en un centro de mediano tamaño para la administración de AcBs en linfoma y mieloma múltiple.

### MATERIAL Y MÉTODOS

En el momento del diseño y puesta en marcha del programa nuestro centro hospitalario el Servicio de Hematología tiene 6 facultativos con hospitalización propia sin enfermería especializada, 221 camas hospitalarias (325 si dobles), 10 camas de Intensivos y guardias localizables por parte de Hematología. No se realizan tratamientos de inducción en leucemias agudas ni terapia celular. El resto de terapias oncohematológicas sí se realizan en nuestro centro.

Por parte del equipo de Hematología se ha liderado la formación de un equipo multidisciplinar con el Servicio de Medicina Intensiva, Neurología, Farmacia, Urgencias, Cardiología, Medicina Preventiva y Enfermería implicada en el cuidado de estos pacientes. Se realiza una visita previa por el hematólogo de referencia en consulta externa realizando educación al paciente y cuidador/a principal. Se realiza evaluación previa de perfil infeccioso por Hematología con derivación a Infecciosas si procede, Neurología, Cardiooncología y Preventiva.

La administración del tratamiento durante la fase de escalada de dosis se realiza con el paciente ingresado según recomendaciones de cada producto administrado y seguimiento estrecho durante esta fase en las fases ambulatorias hasta alcanzar la dosis completa. Se avisa Servicio de Intensivos por si precisa manejo conjunto en la guardia y a Servicio de Farmacia para confirmar disponibilidad de Tocilizumab,

El manejo de las complicaciones en jornada ordinaria y en las guardias localizadas se realiza según los protocolos realizados para las complicaciones propias del tratamiento.

El acceso por Urgencias sigue los circuitos habituales de los pacientes hematológicos con aviso inmediato de complicaciones a Hematología de guardia.

### RESULTADOS

Tras 1 año de experiencia se detallan las características de los pacientes, toxicidad en fase aguda y respuestas a los 6 meses de los 7 pacientes fuera de ensayo clínico que han realizado el tratamiento en la **Tabla 1**. A nivel de toxicidad en fase de escalada se ha producido un evento de CRS grado 2 que precisó 1 dosis de tocilizumab hasta resolución. Sólo se detalla un episodio infeccioso con reactivación de CMV en la paciente que recibió glofitamab. A nivel de respuestas hay un 42% de RC o MBRP a los 6 meses y un 28% progresión. Un paciente no evaluable por no haber alcanzado los 6 meses desde el inicio del tratamiento y otra por éxitus al mes de haber iniciado el tratamiento con glofitamab por progresión de la enfermedad. El otro éxitus es debido a progresión en paciente tratado con teclistamab. No se realiza análisis univariado.

Tabla 1

Variable	N = 7 (%)
<b>Género (hombre)</b>	4 (57)
<b>Edad</b>	67 (48-83)
<b>Diagnóstico</b>	
-Mieloma múltiple	6 (86)
-Linfoma DCGB	1(14)
<b>Número de líneas previas</b>	3 (2-4)
<b>Anticuerpo biespecífico</b>	
Talquetamab	2(28)
Teclistamab	4(57)
Glofitamab	1 (14)
<b>CRS</b>	
Grado 1	5 (71)
Grado 2	1(14)
Grado 3 o >	0
<b>ICANS</b>	0
<b>Citopenias G3 o &gt;</b>	1 (14)
<b>Infección (reactivación CMV)</b>	1 (14)
<b>Respuesta completa</b>	
Muy Buena respuesta completa	1 (14)
Progresión	2 (28)
No evaluable	2 (28)
Éxitus	2 (28)

### CONCLUSIÓN

La creación de un equipo multidisciplinar y administración de la escalada de dosis de los Ac. Bs en centros de mediano tamaño se demuestra posible, seguro y con respuestas esperables con la ventaja para el paciente de tratarse en su centro, descongestionar los hospitales de referencia y generar un aprendizaje necesario cara el futuro de los profesionales implicados ante el previsible aumento de estas terapias.



