

PONENCIAS



**XII JORNADAS "DRA. GEMMA RAMÍREZ"
PARA RESIDENTES Y JÓVENES HEMATÓLOGOS AAHH**

Cádiz, 21-22 junio 2024

ÍNDICE

BLOQUE MANEJO Y NOVEDADES TRATAMIENTO

Indicación y manejo práctico de Azacitidina + Venetoclax en leucemia mieloide aguda	6
Dra. Amparo Pimentel Villar. <i>Hospital Universitario de Jaén</i>	
Nuevas indicaciones en terapia celular (CAR-T) y nuevos horizontes con Biespecíficos	12
Dra. Nazaret Domínguez Velasco. <i>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla</i>	
Abordaje y tratamiento de la micosis fungoides y el Síndrome de Sézary	16
Dra. Laura de la Torre Corona. <i>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla</i>	
Recorrido por las discrasias de células plasmáticas, de la gammopatía al mieloma múltiple	20
Dr. Alejandro Ponce Navarro. <i>Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería</i>	

BLOQUE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Diagnóstico diferencial de las Microangiopatías Trombóticas	24
Dra. Marta Pardina Echevarría. <i>Hospital de la Merced, Osuna (Sevilla)</i>	
Nuevas indicaciones del estudio de trombofilia	28
Dra. Bianca Díaz Roldán. <i>Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva</i>	

CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS

Perfil de alto riesgo infeccioso en paciente con leucemia linfática crónica	30
Dr. Juan Carlos Flores González. <i>Hospital Universitario de Jaén</i>	
Pirtobrutinib de rescate en paciente con LLC refractario a varias líneas de tratamiento	32
Dr. Enrique Colacio Moyano. <i>Hospital Universitario de Jaén</i>	
Algo más que cefalea, a propósito de un caso	34
Dr. José Carlos de la Rosa García. <i>Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva</i>	

ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR

Resumen presentación guías europeas de cardio-onco-hematología	38
Dr. Samuel Ortiz Cruces. <i>Cardiólogo. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva</i>	
Vacunas en paciente hematológico.	40
Dra. Julia Romero Barranca. <i>Hospital Alto Guadalquivir de Andújar</i>	



Viernes, 21 de junio

BLOQUE MANEJO Y NOVEDADES TRATAMIENTO

Indicación y manejo práctico de Azacitidina + Venetoclax en leucemia mieloide aguda

Dra. Amparo Pimentel Villar
Hospital Universitario de Jaén



INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia hematológica agresiva de las células madre en la que se produce una alteración de la hematopoyesis normal, teniendo lugar una expansión clonal de mieloblastos en la médula ósea, la sangre periférica y, en ocasiones, incluso en los tejidos extramedulares. Es la leucemia aguda más frecuente del adulto, representando hasta el 80% de éstas. Se trata de una patología que se diagnostica a una edad avanzada, con una mediana de 68 años y tiene una incidencia anual de 4,2 casos nuevos por cada 100.000 habitantes. El porcentaje de nuevos casos en menores de 20 años es de un 5,1% y entre los 65 y 84 años es del 46,5%.

El tratamiento estándar de las LMA sigue basándose en esquemas de quimioterapia intensiva de inducción que combinan antraciclinas y citarabina, seguido de ciclos de quimioterapia de consolidación con citarabina, con posterior realización de trasplante de progenitores hematopoyéticos en algunos casos. Sin embargo, estos protocolos no son aplicables a pacientes de edad avanzada o con comorbilidades limitantes. En pacientes mayores no candidatos a tratamientos quimioterápicos intensivos las opciones de tratamientos son escasas y los resultados muy poco satisfactorios, ya que me-

nos del 10% de los pacientes mayores de 65 años muestran supervivencia 5 años tras el diagnóstico. Además, es importante tener en cuenta que el perfil biológico y citogenético de los pacientes ancianos con LMA difiere del de los pacientes más jóvenes, debido a una mayor incidencia de citogenética desfavorable. De hecho, la LMA en los pacientes de edad avanzada parece ser una enfermedad biológica y clínicamente distinta, con una respuesta disminuida a la quimioterapia de inducción, tasas de remisión más bajas y una supervivencia más corta que las observadas en los pacientes más jóvenes: la tasa de supervivencia a 5 años para los pacientes menores de 65 años en el momento del diagnóstico es del 47,5%, mientras que para los mayores de 65 años ronda el 8%.

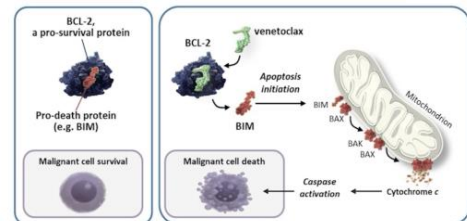
MECANISMO DE ACCIÓN DEL INHIBIDOR DE BCL-2

La familia de BCL-2 está compuesta por proteínas antiapoptóticas y proapoptóticas que regulan la vía intrínseca de la apoptosis, cuya expresión normal conduce a una apoptosis balanceada entre la supervivencia y la muerte de células sanas. Sin embargo, en los pacientes con LMA se produce una sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas de la familia de BCL-2, lo que conduce a la tumorigénesis, provocando un aumento en la supervivencia de las células tumorales y generando resistencias a diversos fármacos antineoplásicos.

La expresión normal de proteínas de la familia de BCL-2 conducen a una apoptosis balanceada²



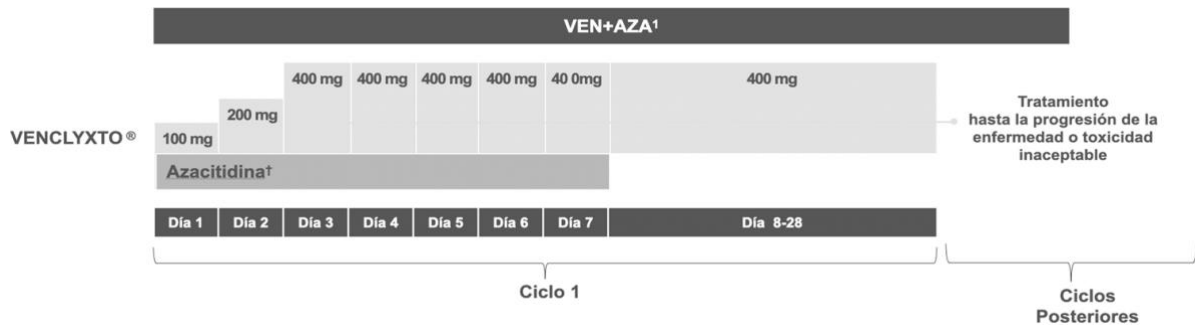
La sobre-expresión de proteínas antiapoptóticas de la familia de BCL-2 conduce a la tumorigénesis²



Venetoclax es un inhibidor de BCL-2 altamente selectivo que induce la apoptosis en células de LMA. La inhibición selectiva sobre el BCL-2 la realiza mediante su unión en la molécula al lugar BH3. De ese modo, desplaza a las proteínas proapoptóticas con dominios BH3 e inicia la permeabilización de la membrana externa de la mitocondria, activa la vía de las caspasas y la muerte celular programada.

La indicación de venetoclax en combinación con un agente hipometilante está basado en tres estudios: un fase 3 comparativo para la combinación con azacitidina (estudio M15-656, VIALE-A), un fase 1b con decitabina (estudio M14-358) y un fase 3 con LDAC (estudio M16-043, VIALE C). En el estudio VIALE A se analizó la eficacia y seguridad de la combinación de venetoclax con azacitidina para el tratamiento de LMA en pacientes de nuevo diagnóstico no candidatos a tratamiento estándar de quimioterapia intensiva. Se trata de un estudio fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo, en el que se incluyeron 286 pacientes en el grupo de azaciti-

dina-venetoclax y 145 en el grupo de azacitidina-placebo. Los pacientes incluidos en el estudio fueron pacientes mayores de 18 años, sin tratamiento previo para la LMA, salvo hidroxiurea, con un ECOG ≤ 2 para pacientes mayores de 75 años, y para menores de esta edad con un ECOG de hasta 3. La mediana de supervivencia global fue de 14,7 meses frente 9,6 meses del grupo de control (HR 0,66; IC del 95%, 0,52 a 0,85; $P < 0,001$). La respuesta global (RC+CRi) se alcanzó en el 66,4% de los pacientes del brazo de venetoclax + azacitidina y en el 28,3% de los pacientes del grupo de control (95% CI, 21.1- 36.3, $P < 0,001$); la RC+CRi antes del inicio del ciclo 2 se alcanzó en el 43,4% frente al 7,6% de los pacientes, respectivamente (95% CI, 3.8-13.2, $P < 0,001$). El tiempo medio hasta la primera respuesta fue de 1,3 meses y 2,8 meses, respectivamente. La mediana de la duración de la respuesta global fue de 17,5 meses en el grupo de azacitidina-venetoclax y de 13,4 meses en el grupo de control. La duración de la remisión completa fue de 17,5 meses y 13,3 meses respectivamente.