GENERALITAT  
VALENCIANA



## Póster 39

### EXPLORANDO LAS MUTACIONES DE TP53: ¿DISTINTO IMPACTO EN LMA Y SMD?



Ferrer Rodrigo, Anna; Cañigral Ortiz, Carolina; Fernández-Delgado Mompalao, Manuel; Trejos Carvajal, Diana Margarita; Torres Macías, Lisseth; Beltrán Archilés, Lola; Espinosa Armandis, Clara Blasco Ibañez, Víctor; Belenguier De La Asunción, Laura; Andreu Villarroya, Ivan; Buelvas de la Ossa, Katuska; Claros Barrachina, Nùria; Mas Esteve, Maria; Freiría Alberte, Carmen; Gascón Buj, Adriana; Serrano Pizarro, Luis; Facal Malvar, Ana; García Boyero, Raimundo.

Hospital General Universitario de Castellón (HGUC)

#### Introducción y objetivos:

El factor de transcripción p53, codificado por el gen TP53, actúa como un supresor tumoral en múltiples tejidos. TP53 es el gen más frecuentemente mutado en cánceres humanos con una incidencia de mutaciones superior al 50 % en diversos tipos de neoplasias. En el contexto de las neoplasias mieloides, las mutaciones en TP53 se presentan en aproximadamente el 10 % de los casos y que son predictores robustos e independientes de un pronóstico desfavorable, que incluyen fracaso en la quimioterapia de inducción, recaídas post-trasplante hematopoyético y reducción de la supervivencia global. La evaluación del estado del alelo mutado de TP53 es crucial, ya que las mutaciones multihit se relacionan con más anomalías cromosómicas y menor supervivencia comparadas con las alteraciones monoalélicas. La mayoría de las mutaciones son de tipo missense y se concentran en el dominio de unión al ADN, destacando los hot-spots (R175, Y220, G245, R248, R273 y R282), que representan aproximadamente el 35% y pueden tener efectos de dominancia negativa o ganancia de función. Dada la necesidad de comprender la naturaleza de TP53 en estas enfermedades y sus funciones biológicas en la modulación de la iniciación o progresión de la enfermedad, se han descrito en el presente estudio las anomalías genéticas en pacientes con Leucemia Mieloides Aguda (LMA) y Síndrome Mielodisplásico (SMD), evaluando su tipo y frecuencia de mutación en ambos grupos.

Tabla 1. Materiales y métodos

Periodo	Entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2024.
Ámbito	Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital General Universitario de Castellón
Tipo de estudio	Estudio descriptivo retrospectivo
Fuente de información	Variables clínicas obtenidas de historia clínica electrónica (Orion Clinic).
Criterios de inclusión	Pacientes con diagnóstico de LMA o SMD con mutación de TP53 detectada por FISH, NGS o cariotipo.
Criterios de exclusión	Se excluyen aquellos pacientes VAF<5%, edad <18 años.
Variables recogidas	Clínicas y biológicas (ver tablas 1 y 2.)