- Azacitidina debe administrarse a 75 mg/m² los días 1-7 de cada ciclo de 28 días comenzando el día 1 del ciclo 1

MANEJO PRÁCTICO

- I. La pauta posológica de inicio de Venetoclax recomendada es:
- II. Aspectos a tener en cuenta:
 - Todos los pacientes deben tener un recuento de leucocitos $<25 \times 10^9/l$ antes de iniciar la administración de venetoclax y puede ser necesaria una citorreducción previa.
 - Se deben iniciar medidas de hidratación y recibir agentes antihiperuricémicos antes de la primera dosis de venetoclax y durante la fase de ajuste de dosis.
 - Se recomienda realizar un análisis bioquímico de la sangre (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) y corregir las anomalías previamente existentes antes de iniciar el tratamiento.
 - Dada la posibilidad de desarrollo de síndrome de lisis tumoral (SLT), se recomienda repetir análisis bioquímico aproximadamente de 6 a 8 horas después de cada nueva dosis durante el ajuste y 24 horas después de alcanzar la dosis final.
 - En el caso de pacientes con factores de riesgo para el SLT (p.ej., blastos circulantes, importante afectación

a nivel de la médula ósea, niveles elevados de lactato deshidrogenasa antes del tratamiento o función renal disminuida) se deben considerar medidas adicionales, incluyendo ingreso para el inicio del tratamiento, una mayor monitorización de pruebas analíticas y/o reducción de la dosis inicial de venetoclax.

– Venetoclax en combinación con un agente hipometilante debe continuarse hasta que se observe progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

– Situaciones especiales:

- **Insuficiencia renal:** se recomienda un seguimiento más intensivo a fin de reducir el riesgo de SLT al inicio y durante la fase de escalado de dosis. En los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ($CrCl: \geq 30$ ml/min y <90 ml/min) no es necesario realizar un ajuste y en los pacientes con insuficiencia renal grave ($CrCl: <30$ ml/min) se aconseja que se utilice sólo si el beneficio es mayor que el riesgo y con un control estrecho.
- **Insuficiencia hepática:** no es necesario el ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Se recomienda una reducción de al menos un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática grave.



I. Dado que Venetoclax se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A, la coadministración con **inhibidores del CYP3A**, como son los agentes antifúngicos, requerirá ajuste de dosis:

- Algunos inhibidores potentes: Posaconazol, Itraconazol, Voriconazol.
- Algunos inhibidores moderados: Isavuconazol, Fluconazol, Ciprofloxacino.

II. Modificaciones de dosis de venetoclax en caso de reacciones adversas:

- **Toxicidades no hematológicas de grado 3 ó 4:** suspender la administración de venetoclax si no se resolvió con tratamiento de soporte. Tras la resolución a grado 1 ó al nivel inicial, reanudar la administración a la misma dosis.

- **Toxicidad hematológica:** se debe monitorizar los hemogramas con frecuencia para vigilancia de citopenias. Si se produce neutropenia de grado 4 (RAN <500/microlitro) y/o trombocitopenia de grado 4 (plaquetas <25 × 10³/microlitro), el manejo dependerá del estado de remisión:

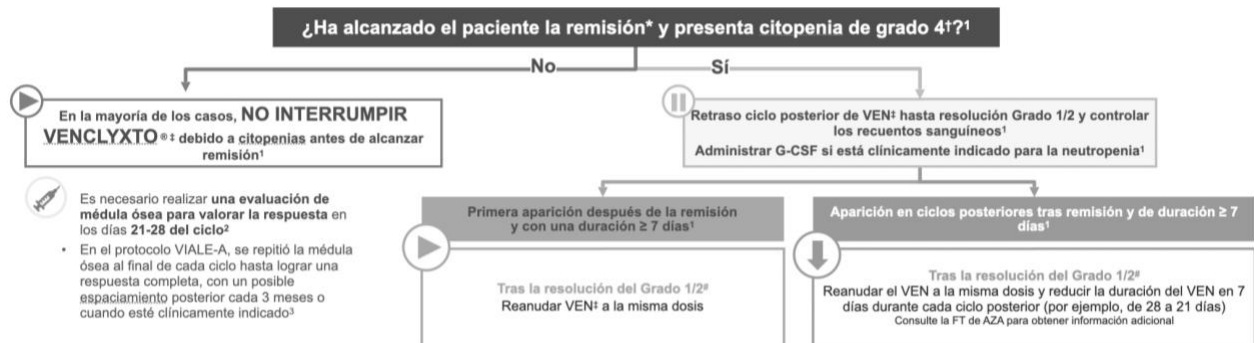
a) Aparición antes de alcanzar la remisión: en la mayoría de los casos, no suspender la administración de venetoclax debido a las citopenias antes de alcanzar la remisión.

b) Primera aparición después de alcanzar la remisión y de una duración de al menos 7 días: retrasar el siguiente ciclo y monitorizar los hemogramas. Administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) si está clínicamente indicado para la neutropenia. Tras la resolución a grado 1 ó 2, reanudar la administración de venetoclax a la misma dosis en combinación con azacitidina o decitabina.

c) Apariciones en ciclos posteriores tras alcanzar la remisión y con una duración de 7 días o más: retrasar el ciclo siguiente y monitorizar los hemogramas. Administrar G-CSF si está clínicamente indicado para la neutropenia. Tras la resolución a grado 1 ó 2, reanudar la administración de venetoclax a la misma dosis en combinación con azacitidina o decitabina, y reducir la duración de la administración de venetoclax en 7 días durante cada uno de los ciclos posteriores.

III. ESTUDIO MEDULAR

Respecto a cuándo realizar el estudio medular, según el estudio VIALE A se recomienda entre los días 21-28 del primer ciclo. Posteriormente, repetir tras cada ciclo hasta alcanzar la remisión completa, dado que se debe considerar la posibilidad de obtener una respuesta tardía. Una vez alcanzada la respuesta, se puede espaciar la evaluación medular a cada 3 meses o cuando esté clínicamente justificado.



BIBLIOGRAFÍA

1. Kantarjian HM, Kadia TM, DiNardo CD, Welch MA, Ravandi F. Acute myeloid leukemia: Treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach. *Cancer*. 2021 Apr 15;127(8):1186-1207. doi: 10.1002/cncr.33477. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33734442.
2. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2018 Oct;93(10):1267-1291. doi: 10.1002/ajh.25214. PMID: 30328165.
3. Thol F, Ganser A. Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2020 Jun 29;21(8):66. doi:10.1007/s11864-020-00765-5. PMID: 32601974; PMCID: PMC7324428.
4. Leveson JD, Phillips DC, Mitten MJ, et al. Exploiting selective BCL-2 family inhibitors to dissect cell survival dependencies and define improved strategies for cancer therapy. *Sci Transl Med* 2015;7:279ra40.
5. Ficha técnica venetoclax (poner página web actualizada) disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information_es.pdf
6. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020 Jun 11;135(24):2137-2145. doi:10.1182/blood.2020004856. PMID: 32219442; PMCID: PMC7290090.
7. Wei AH, Panayiotidis P, Montesinos P, Laribi K, Ivanov V, Kim I et al. 6-month follow-up of VIALE-C demonstrates improved and durable efficacy in patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy (141/150). *Blood Cancer J*. 2021 Oct 1;11(10):163. doi: 10.1038/s41408-021-00555-8. Erratum in: *Blood Cancer J*. 2021 Oct 26;11(10):171. PMID: 34599139; PMCID: PMC8486817.
8. Pharmaceuticals Directive: Annex XII - Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: venetoclax (new therapeutic indication: acute myeloid leukaemia, combination therapy, first-line) [citado 27 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5156/2021-12-02_AM-RL-XII_V_venetoclax_D-696_EN.pdf
9. EUnethTA Joint Action 3, Venteroclax with a hypomethylating agent for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are ineligible for intensive chemotherapy. Disponible en: <https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2021/09/PTJA16-Venetoclax-final-assessment-report-v2.0.pdf?x37933>.
10. Bhatnagar S, Mukherjee D, Salem AH, Miles D, Menon RM, Gibbs JP. Dose adjustment of venetoclax when co-administered with posaconazole: clinical drug-drug interaction predictions using a PBPK approach. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021 Apr;87(4):465-474. doi: 10.1007/s00280-020-04179-w. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33398386.

Viernes, 21 de junio

BLOQUE MANEJO Y NOVEDADES TRATAMIENTO

Nuevas indicaciones en terapia celular (CAR-T) y nuevos horizontes con Biespecíficos

Dra. Nazaret Domínguez Velasco
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla



El 35-40% de los pacientes con Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG) recaen o son refractarios a la primera línea de tratamiento.

Los pacientes con enfermedad refractaria primaria no suelen responder a los tratamiento de segunda línea con inmunoterapia intensiva seguida de TAPH. En el estudio SCHOLAR-1 examinó esta población y reportó sólo un 17% de RP, un 3% con RC y una SG de sólo 6,3 meses.