Tabla 2. Datos clínicos SMD vs LMA

	SMD (n=9)	LMA (n=10)
Edad (años, mediana)	60 (21-82)	62 (27-83)
Sexo (%)	Hombres 70%	Hombres 66%
Diagnóstico previo (WHO 2016) (%)	SMD EB1 44%; SMD EB2 44%; SMD 5q 11%	90% LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia; 10% LMA relacionada con la terapia
Diagnóstico actual (WHO 2022) (%)	SMD con inactivación bialélica TP53 44% SMD EB1 11% SMD EB2 22% SMD 5q 11%	90% LMA relacionada con la mielodisplasia; 10% LMA post-terapia citotóxica
Sintomatología (%)	40% Sí: 50% infecciosa; 25% Sdr anémico; 25% Hemorrágica	70% Sí. 60% infecciosa 25%; hemorrágica; 15% Síndrome anémico
Celularidad AMO (%)	50% Hiper celular 20% Normocelular 20% Hipocelular 10% AMO seco	40% Hipocelular 20% Hiper celular 20% Aspirado seco 10% normocelular 10% Centro externo
Blastos MO (%)	7%	40%
Blastos SP (%)	4%	26%
Hb (mg/dl, mediana)	8,9	8,5
VCM (fL, mediana)	93	98
Leucocitos (cél/μL, mediana)	3.800	1.775
PMN (cél/μL, mediana)	1.580	500
Linfocitos (cél/μL, mediana)	1.650	935
Monocitos (cél/μL, mediana)	300	150
Plaquetas (cél/μL, mediana)	49.000	43.000
LDH (U/L, mediana)	181	313
Displasia hematopoyesis (% mediana)	Diseritr. 34%; Disgr. 43%; Distr. 95%	Presente 80%
Cariotipo (% media)	70% cariotipo complejo 20% No valorable	60% Cariotipo complejo 30% No valorable
FISH (% media)	55% del17p13	80% del17p13
Alteración cromosoma 5 (% media)	80%	50%
Alteración cromosoma 7 (% media)	50%	50%
Afectación TP53 Multihit (% media)	44%	60%
Otras mutaciones por BM (%)	RUNX1 (1%), IDH2 (1%), ASXL1 (1%), NRAS (1%), DNMT3A (1%)	BRAF (1%) FLT3 (1%) JAK2 (1%) SF3B1 (1%) DNMT3A (1%) SRSF2 (1%)
Soporte transfusional (%)	70%	90%
Líneas terapéuticas (% media)	1,2	2,4
Alo-TPH (% media)	40%	55%
Estado	Exitus 44%	Exitus 90%
Tiempo supervivencia en meses	25	9

#### Conclusiones:

- Coincidiendo con la literatura, en nuestra serie de casos se observa una distribución heterogénea de mutaciones en TP53 en el grupo de LMA. Sin embargo, en el grupo de SMD se observa una incidencia del 33% de la mutación p.(Arg175His). Además, se observa una mutación común en ambos grupos p.(Val272Met).
- Ambos grupos presentan una frecuencia similar de cariotipo complejo, asociado a pronóstico desfavorable. Sin embargo, la diferencia en la supervivencia sugiere que otros factores, como el tipo específico de mutaciones en TP53 o la presencia de deleciones cromosómicas específicas (17p13), podrían influir en el pronóstico.
- La presencia de un número reducido de otras mutaciones en ambos grupos podría indicar que las alteraciones en TP53 y las anomalías cromosómicas son los principales impulsores de la enfermedad en esta serie.
- Se requiere una muestra más amplia y estudios adicionales para confirmar estos hallazgos y comprender mejor el impacto biológico de estas mutaciones en la progresión de la enfermedad.