Fue a partir de la introducción de la terapia CART en tercera línea cuando el pronóstico de estos pacientes mejoró de forma importante, sin embargo, había un porcentaje de pacientes que no se beneficiaban de la tercera línea por rápida progresión o toxicidad del tratamiento anterior.

Sin embargo, desde este año disponemos de nuevas indicaciones aprobadas y financiadas con CART con axi-cel:

La primera de ella es en el LBDCG o linfoma de alto grado refractario o en recaída en los 12 primeros meses tras finalizar tratamiento de primera línea. Esta indicación llega gracias al ensayo ZUMA-7 donde se compara CART vs tratamiento estándar con una SLE del 41% a los 2 años vs el 16%. Las tasas de SG a los 48 meses fueron del 54,6%.

Otra indicación reciente de CART con axil-cel es en el linfoma folicular refractario o en recaída tras 3 líneas de tratamiento o POD24, su indicación se basa en el ensayo ZUMA-5 donde a los 24 meses había un 77% de RC

Por último, la última indicación aprobada y financiada ha sido brexu-cel para el linfoma del manto refractario o en recaída tras dos líneas de tratamiento, siendo una de ellas un inhibidor de la tirosina-quinasa de Bruton (BTK). La aprobación se basó en el Fase II de ZUMA-3 con una tasa de RC del 52%

Sin embargo, la duda nos surge con los pacientes que no son candidatos a trasplante y/o CAR-T, o bien que han recaído tras el CAR-T.

Las alternativas que teníamos basadas en inmunoterapia son bastantes escasas y con pobres resultados en tercera línea, entre ellos destacaba R-GemOx donde en un estudio fase 2 con Respuestas Globales (RG) del 44% pero si el paciente ya había recibido Rituximab eran sólo del 23%.

Otra opción disponible sería el esquema Bendamustina-Rituximab-Polatuzumab, con resultados mejores que el esquema anterior, ya que en un estudio fase 2 randomizado se estudiaron tras 6 ciclos de tratamiento un 45% de RG, de ellas 40% Respuestas Completas (RC).

La última opción de inmunoterapia disponible sería tratamiento con Tafasitamab-lenalidomida, en cuyo estudio fase 2 se observó un 60% de RG y de ellas un 43% de RC.

Antes estos resultados, observamos que el tratamiento con inmunoterapia en pacientes no candidatos a trasplante tiene sus limitaciones, es por ello que han aparecido nuevos fármacos para los LBDCG como los anticuerpos biespecíficos que son moléculas diseñadas para reconocer dos antígenos, la mayoría de ellos, el CD20 y el CD3, al unirse de forma simultánea al linfocito tumoral y a los linfocitos T, median en la proliferación de linfocitos T que segregan citosinas y proteínas citolíticas provocando la lisis de las células tumorales que expresan CD20. Tienen en común que presenta efectos secundarios similares a la terapia CAR-T como SLT e ICAN.

Entre los aprobados para el LBDCG, disponemos de dos, aunque pendiente de precio reembolso por parte del Ministerio de Sanidad.

–Epcoritamab: es un anticuerpo biespecífico IgG1 contra los antígenos CD20 y CD3. Aprobado por la FDA en marzo de 2023 y por la EMA en noviembre de 2023 como tratamiento de tercera línea en LBDCG. En un estudio fase 2, donde se incluían pacientes primarios refractarios y en recaída tras CAR-T se obtuvieron un 63,1% de RG de las cuales un 38,9% eran de RC.

–Glofitamab: es un anticuerpo biespecífico IgG1 contra el antígeno CD20 y CD3. Aprobado por la FDA en enero de 2023 y por la EMA en marzo de 2023 como tratamiento de tercera línea en LBDCG. La indicación se basó en un estudio fase 2 con RG del 52%, de ellos un 39% de RC. Igualmente en este estudio había incluidos pacientes primariamente refractarios y en recaída tras TCAR.

Hay otros dos biespecíficos pendientes de aprobación para LBDCG como son Odronebamab y Mosunetuzumab.

En el caso de los linfomas foliculares, también disponemos de anticuerpos biespecíficos, también en estudio para el LBDCG.

En este linfoma disponemos ya de un biespecífico aprobado y financiado recientemente por el Ministerio de Sanidad:

Mosunetuzumab: anticuerpo biespecífico de tipo inmunoglobulina G1 (Ig G1) anti-CD20/CD3 dirigido contra las células B que expresan CD20. Aprobado por la FDA en diciembre de 2022 y por la EMA en mayo de 2022 para pacientes con Linfoma folicular refractarios o en recaída tras al menos 2 líneas de tratamiento. Se incluían pacientes POD24 y dobles refractarios, incluidos CART. Se obtuvieron un 80% de RG con un 60% de RC.

En linfoma folicular también hay otros biespecíficos en estudio, sin indicación aun como es el caso de Odronextamab y Epcoritamab.

Podemos concluir, que el horizonte en cuanto a los LBDCG y LF del mal pronostico es esperanzador con los nuevos tratamientos aprobados, y que pronto estarán disponibles para su uso. Sin embargo, nos queda aun por definir en que momento se benefician los pacientes de su uso.

BIBLIOGRAFÍA

- Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
- Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31-42.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56.
- Elsawy M, Chavez JC, Avivi I, et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood*. 2022 Nov 24;140(21):2248-2260.
- Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):91-103.
- Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 20;41(3):555-567.
- Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/ relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013;98(11):1726-31.
- Bourbon E, Salles G. Polatuzumab vedotin: an investigational anti-CD79b antibody drug conjugate for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(10):1079-88
- Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):155-65.
- Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac . et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet On- col* . 2020 Jul;21(7):978-988 .
- Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma . *N Engl J Med* . 2022 Dec 15;387(24):2220-2231 .
- Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial . *J Clin Oncol* . 2023 Apr 20;41(12):2238-2247 .
- Sabarish A, Won Seog K, Tae Min K et al. Final Analysis of the Phase 2 ELM-2 Study: Odronextamab in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) . *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 436.

NOTAS

Viernes, 21 de junio

BLOQUE MANEJO Y NOVEDADES TRATAMIENTO

Abordaje y tratamiento de la micosis fungoides y el Síndrome de Sézary

Dra. Laura de la Torre Corona
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla



Los linfomas cutáneos primarios (LCP) se definen como linfomas no Hodgkin que se presentan en la piel sin evidencia de enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico. La ausencia de enfermedad extracutánea en el momento inicial es un requisito diagnóstico excepto para la micosis fungoides (MF) y el Síndrome de Sézary (SS), que se consideran siempre LCP.

En el año 2005, la Organización Mundial de la Salud (WHO) y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) llegaron a un consenso en cuanto al diagnóstico y clasificación de estas neoplasias linfoides. El diagnóstico se ha de realizar siempre con biopsia incisional de la piel y la clasificación se ha ido actualizando desde entonces, siendo la más reciente la publicada en agosto de 2018. Posteriormente, esta clasificación ha sido modificada por la WHO en 2022 y por la EORTC en 2023.

Los LCP constituyen un grupo heterogéneo de linfomas, siendo el 75-85% de origen T (LCPT). En la actualidad, se diagnostican 6,4 casos de LCPT por millón de habitantes y año, y su incidencia aumenta con la edad. La radiación ultravioleta constituye su principal factor de riesgo, aunque queda mucho aún por descubrir acerca de su patogénesis.

MICOSIS FUNGOIDES (MF)

La MF es un LCPT epidermotrópico caracterizado por un infiltrado de linfocitos T de tamaño pequeño a mediano con núcleo cerebriforme. Es el tipo de LCPT más frecuente y constituye el 50% de todos los LPC. La incidencia europea de MF es de 5 a 6 por millón de habitantes y año, con 2,5 x 10e5 casos en hombres y 1,5 x 10e5 casos en mujeres, según el registro finlandés. Afecta fundamentalmente a pacientes adultos, siendo la incidencia mayor alrededor de los 55-60

años. Es más frecuente en varones y raza negra, con una edad de presentación habitualmente inferior en estos casos.

Su forma clásica (de *Alibert-Bazin*) evoluciona característicamente de forma indolente siguiendo las fases de mácula, placa y tumor a lo largo de años de evolución. No obstante, no todos los pacientes pasan por todas las fases y es frecuente observar diferentes fases cutáneas de forma simultánea en un mismo paciente. En las últimas etapas, son muy frecuentes las sepsis por *estafilococo aureus* o por *pseudomona* como sobreinfección de las úlceras que producen los tumores, y las lesiones pueden confluir hasta abarcar el 80% o más de la superficie corporal, hablándose entonces de una fase eritrodérmica de la enfermedad.

En fases muy avanzadas de la MF puede desarrollarse progresión ganglionar y/o visceral. Sin embargo, la detección de células neoplásicas en sangre periférica puede ocurrir desde fases tempranas de la enfermedad.

Existen múltiples variables clínicas y otras histológicas, pero las 3 variantes de la MF más frecuentes son la foliculotropa, la reticulosis pagetoide y la piel laxa granulomatosa, cada una de ellas con sus características propias.