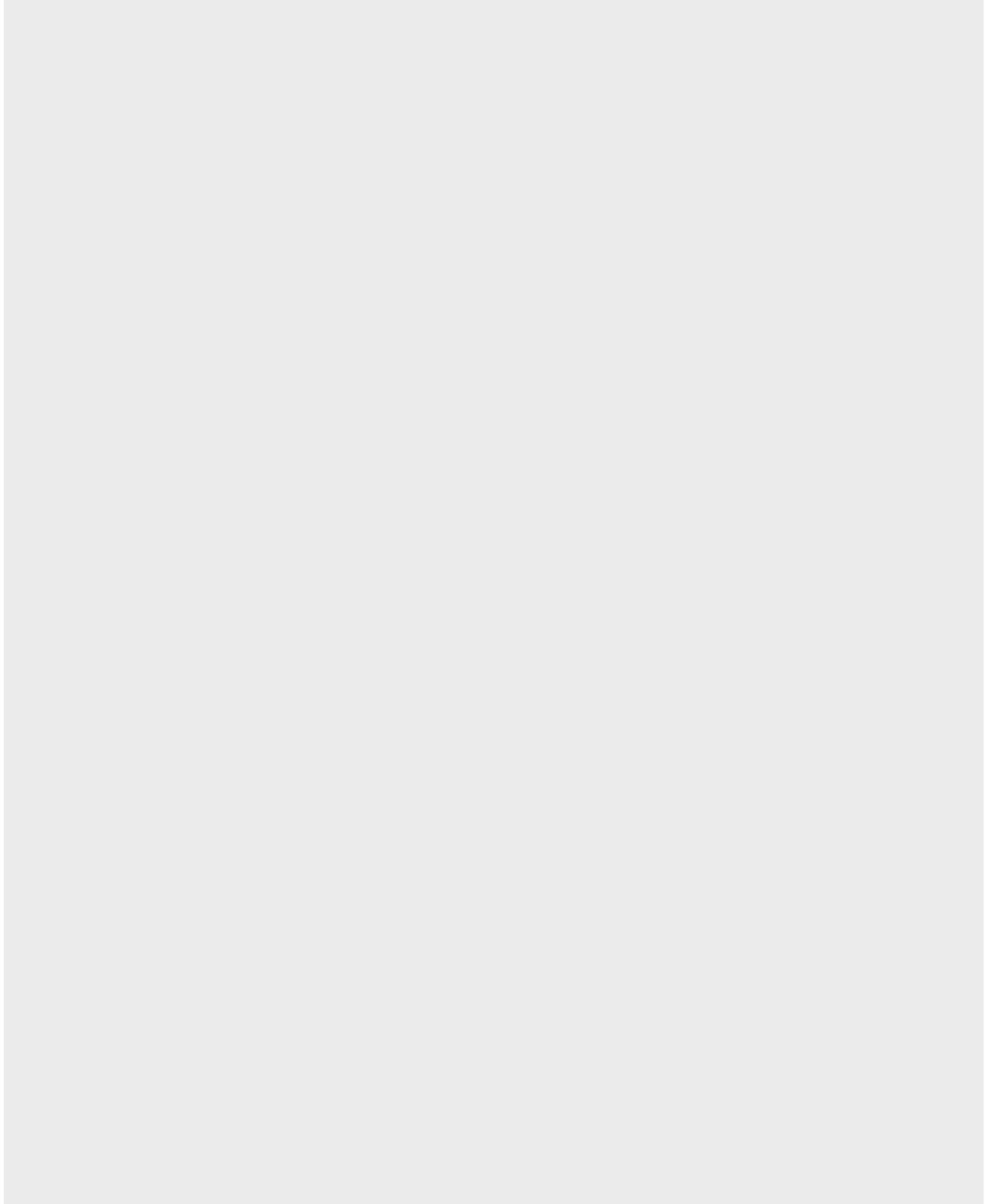
#### Resultados:

Se incluyeron en el estudio un total de 22 pacientes (N=22), con una mediana de edad de 64 años (rango: 21-88). En la Tabla 2 se detallan las características clínicas y biológicas de los pacientes con LMA y SMD. Desde el punto de vista biológico, ambos grupos mostraron una frecuencia similar de cariotipo complejo. Sin embargo, la deleción 17p13 fue detectada en el 55% de los casos de SMD y en el 80% de los casos de LMA. La alteración del cromosoma 5 fue más común en el grupo de SMD, mientras que la alteración del cromosoma 7 se observó en proporciones similares en ambos grupos. Ambos presentaron un número reducido de otras mutaciones (tabla 2). En términos de pronóstico, se observó una diferencia notable en la supervivencia entre los grupos: la supervivencia media fue de 25 meses para los pacientes con SMD y de 9 meses para aquellos con LMA. Además, se registró un caso de transformación de SMD a LMA a los 6 meses del diagnóstico, siendo exitus dos días después de la transformación. La Tabla 3 presenta las mutaciones de TP53 detectadas mediante biología molecular y su significado biológico y pronóstico, destacando la repercusión missense en todas las mutaciones halladas. Respecto a la afectación multihit en pacientes LMA, el 30% de los pacientes presentaron dos mutaciones en TP53, el 30% presentaron una única mutación acompañada de la del17p13 y el 40% presentaron del17p13 sin mutación concomitante. En el grupo SMD, se observó un 33% de pacientes con 2 mutaciones en TP53, un 55% presentaron 1 única mutación (de los cuales únicamente el 20% presentaba también del17p13) y el 11% no presentaba mutaciones, pero sí del17p. Se encontró una mutación común en ambos grupos p.(Val272Met) y 3 casos del grupo de SMD con la mutación p.(Arg175His).