Al inicio de la enfermedad las lesiones pueden parecer una dermatosis inflamatoria y existe una elevada tasa de falsos negativos en la clonalidad TCR, requiriendo de varias biopsias hasta llegar al diagnóstico de MF. De esta forma, el diagnóstico puede verse demorado hasta 3 ó 4 años desde el inicio de los síntomas, precisando de una adecuada comunicación entre el clínico y el patólogo para poder llegar al mismo.

Por la dificultad que suele entrañar el diagnóstico, se han establecido una serie de criterios, para ayudar en el mismo, sobre todo en fases tempranas (*Tabla 1*).

Tabla 1: Se requieren un total de 4 puntos (basados en la combinación de criterios clínicos, histológicos, moleculares e inmunohistoquímicos) para el diagnóstico de MF. Adaptado de Pimpinelli, et al. *J AM ACAD DERMATOL*, 2005. y Jawed, et al. *J AM ACAD DERMATOL*, 2014

Clínicos	<p><u>Criterio principal:</u> parches/placas persistentes y/o progresivos.</p> <p><u>Criterios adicionales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Áreas no fotoexpuestas. - Variación de tamaño o forma. - Poiquilodermia 	<p>2 puntos: 1 principal + 2 adicionales.</p> <p>1 puntos: 1 principal + 1 adicional.</p>
Histológicos	<p><u>Criterio principal:</u> infiltrado linfocitario superficial.</p> <p><u>Criterios adicionales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Epidermotropismo sin espongiosis. - Atipia linfocitaria (núcleo cerebriforme) 	<p>2 puntos: 1 principal + 2 adicionales.</p> <p>1 puntos: 1 principal + 1 adicional.</p>
Biología molecular	Reordenamiento monoclonal del gen TCR.	1 punto: si clonal.
Inmunohistoquímica	<p><50% de células T CD2+, CD3+ y/o CD5+</p> <p><10% de células T CD7+</p> <p>Discordancia dermo/epidérmica CD2, CD3, CD5 o CD7.</p>	1 punto: si algún criterio positivo.

SÍNDROME DE SÉZARY (SS)

El SS se define tradicionalmente como la triada compuesta por eritrodermia, linfocitos T clonales con núcleos cerebriformes (células de Sézary) en piel, ganglios y sangre periférica, y adenopatías.

Es una enfermedad infrecuente que supone el 2-5% de todos los LCPT, con una incidencia anual de 0,3 por millón de habitantes. Predomina en varones de edad adulta, habitualmente mayores de 60 años.

Los pacientes debutan con eritrodermia, definida como la presencia de eritema en al menos un 80% de la superficie corporal, con o sin adenopatías generalizadas. Clínicamente presentan prurito, alopecia, ectropion, hiperqueratosis palmo-

plantar, hiperpigmentación cutánea, intensa descamación y onicodistrofia. Se trata de una leucemia y, por tanto, es una enfermedad sistémica en la que pueden afectarse órganos sólidos en estadios terminales.

Según la WHO-EORTC 2018, para el diagnóstico de SS se requiere la presencia de eritrodermia acompañada de intenso prurito, adenopatías generalizadas y células cerebriformes (células de Sézary) pertenecientes a la misma clona en sangre periférica y piel. Para la constatación de enfermedad en sangre, además de la identificación del mismo clon que el presente en piel, se requiere la existencia de al menos 1.000 células de Sézary/mm³ o la evidencia de una expansión de la población CD4+. Esta expansión puede establecerse con uno o más de las siguientes determinaciones: cociente CD4/CD8 >10, cociente CD4+/CD7- ≥40% o cociente CD4+/CD26- ≥30%.

ESTADIAJE MF/SS

Para realizar un correcto estadiaje es necesario realizar una exploración dermatológica minuciosa, citometría de flujo de sangre periférica, TAC o PET/TAC y biopsias de piel, ganglios y órganos afectados si es posible. Estos estudios nos permiten realizar la clasificación TNM propuesta por la ISCL/EORTC, que se basa en la evaluación de la piel, ganglios linfáticos, afectación visceral y sangre periférica (Olsen, 2007).

En base a la clasificación TNM, la ISCL/EORTC en 2007 realiza la estadificación de la enfermedad, que tiene importante impacto pronóstico y orienta el abordaje terapéutico.

TRATAMIENTO MF/SS

Se basa fundamentalmente en guías y documentos de consenso elaborados a partir de estudios observacionales y ensayos fase II. Esta patología requiere un abordaje multidisciplinar y sólo el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, reservado para una escasa población de pacientes jóvenes, es curativo. El resto de opciones terapéuticas disponibles tienen por objetivo conseguir controlar la enfermedad el mayor tiempo posible y mejorar los síntomas que merman la calidad de vida de los pacientes como el prurito y las infecciones. Estos pacientes tienen una importante alteración de la inmunidad celular y humoral, por lo que la tendencia es a tratar con agentes poco tóxicos.

El tratamiento se orienta según el estadio de la enfermedad. Así, en estadios precoces se considera la opción de *watch and wait* y las terapias dirigidas a la piel (corticoides, mostaza nitrogenada y bexaroteno tópicos, radioterapia localizada, PUVA, UVB, baño de electrones). En caso de pérdida de respuesta o progresión a estadios superiores, se consideran terapias inmunomoduladoras (fotoféresis, interferón alfa, bexaroteno), la combinación de éstas con terapias dirigidas a la piel y anticuerpos monoclonales (brentuximab vedotina, mogamulizumab, alemtuzumab). La quimioterapia (metotrexato, clorambucilo/prednisona, gentamicina, doxorubicina, CHOP) tiene su papel en estadios avanzados con pérdida

de respuesta a las primeras o como puente a un trasplante alogénico.

Resulta fundamental considerar la infección por *Staphylococcus* como causa de empeoramiento de la enfermedad y usar antibióticos sistémicos siempre que haya sospecha, así como mantener la calidad de vida mediante el tratamiento del prurito.

BIBLIOGRAFÍA

- Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival Outcomes and Prognostic Factors in Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome: Validation of the Revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Staging Proposal. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4730–9.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul 22;36(7):1720–48.
- Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):205.e1-205.e16.
- Latzka J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, Guenova E, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2023. *Eur J Cancer*. 2023 Dec;195(May):113343.
- Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Ca. *Blood*. 2007 Sep 15;110(6):1713–22.
- Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeflner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):1053–63.
- Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019 Apr 18;133(16):1703–14.
- Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct;29(June):iv30–40.

Viernes, 21 de junio

BLOQUE MANEJO Y NOVEDADES TRATAMIENTO

**Recorrido por las discrasias de células plasmáticas,
de la gammapatía al mieloma múltiple**

Dr. Alejandro Ponce Navarro
Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería



Las discrasias de células plasmáticas o gammapatías monoclonales son un conjunto de enfermedades cuyo origen común consiste en la proliferación clonal de células plasmáticas que producen un tipo de cadena ligera o pesada en sangre u orina. La más frecuente es la gammapatía IgG. La prevalencia de las discrasias de células plasmáticas aumenta de forma exponencial con la edad, por ejemplo, en caso de las gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI) la prevalencia según las series es del 1% de los individuos mayores de 60 años y en más de 5% de los mayores de 80 años siendo por tanto la gammapatía más frecuente.

El grupo de trabajo internacional de mieloma (IMWG) es la organización internacional más prestigiosa para el estudio de las discrasias de células plasmáticas en términos de investigación y publicación así como recomendaciones a través de guías de práctica clínica, en su mayoría basadas en el Mieloma Múltiple.

Para la realización de la ponencia se han consultado las publicaciones más actualizadas disponibles de los organismos más influyentes en las gammapatías como el IWMG entre otros. Además, la ponencia presenta un hilo conductor basado en la “hematogúa de mieloma” del Grupo de Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León en su versión de 2023.

En su inicio, la ponencia versa sobre generalidades respecto a las gammapatías mencionando los signos CRAB como aproximación a una sospecha clínica (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y dolor/afectación ósea). Sin embargo, existen otras manifestaciones que podrían hacernos sospechar de la presencia de una gammapatía como la hiperviscosidad, alteraciones neurológicas y manifestaciones analíticas (hiperproteïnemia y/o hipogammaglobulinemia y/o hipoalbuminemia, identificación de una proteína monoclonal en suero y/o en orina entre otras).

Una vez que se sospeche la presencia de una gammapatía se deben realizar análisis de sangre con proteinograma y análisis de orina de 24h junto con una prueba de imagen (TAC, RNM o PET/TC que han sustituido al mapeo óseo por radiología convencional quedando esta última algo obsoleta). Estos datos aportan información al diagnóstico definitivo para el que se precisa de un aspirado/biopsia de médula ósea

para comprobar el número de células plasmáticas. Además, es recomendable el estudio de alteraciones citogenéticas y mutaciones por cariotipo, FISH o NGS dado que aportan papel pronóstico en las gammapatías y pueden ser de utilidad para el seguimiento del paciente.

A continuación, la ponencia se divide en las más frecuentes/principales discrasias de células plasmáticas aportando en casa una de ellas su definición y criterios diagnósticos, datos epidemiológicos, factores pronósticos y las recomendaciones más actualizadas en tratamiento y seguimiento de estos pacientes. No se ha profundizado en terapias a partir de segunda línea por la complejidad de las diferentes opciones terapéuticas basadas en su mayoría en múltiples opciones de combinación de fármacos, es por ello que ante la limitación de la longitud del trabajo se han desarrollado únicamente las principales conductas terapéuticas basadas en guías actualizadas.

Así pues, el trabajo se divide en las siguientes discrasias de células plasmáticas:

- **GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO (GMSI)**

- GMSI no IgM (no inmunoglobulina M)
- GMSI IgM
- GMSI CL (cadenas ligeras)

- **PLASMOCITOMA**

- Plasmocitoma solitario
- Plasmocitoma extraóseo

- **MIELOMA MÚLTIPLE (MM)**

- MM multifocal
- MM quiescente
- MM oligosecretor
- MM sintomático

- **ENFERMEDADES POR DEPÓSITO POR GAMMAPATIAS MONOCLONALES**

- Amiloidosis AL
- Enfermedad por depósito de cadenas ligeras, cadenas pesadas o ambas.

- LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS
- NEOPLASIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS CON SÍNDROME PARANEOPLÁSICO

– Síndrome de POEMS

Existen otras hemopatías con presencia de proteínas monoclonales en sangre como la expresión de IgM en caso del síndrome linfoproliferativo Macroglobulinemia de Waldenström, en esta ocasión se ha decidido no desarrollarla al tener una serie de peculiaridades que lo diferencian de las gammapatías presentadas. También existen otras gammapatías que no se han incluido por ser muy infrecuentes en la práctica clínica.

En definitiva, las discrasias sanguíneas de células plasmáticas son un conjunto de enfermedades muy heterogéneas con un pronóstico muy diverso, por ejemplo, desde presentar un significado incierto a casos de mieloma múltiple de alto riesgo citogenético con una supervivencia de 3 años desde el diagnóstico.

La mayoría de pacientes que sufren estas enfermedades presentan una edad superior a 60-70 años lo que en ocasiones supone una dificultad para decidir el mejor tratamiento acorde a su estado general, sobre todo en caso de las gammapatías más severas, como el Mieloma Múltiple; así pues el paciente puede ser candidato a tratamiento intensivo con consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (aunque en ocasiones puede requerirse de un alogénico o una combinación de ambos) con posterior mantenimiento o sólo a tratamiento con un fármaco inmunomodulador y corticoterapia. Dada la alta tasa de refractariedad y/o recidivas en gammapatías graves existen múltiples posibilidades de combinaciones de fármacos con diferentes dianas con intención sinérgica. Todo ello ocasiona la presencia de una gran disponibilidad de ensayos clínicos en búsqueda de mejorar la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes, sobre todo en los casos más graves como el mieloma múltiple sintomático, por ejemplo, la terapia BCMA-CART.

NOTAS

Sábado, 22 de junio

BLOQUE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Diagnóstico diferencial de las Microangiopatías Trombóticas

Dra. Marta Pardina Echevarría
Hospital de la Merced, Osuna (Sevilla)



Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo de enfermedades caracterizadas por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombopenia y enfermedad oclusiva microvascular. La hemólisis es mecánica, debiéndose a la fragmentación de los hematíes a su paso por la microvasculatura donde se han formado microtrombos.

El diagnóstico de certeza es a través de la observación de trombosis vascular en muestras anatomopatológicas, aunque este hecho es normalmente inferido de la presencia de hemólisis microangiopática y trombopenia en un contexto clínico congruente.

Se debe sospechar una MAT ante una anemia con marcadores de hemólisis no autoinmune, trombopenia y esquistocitos en el frotis de sangre periférica. Conviene recordar sin embargo que no todas las MAT se presentarán con anemia y trombopenia.

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una MAT primaria, causada por una reducción severa en la actividad de la metaloproteasa ADAMTS13, que puede ser de origen hereditario o adquirido. La enzima ADAMTS13 se encarga de la escisión de los multímeros de factor Von Willebrand, y su deficiencia conduce a la formación de microtrombos en la circulación sanguínea. Se trata de una enfermedad conocida por su elevada mortalidad (90%) en el momento agudo si no se instauro tratamiento de forma urgente. El test que confirma el diagnóstico de sospecha, la actividad de ADAMTS13, en algunos centros puede tardar varios días e incluso semanas en recibir resultados. Es por eso que, ante una sospecha alta de PTT, se debe iniciar el tratamiento inmediatamente. Esta actitud puede reducir la mortalidad del cuadro hasta un 10-15%.

Para ayudar con esta toma de decisiones se han creado distintos scores que intentan predecir la probabilidad de que una MAT esté causada por un déficit de ADAMTS13. El más conocido de ellos es el score PLASMIC. Una puntuación PLASMIC por encima de 5 supone una alta sospecha, y por tanto puede tomarse como punto de corte para iniciar tratamiento urgente de PTT, especialmente a través de recambios plasmáticos.

Una sospecha de PTT requiere iniciar de forma simultánea el proceso diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad:

PLASMIC Score		
Parameter	Result	Score
Platelet count	<30K	1
Creatinine	<2.0	1
INR	<1.5	1
MCV	<90	1
Presence of hemolysis variable	Either: -Retic>2.5% -Undetectable haptoglobin or -iBili>2 mg/dL	1
Absence of active cancer		1
No prior stem cell or organ transplant		1

los recambios plasmáticos pueden modificar los niveles de ADAMTS13 de forma precoz, dificultando enormemente el llegar al diagnóstico. Por ello, la extracción de muestras sanguíneas para el estudio debe ser previa al inicio de las plasmaféresis.

Por otro lado, ante un score PLASMIC de baja probabilidad, especialmente si podemos orientar el cuadro hacia alguna de las otras causas de MAT, puede ser factible demorar el inicio de tratamiento con recambios plasmáticos hasta tener más datos.

Otras causas que pueden producir una MAT:

- Causas primarias:
 - Síndrome Hemolítico Urémico relacionado con la toxina Shiga (SHU).
 - MAT mediada por complemento (también conocido como SHU-atípico).
 - MAT inducida por fármacos (DITMA).
 - MAT mediado por metabolismo: alteraciones del metabolismo de la vitamina B12.

- Causas asociadas a procesos sistémicos:
 - Complicaciones del embarazo: preeclampsia, síndrome HELLP.
 - Hipertensión maligna.
 - Infecciones sistémicas.
 - Enfermedades autoinmunes (LES).
 - Tumores (próstata, mama, pulmón).
 - Trasplante de órganos sólidos o médula ósea.

El objetivo de esta sesión no es entrar al diagnóstico específico de cada una de las MAT, pero sí aprender a orientar algunos de estos cuadros.

- Una MAT en una mujer embarazada debe alertar de una preeclampsia grave o HELLP, pero estos síndromes raramente se presentan antes de las 25 semanas de gestación, o con una trombopenia $<30.000/\text{mm}^3$. Se debe también sospechar PTT en caso de no mejoría en las primeras horas o días tras finalizar el embarazo.

- Fallo renal agudo y clínica previa de diarrea deben orientar a SHU, especialmente en niños.
- Pacientes con historia de tumores o síntomas sugestivos de enfermedad tumoral, como sintomatología constitucional, dolor grave de semanas de duración, o síntomas respiratorios, orientan a MAT secundaria.
- Fiebre alta puede orientar a infecciones sistémicas.
- Ante una MAT con hipertensión severa, fallo renal y síntomas neurológicos puede ser más importante tratar la hipertensión antes que la MAT.
- Diagnóstico o sospecha de LES con nefritis, es más efectivo tratar el LES.

En la sesión se presentarán a continuación una serie de casos clínicos de microangiopatías trombóticas para poner en práctica el diagnóstico diferencial y la aplicación del score PLASMIC.

NOTAS

Sábado, 22 de junio

BLOQUE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Nuevas indicaciones del estudio de trombofilia

Dra. Bianca Díaz Roldán

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva



La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) supone un grave problema sanitario a nivel mundial. Causa una elevada mortalidad y puede asociarse a complicaciones crónicas invalidantes. La ETE tiene una etiología multifactorial: factores de riesgo cardiovascular (FRCV), factores genéticos, biológicos, familiares y ambientales. Los estados de trombofilia hereditaria/adquirida son una condición predisponente a la aparición de trombosis. La realización de estudios de trombofilia es una práctica extendida en la mayoría de centros hospitalarios en pacientes que padecen ETE. La realización de estudios de trombofilia a estos pacientes lleva asociados una serie de problemas a tener en cuenta: la dificultad para realizar una adecuada selección de pacientes, la interpretación de los resultados y el consumo elevado de recursos.

La evaluación de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa se debe llevar a cabo desde una perspectiva clínica en primer lugar, realizando el estudio de laboratorio en pacientes seleccionados.