Tabla 3. Mutaciones TP53 detectadas por biología molecular y su significado biológico

LMA	Significado Funcional	Efecto DN	VAF%
p.(Gly187Arg)	Inactivante (Pérdida de función) Hotspot	Desconocido	34%
p.(Val216Met)	Inactivante (Pérdida de función) Hotspot	Desconocido	33%
p.(Val272Met)	Inactivante (Pérdida de función) Hotspot	Moderado	43%
p.(Arg273His)	Inactivante (Pérdida de función) Hotspot	Sí	86 %
p.(Lys132Met)	Inactivante (Pérdida de función) Hotspot	Desconocido	73%
p.(Arg306)	Desconocido	Desconocido	55%
p.(His193Arg)	Inactivante (Pérdida de función) Hotspot	Moderado	80%
p.(Q331Q)	Desconocido	Desconocido	84%
c.783-1G>T splice site	Desconocido	Desconocido	88%
SMD	Significado Funcional	Efecto DN	VAF%
p.(Val272Met)	Inactivante (Pérdida de función) Hotspot	Moderado	41%
p.(Cys238Tyr)	Inactivante (Pérdida de función) Hotspot	Sí	27%
p.(Arg175His) x3	Inactivante (Pérdida de función) Hotspot	Sí	93%
p.(Arg248Gln)	Inactivante (Pérdida de función) Hotspot	Sí	41%
p.(pro278Ser)	Inactivante (Pérdida de función) Hotspot	Moderado	17%
p.(His179Gln)	Inactivante (Pérdida de función) Hotspot	Desconocido	70%
p.(Leu252Pro)	Inactivante (Pérdida de función) Hotspot	No	41%
p.(Arg282Trp)	Inactivante (Pérdida de función) Hotspot	Moderado	
p.(Leu265Pro)	Inactivante (Pérdida de función) Hotspot	Sí	

# Notas



XIX Reunión de la AVHH, València 2025

## SPONSORS

## Diamante

AstraZeneca 

## Platino



Johnson &amp; Johnson

sanofi

## Oro



## Plata

abbvie

 BeiGene Bristol Myers Squibb™ GILEAD |  Kite MENARINI  
group Stemline®  
A Menarini Group Company NOVARTIS

## Bronce

AMGEN®

 astellas blueprint™  
MEDICINES Jazz Pharmaceuticals. oncopeptides Pfizer sobi  
rare strength



NIF: G-97783120  
ASOCIACION VALENCIANA DE  
HEMATOLOGIA Y  
HEMOTERAPIA  
AV. DE LA PLATA, 20  
46013 VALENCIA

The logo for AVHH.org, featuring the text 'avhh.org' in a bold, red, lowercase, sans-serif font. The 'h' and 'h' are connected, and the '.org' is smaller and positioned to the right.

## LA REVISTA DE LA AVHH

Rev Val Hematol Hemoter (2025);17

### Número 17

Una publicacion periódica de la AVHH

Valencia, febrero de 2025

ISSN

2445-1010 (Internet)

2445-1029 (Ed. Impresa)