Dentro de la evaluación clínica hay que realizar un análisis de los factores de riesgo del paciente tanto provocados como no provocados, además es importante la evaluación de la durabilidad de esos factores. En función de esta evaluación se puede identificar al perfil de paciente que se podría beneficiar de la realización de un estudio de trombofilia. Históricamente estaba consensuado realizarlo en el paciente joven, sin factores desencadenantes de trombosis o que esos factores desencadenantes hayan tenido una magnitud desproporcionada o en aquellos que tuviera episodios de trombosis recurrentes o de localización atípica. En este tipo de pacientes estaba indicado realizar el panel de trombofilia convencional que incluía la antitrombina-III, la proteína C, la proteína S, la resistencia de la proteína C activada, el estudio genético de polimorfismos (Factor V Leiden y gen de la protrombina), fibrinógeno y anticuerpos antifosfolípidos.

Actualmente tenemos disponible el estudio de trombofilia ampliado (Thromboincode) que es un modelo predictivo de cálculo de riesgo de ETE con un algoritmo que evalúa tanto

factores personales, así como 12 variantes de genes implicados en el sistema de la hemostasia que de forma individual no tienen entidad propia como factor de riesgo, pero sí efecto sinérgico. A cada una de ellas se le asigna un coeficiente de riesgo de ETE integrando toda la información aportada junto con el resultado genético y establece un riesgo individualizado de trombosis. Este tipo de estudio, por el momento se restringe a aquellos pacientes con estudio de trombofilia convencional sin alteraciones que tengan ETE recurrente o que sean menores de 60 años y que presenten ETE en al menos un familiar de primer grado o más de 2 familiares de segundo grado.

En los pacientes con trombosis arterial la realización del estudio de trombofilia convencional puede estar indicado en casos seleccionados. En los pacientes con ictus isquémico no está indicado de forma habitual excepto el cribado de síndrome antifosfolípido y la cuantificación de los niveles de homocisteína. Si puede considerarse su realización en los pacientes que además del ictus isquémico presentan una trombosis de senos venosos cerebrales o que presentan un foramen oval permeable.

Un tema muy debatido en los últimos años es la realización del estudio de trombofilia en las pacientes con antecedentes obstétricos (trombosis en la gestación, abortos o infertilidad), en estas situaciones no se ha llegado a un consenso sobre si se debe realizar o no, así que se debe evaluar cada caso de forma individual.

La realización del estudio de trombofilia a los familiares de primer grado es una práctica muy extendida, aunque algunos autores proponen realizar solo estudios familiares para trombofilia hereditarias de alto riesgo trombótico o en mujeres de edad fértil.

En conclusión, cada vez se apuesta más por la individualización del estudio de trombofilia, ya que una adecuada selección de los pacientes lleva a mejores resultados clínicos, a menos costes hospitalarios y a evitar la sobreestimación del riesgo trombótico.

Sábado, 22 de junio

CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS

**Perfil de alto riesgo infeccioso en paciente
con leucemia linfática crónica**

Dr. Juan Carlos Flores González
Hospital Universitario de Jaén



INTRODUCCIÓN

Los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) suelen presentar defectos en sus respuestas inmunitarias, tanto a nivel celular como humoral, lo que los hace más susceptibles a las infecciones. Estos defectos pueden ser inherentes a la enfermedad o inducidos por el tratamiento, lo que puede impactar negativamente en la evolución clínica y aumentar la morbimortalidad.

Hasta un tercio de los pacientes con LLC desarrollan Anemia Hemolítica Autoinmune (AHA) durante el curso de la enfermedad, independientemente del tratamiento recibido. La AHA puede ser desencadenada por la producción de anticuerpos, tanto por células B no malignas como por el propio clon maligno de LLC. Los factores de riesgo incluyen un estado avanzado de la enfermedad y características biológicas desfavorables.

DESARROLLO

Paciente de 54 años con antecedentes de HTA, FA, ICC y SAOS. Diagnosticado de LLC en 2015. Durante dos años estuvo en abstención terapéutica hasta que se observó progresión adenopática, esplenomegalia y duplicación de linfocitos en seis meses. El estudio mutacional mostró ausencia de mutación de TP53 e IGHV. Se inició tratamiento con R-FC, completando cinco ciclos interrumpidos por mielotoxicidad moderada.

El paciente se mantuvo en RC durante tres años. En junio de 2022, presentó recaída con esplenomegalia, pancitopenia, adenopatías, linfocitosis progresiva y síntomas B. Acudió a urgencias por astenia intensa y disnea, detectándose anemia severa con hemólisis. Se confirmó anemia hemolítica autoinmune, ingresando en Hematología e iniciando tratamiento con corticoides y tratamiento de segunda línea con acalabrutinib. Evolucionó favorablemente, pero posteriormente presentó epigastralgia intensa mostrando en el TAC abdominal colelitiasis y pancreatitis aguda biliar. En 24 horas, desarrolló shock séptico de origen abdominal, requiriendo ingreso en UCI e intervención quirúrgica urgente por peritonitis biliar secundaria a perforación postpilórica. Se suspendió acalabrutinib.

En septiembre de 2022, ingresó nuevamente por bacteriemia por *E. coli* BLEE, con buena respuesta a antibioterapia. La recuperación postquirúrgica fue lenta, sin progresión de la enfermedad. Y no es hasta junio de 2023 cuando se decide reintroducir acalabrutinib tras duplicación de linfocitos y aumento de citopenias. Se sometió a eventroplastia con buena recuperación, pero en julio ingresó por COVID-19 con insuficiencia respiratoria grave, requiriendo VMNI. Presentó perforación intestinal a nivel duodenal y gran hematoma postquirúrgico, requiriendo cirugía urgente e ingreso en UCI, con buena evolución y alta en agosto de 2023. Hematológicamente, presentó linfocitosis en descenso y anemia leve.

En diciembre de 2023, acudió a urgencias por afasia y desviación de la comisura bucal. El TAC craneal mostró lesión subcortical temporal izquierda, y la RMN constató absceso en el lóbulo temporal izquierdo. Neurocirugía evacuó el absceso y posteriormente, cultivos mostraron neumococo tratado con antibioterapia dirigida. Evolucionó favorablemente.

En abril de 2024, ingresó nuevamente por infección por COVID-19, recibiendo tratamiento con tocilizumab. Hematológicamente, presentó aumento sostenido de linfocitos y agravamiento de citopenias. Se decidió cambiar la estrategia terapéutica a venetoclax más rituximab. Actualmente, recibe venetoclax en dosis ascendentes, esperando rituximab en la semana 6, con buena tolerancia y mejoría clínico-analítica.

CONCLUSIONES

- Los pacientes con LLC enfrentan una alta incidencia de infecciones debido a la inmunodeficiencia subyacente, requiriendo un enfoque multidisciplinario en su manejo.
- A pesar de la disponibilidad de numerosas opciones terapéuticas, el manejo de la LLC sigue siendo desafiante debido a la diversidad de tratamientos disponibles.
- La presencia de AHA en pacientes con LLC aumenta el riesgo de complicaciones y afecta negativamente su calidad de vida y pronóstico.

Sábado, 22 de junio

CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS

**Pirtobrutinib de rescate en paciente con LLC refractario
a varias líneas de tratamiento**

Dr. Enrique Colacio Moyano
Hospital Universitario de Jaén



INTRODUCCIÓN

Pirtobrutinib es un inhibidor reversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) altamente selectivo que se une de forma no covalente a la BTK. Gracias a su unión no covalente, ha mostrado eficacia en pacientes tratados previamente con inhibidores covalentes de la BTK, así como de otros tratamientos previos recibidos, independientemente de la presencia de la mutación de resistencia adquirida C481, ofreciendo una nueva opción terapéutica en pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) refractarios a varias líneas de tratamiento.

DESARROLLO

Varón de 63 años diagnosticado en 2013 de LLC Binet C // Rai 4 y estudio mutacional con TP53 e IGHV no mutados. En primera línea recibe 5 ciclos de tratamiento según el esquema Rituximab-Fludarabina-Ciclofosfamida manteniéndose en remisión completa desde 2014 hasta 2016 cuando se inicia tratamiento con Ibrutinib por recaída de la enfermedad. En 2019, dada la sospecha de pérdida de respuesta a Ibrutinib con linfocitosis y citopenias en sangre periférica, se decide suspender e iniciar tratamiento de rescate Rituximab + Venetoclax x 6 ciclos, finalizando el tratamiento en junio de 2022. En octubre de ese año, se observa en TAC recaída de la enfermedad con citopenias en sangre periférica e infiltración medular masiva por linfocitos, decidiéndose re-tratar con Venetoclax sin respuesta, iniciándose tratamiento con Acalabrutinib. Tras dos meses con Acalabrutinib, sin mejoría, se inicia tratamiento con Rituximab-Idelalisib. Tras completar 8 ciclos se objetiva refractariedad al tratamiento en septiembre de 2023 proponiéndose al paciente para trasplante alogénico, siendo desestimado por progresión de la enfermedad, y para ensayo clínico con Epcoritamab, siendo excluido del mismo

por constatarse pérdida de expresión de CD 20+ y CD 5+ en la población patológica.

Tras haber recibido las 5 clases de terapia disponibles: quimioterapia, anticuerpo anti-cd-20, cBTKi, BCL-2i y PI3Ki, se solicita uso compasivo de Pirtobrutinib, reiniciándose Idelalisib a la espera de inicio de Pirtobrutinib.

Ingresa en marzo de 2024 por neutropenia febril suspendiéndose Idelalisib. Tras estabilización clínica, se decide iniciar Pirtobrutinib el 5 de abril por linfocitosis severa junto con citopenias en sangre periférica. Tras inicio de Pirtobrutinib se produce una normalización de la cifra de linfocitos en sangre periférica, sin mejora de las otras citopenias persistiendo una neutropenia absoluta y una alta dependencia transfusional de plaquetas al mes del inicio. Se realiza aspirado medular donde se constata una infiltración medular masiva por linfocitos (99.60%). Ante la respuesta periférica pero no central se decide suspender Pirtobrutinib y administrar tratamiento citorreductor con Clorambucilo, sin éxito. Durante el ingreso el paciente presenta múltiples complicaciones infecciosas de manera recurrente, falleciendo finalmente por un shock séptico secundario a una fungemia por *Scedosporium prolificans*.

CONCLUSIONES

Con la llegada de Pirtobrutinib se abren nuevas posibilidades de tratamiento en pacientes con LLC sin otra opción terapéutica disponible objetivándose en los estudios una mediana de SLP de 16.8 meses en pacientes doble refractarios tratados previamente con cBTKi + BCL2i. En nuestro caso no se observó respuesta central con pirtobrutinib, probablemente por tratarse de un paciente que había recibido tantas líneas de tratamiento.

Sábado, 22 de junio

CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS

Algo más que cefalea, a propósito de un caso

Dr. José Carlos de la Rosa García

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva



INTRODUCCIÓN

La LLC es una enfermedad clonal, por proliferación de linfocitos de fenotipo B de aspecto maduro, pero inmunocompetentes. Es la leucemia más frecuente en nuestro medio, pero las complicaciones neurológicas derivadas por infiltración del sistema nervioso son extremadamente infrecuentes, lo cual favorece que la sintomatología pueda confundirse con otra patología y, por lo tanto, infradiagnosticarse.

OBJETIVO

Presentamos un caso clínico una paciente con LLC con afectación de sistema nervioso central (SNC).

MATERIAL Y MÉTODOS

Búsqueda bibliográfica en las principales plataformas de búsqueda bibliográfica (Pubmed, Scopus, etc.) para revisar los artículos asociados a “LLC + SNC” de los últimos 10 años.

RESULTADOS

Paciente de 42 años con antecedentes personales de síndrome ansioso (en tratamiento con Mirtazapina), que ingresa en octubre de 2021 en el Servicio de Medicina Interna para estudio de cefalea intensa, holocraneal de 1 mes de evolución, refractaria al tratamiento analgésico. Inicialmente las pruebas de LCR revelan una linfocitosis y descenso de glucosa, quedando bajo la sospecha de meningitis, así mismo se identificó en el TAC de cráneo un complejo de Chiari tipo I (descenso de las amígdalas a través del foramen magno) que condicionaba una hidrocefalia leve por compresión de los ventrículos laterales.

Tras descartarse causa infecciosa (por la negatividad de los resultados microbiológicos, tanto para bacterias, virus y hongos) se solicitó interconsulta al servicio de Hematología para realizar citometría/citología de LCR. Encontrándose una población

compatible con Síndrome linfoproliferativo crónico (con positividad para CD5, CD20, CD79b, CD81, IgM, CD27, CD22, CXCR5, HLA-DR, CD39 e IgKappa 94% // Con negatividad para CD10, CD38, CD200, CD43, CD23, 103, CD11c, LAIR, CD49d e IgLambda). Se procedió a realizar estudio radiológico de extensión objetivándose esplenomegalia leve además de adenopatías bilaterales en cuello y tórax, confirmándose posteriormente estos hallazgos en el PET-TAC, añadiendo una baja tasa proliferativa. Tras realizarse estudio medular y biopsia ganglionar, se llegó al diagnóstico de: LNH de célula pequeña (Linfoma/Leucemia Linfocítica Crónica con perfil atípico CD23- VS Linfoma de la Zona Marginal Nodal CD5+). Con un estudio de Biología Molecular que reveló TP53 negativo y un estudio FISH: t(14,18) positiva, t(11,14) negativa y delección-13q.

Durante el ingreso la paciente recibió tratamiento con dexametasona IV y triple tratamiento intratecal, comenzando al alta, septiembre de 2021, tratamiento con Ibrutinib en monoterapia. A los 3 meses de tratamiento, la paciente se encontraba asintomática y con ECOG 0. Se evaluó con PET TAC que reflejó un estudio cerebral sin alteraciones y respuesta metabólica completa a nivel corporal. En diciembre de 2022 se realizó RMN craneal sin hallazgos significativos. En su última evaluación en consulta en abril de 2023 la paciente presenta un ECOG 0, se encuentra asintomática, sin citopenias ni toxicidad por Ibrutinib.

CONCLUSIONES

- A pesar de la heterogeneidad en la clínica y baja incidencia de casos de LLC con infiltración en SNC, es de suma importancia sospechar esta entidad y la realización temprana de punción lumbar para poder diagnosticarla.
- Hoy en día disponemos de fármacos orales como Ibrutinib capaces de atravesar la barrera Hemato-encefálica eficazmente lo cual ha permitido cambiar la supervivencia a este grupo de pacientes.

Imagen 1: Citología de LCR al diagnóstico

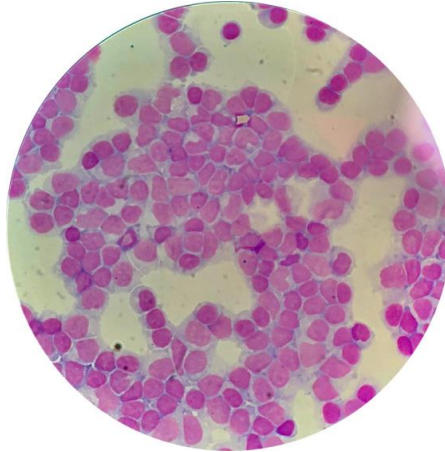
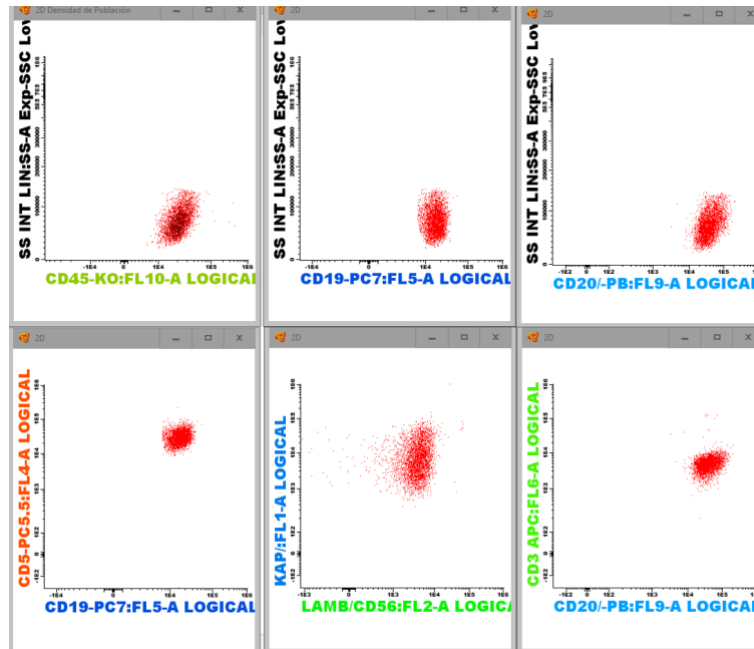


Imagen 2: Análisis por citometría de flujo de la población aberrante



NOTAS

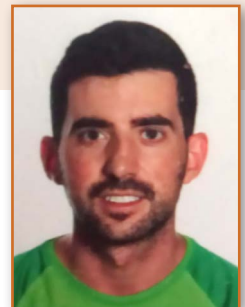
Sábado, 22 de junio

ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR

Resumen presentación guías europeas de cardio-onco-hematología

Dr. Samuel Ortiz Cruces

Cardiólogo. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva



A modo de introducción sabemos que vivimos en una zona no sólo de alta incidencia de cáncer si no también de alta mortalidad por cáncer.

A lo largo del siglo XX fueron apareciendo otros tratamientos antineoplásicos además de la cirugía (RT, QT, etc) que han tenido su impacto en la reducción de mortalidad de las personas con cáncer y han sido muchas las muertes evitadas de cáncer. A pesar de ello, hay tratamiento antineoplásicos que suponen un incremento de riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares.

Dentro del espectro de cardiotoxicidad, no sólo se encuentra la disfunción ventricular por cardiotóxicos sino también la toxicidad vascular, arritmias como la fibrilación auricular o el alargamiento del QT y otros.

Y lo que surgía como una necesidad se acabó cumpliendo y en 2022 se publicaron las primeras guías de Cardio-onco-hematología, en la sociedad europea de cardiología participando en su elaboración miembros de las sociedades de Hematología, Oncología, y Cardiología.

En estas guías, al no haber tanta evidencia de ensayos clínicos en este campo, muchos pacientes son excluidos de participar, gran parte de los enunciados 78% se basan en recomendación de expertos.

Ya entrando de lleno en las guías, comentar que el riesgo de cardiotoxicidad del paciente es un riesgo dinámico, y una vez que el paciente tiene el diagnóstico de cáncer antes de iniciarse el tto antineoplásico, tenemos que saber qué riesgo tiene el paciente de padecer cardiotoxicidad, conocer sus FRCV y en la medida de lo posible controlarlos antes de iniciar el tratamiento. Este riesgo va a aumentar durante el tiempo que el paciente recibe tratamiento antineoplásico pero una

vez que el paciente lo termina, aunque se cure del tumor, el riesgo cardiovascular no desaparece sino que tendremos que continúa aumentando.

Debemos calcular el riesgo de cardiotoxicidad y para ello disponemos de unas tablas y de una aplicación que en función del tipo de quimioterapia, nos va a determinar y clasificar a ese paciente en el grado de riesgo (bajo, moderado, alto o muy alto).

Esto se simplifica mucho gracias a las aplicaciones que existen en el móvil. Aquí se requiere de la colaboración por parte de oncólogos y hematólogos, porque los pacientes tanto de alto como de muy alto riesgo CV se derivarían a la consulta de cardiooncología para idealmente ser evaluados por parte de Cardiología antes del inicio de la QT.

Se presenta una foto donde se da unas directrices sobre la monitorización y de vigilancia de estos pacientes en función de su riesgo y que antes, durante y después nos van a recomendar la periodicidad con la cual realizar ECG, ecocardiograma y biomarcadores (TnT y proBNP).

También en otro apartado de las guías de cardio-onco-hematología se propone el manejo de la disfunción ventricular asociada a cardiotóxicos, acerca de si se podría continuar o interrumpir el tratamiento quimioterápico, para lo cual es fundamental la vigilancia estrecha del paciente por el grupo de especialistas implicados (cardiólogos, hematólogos, etc) y discutir caso a caso teniendo por supuesto como referencia lo que dicen las guías.

También se comentarán algunas particularidades del grupo de tratamiento de los inhibidores de la tirosin kinasa, frecuentemente usado en difentes enfermedades hematológicas.

Sábado, 22 de junio

ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR

Vacunas en paciente hematológico

Dra. Julia Romero Barranca
Hospital Alto Guadalquivir de Andújar



NECESIDAD DE INMUNIZACIÓN EN PACIENTE CON INMUNOSUPRESIÓN: ¿POR QUÉ INMUNIZAR?

Las personas inmunocomprometidas son una población heterogénea, ya que varían tanto en el grado de inmunosupresión como en la susceptibilidad a la infección. Tanto la seguridad como la efectividad de las vacunas en este grupo de población dependen de la naturaleza y del grado de inmunosupresión. Además, el grado de inmunosupresión puede variar con el tiempo, lo que requiere un abordaje dinámico.

Dada la heterogeneidad de pacientes con inmunodeficiencias y variabilidad clínica y terapéutica, es imprescindible realizar una valoración individualizada, eligiendo el momento más adecuado para proceder a inmunización.

¿CON QUÉ INMUNIZAR?

Las vacunas se definen como producto biológico, en forma de suspensión de microorganismos (vivos o muertos), o fracciones de ellos, que se administra para estimular el sistema inmune y producir anticuerpos contra dicho microorganismo. Su objetivo principal es generar inmunidad y una memoria inmunológica similar a la producida por la infección natural, pero sin el riesgo de la propia enfermedad.

Según la clasificación de la OMS sobre los distintos tipos de vacunas:

• Incluyen el microorganismo íntegro:

- **Vacunas inactivadas:** contienen virus/bacterias inactivadas mediante calor o siendo tratados con sustancias químicas. Se administran IM. Ejemplos: vacuna polio, VHA.
- **Vacunas atenuadas:** contienen microorganismos debilitados a través de cultivos celulares o inoculaciones repetidas en animales. Se suelen administrar por vía subcutánea. Ejemplos: polio oral, fiebre amarilla, varicela, TV. **Contra-indicadas en pacientes inmunodeprimidos.**

• Utilizan un fragmento antigénico del microorganismo:

- **Vacunas subunidades:** fragmentos específicos necesarios para la identificación del sistema inmune. Pueden estar

acopladas a una proteína transportadora que favorezcan su presentación al sistema inmune (conjugación). Ejemplo: vacuna gripe, VHB, VPH.

- **Vacunas polisacáridas:** contienen polisacáridos presentes en la superficie de bacterias. Ejemplo: vacuna contra el neumococo y meningococo.
- **Vacunas vectores:** utilizan virus inocuo que sirve como estructura en la que ensamblar la proteína del virus/bacteria contra la que se quiere generar respuesta inmune. Ejemplo: vacuna COVID (AstraZeneca, vacuna Sputnik V)
- **Vacunas toxoide:** elemento desnaturalizado de las toxinas bacterianas, previo procesamiento para eliminar efecto tóxico. Ejemplo: vacuna dT
- **Material genético:** utilizan secuencia de ADN/ARN para fabricar proteínas frente a agente infeccioso. Ejemplo: vacuna COVID Pfizer.

CALENDARIOS DE VACUNACIÓN SEGÚN PERFIL PACIENTE:

ASPLENIA

	DOSIS
Pneumococo20	
MENINGOCOCO B	1ºd (0)
	2ºd (2 m)
MENINGOCOCO ACWY	1ºd (0)
	2ºd (2 m)
	3ºd (5a 2ºd)
H. INFLUENZA B	
GRIPE	Anualmente en su centro de salud durante campaña
COVID	Anualmente en su centro de salud durante campaña

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

	DOSIS
Pn20	
MENINGOCOCO ACWY	
HEPATITIS B	1ºd (0)
	2ºd (1 meses)
	3ºd (6 meses)
HERPES ZÓSTER	1ºd (0)
	2ºd (2 meses)
VARICELA	CONTRAINDICADAS SI SE ENCUENTRA EN TTO IS
SARAMPIÓN, RU, PA	
dt	
GRIPE	Anualmente en su centro de salud durante campaña
COVID	Anualmente en su centro de salud durante campaña

HEMOPATÍAS MALIGNAS

	DOSIS
Pn20	
MENINGOCOCO ACWY	
HERPES ZÓSTER	1ºd (0)
	2ºd (2 meses)
dTpa	
GRIPE	Anualmente en su centro de salud durante campaña
COVID	Anualmente en su centro de salud durante campaña

TPH

Dentro de la vacunación del trasplante de progenitores hematopoyéticos no se diferencia entre el alogénico y el autólogo.

	POST TPH	DOSIS
Pn20	≥ 3-6 meses	1ºd (0)
	≥ 4 meses	2ºd (1 m)
	≥ 5 meses	3ºd (2 m)
	≥ 12 meses	4ºd (8 m)
HEXAVALENTE (dTpa, Hib, VPI, VHB)	≥ 6 meses	1ºd (0)
	≥ 7 meses	2ºd (1 m)
	≥ 8 meses	3ºd (2 m)
	≥ 18 meses	4ºd (12 m)
MENINGOCOCO B	≥ 12 meses	1ºd (0)
	≥ 18 meses	2ºd (6 m)
MENINGOCOCO ACWY	≥ 12 meses	1ºd (0)
	≥ 18 meses	2ºd (6 m)
HEPATITIS A	≥ 12 meses	1ºd (0)
	≥ 18 meses	2ºd (6 m)
HERPES ZÓSTER	≥ 3 / 6 meses	1ºd (0)
	≥ 5 / 8 meses	2ºd (2 m)
VARICELA SARAMPIÓN, RU, PA	No se recomiendan vacunas vivas hasta al menos dos años post-TPH	
COVID	6 meses	1ºd (0)
	7 meses	2ºd (1 m)
GRUPE	>3 meses	
VPH <45 años no vacunados	> 12 meses	1ºd (0)
		2ºd (2 meses)
		2ºd (6 meses)

CONCLUSIONES

- La vacunación en el paciente hematológico es heterogénea y requiere de valoración individualizada. Dependiendo de la evolución clínica y terapéutica es necesario realizar re-evaluaciones en la vacunación.
- Es básico recordar anualmente la vacunación de gripe/COVID a los pacientes que se encuentran inmunodeprimidos.
- La opinión que más escucha el paciente es la de su hematólogo, por eso, dar el mismo mensaje hace que las adherencias vacunales aumenten.
- La vacunación también salva vidas.

Secretaría Técnica:



Pagés del Corro, 80 - 1ª planta - 41010 Sevilla
T- 954 574240
congresos@viajestr triana.com