

ORGANIZADO POR:



Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia  
Fundación Española de  
Hematología y Hemoterapia

AVALADO POR:



# AVANCES EN HEMATOLOGÍA

FORMACIÓN CONTINUADA | GRUPO DE ERITROPATOLOGÍA DE LA SEHH

## LIBRO DE PONENCIAS

**28-29 DE MAYO DE 2026**

**SALA DE GRADOS | FACULTAD DE MEDICINA**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

COORDINACIÓN:

**Dra. Ana Villegas Martínez | Dr. Fernando Ataúlfo González Fernández**

Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid

**#eritro2026**

**Edita:**

© del texto: los autores

© de la edición 2026: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia  
Aravaca 12, 1º. 28040 Madrid • e-mail: sehh@sehh.es • Tel.: +34 91 319 19 98

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos de esta obra reflejan la opinión de sus autores, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada supuesto, en caso de precisar información adicional sobre lo publicado.

El titular del copyright se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación.

ISBN: 978-84-09-86993-0

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

### ASPECTOS PUNTUALES DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Diagnóstico general de la talasemia dependiente de transfusión (TDT) y la talasemia no dependiente de transfusión (TNDDT). Estudios genéticos	
<b>Dra. Paloma Ropero Gradilla</b> . . . . .	11
Tratamiento transfusional en talasemia. Otros tratamientos sin fines curativos	
<b>Dra. María Tenorio Núñez</b> . . . . .	15
Tratamiento quelante	
<b>Dra. Valle Recasens Flores</b> . . . . .	21
Papel del trasplante y de la terapia génica. Elección de pacientes	
<b>Dr. Eduardo Salido Fierrez</b> . . . . .	27
Mecanismo fisiopatológico de la enfermedad de células falciformes (ECF). Crisis vasooclusivas y anemia hemolítica	
<b>Dr. Salvador Payán Pernía</b> . . . . .	35
Optimizando terapéuticas no curativas en enfermedad de células falciformes y procesos afines. Tratamiento de la hemoglobinopatía SC	
<b>Dr. Diego Velasco Rodríguez</b> . . . . .	39
Tratamiento con fines curativos. Trasplante de intensidad reducida y terapia génica. Elección de pacientes	
<b>Dr. David Beneitez Pastor</b> . . . . .	45

### ENZIMOPATÍAS

Diagnóstico molecular del déficit de piruvato cinasa. Sorpresas diagnósticas	
<b>Dra. Marta Moreno Carracedo</b> . . . . .	51
Tratamiento de las deficiencias de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y piruvato cinasa. Guías internacionales de manejo de piruvato cinasa	
<b>Dra. Montserrat López Rubio</b> . . . . .	55
Caso clínico: paciente con grupo McLeod	
<b>Dra. Paula Berigüete Mora</b> . . . . .	61
Secuestro esplénico agudo con infartos esplénicos en un adulto con drepanocitosis HbSC	
<b>Dra. Claudia Biosca Gómez</b> . . . . .	65



## POST ASH EN ERITROPATOLOGÍA

Anemias. Anemias hemolíticas

**Dra. Nuria González Álvarez** . . . . . 71

Talasemias

**Dra. María Menor Gómez** . . . . . 77

Avances en la enfermedad de células falciformes:  
principales novedades del ASH 2025

**Dr. Andrés Melo Arias** . . . . . 83

Metabolismo del hierro. Sobrecarga férrica

**Dra. Maite Moreno Gamiz** . . . . . 89

## COMPLEMENTOPATÍAS. DIAGNÓSTICO Y MANEJO TERAPÉUTICO

Papel del complemento en la HPN y síndrome hemolítico urémico atípico  
o mediado por complemento...

**Dr. Santiago Rodríguez de Córdoba** . . . . . 99

Mecanismo y diagnóstico de la hemólisis intra- y extravascular.  
Cambios del hierro en la HPN

**Dr. Miguel Gómez Álvarez** . . . . . 107

Fallo de respuesta: hemólisis irruptiva. Diagnóstico y tratamiento

**Dra. María de la O Abio Calvete** . . . . . 111

Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con inhibidores  
terminales del complemento: eculizumab, ravulizumab y crovalimab

**Dra. Silvia Monsalvo Saornil** . . . . . 115

Tratamiento de la HPN con inhibidores proximales del complemento:  
danicopán, pegcetacoplán, iptacopán

**Dra. Mónica Ballesteros Andrés** . . . . . 119

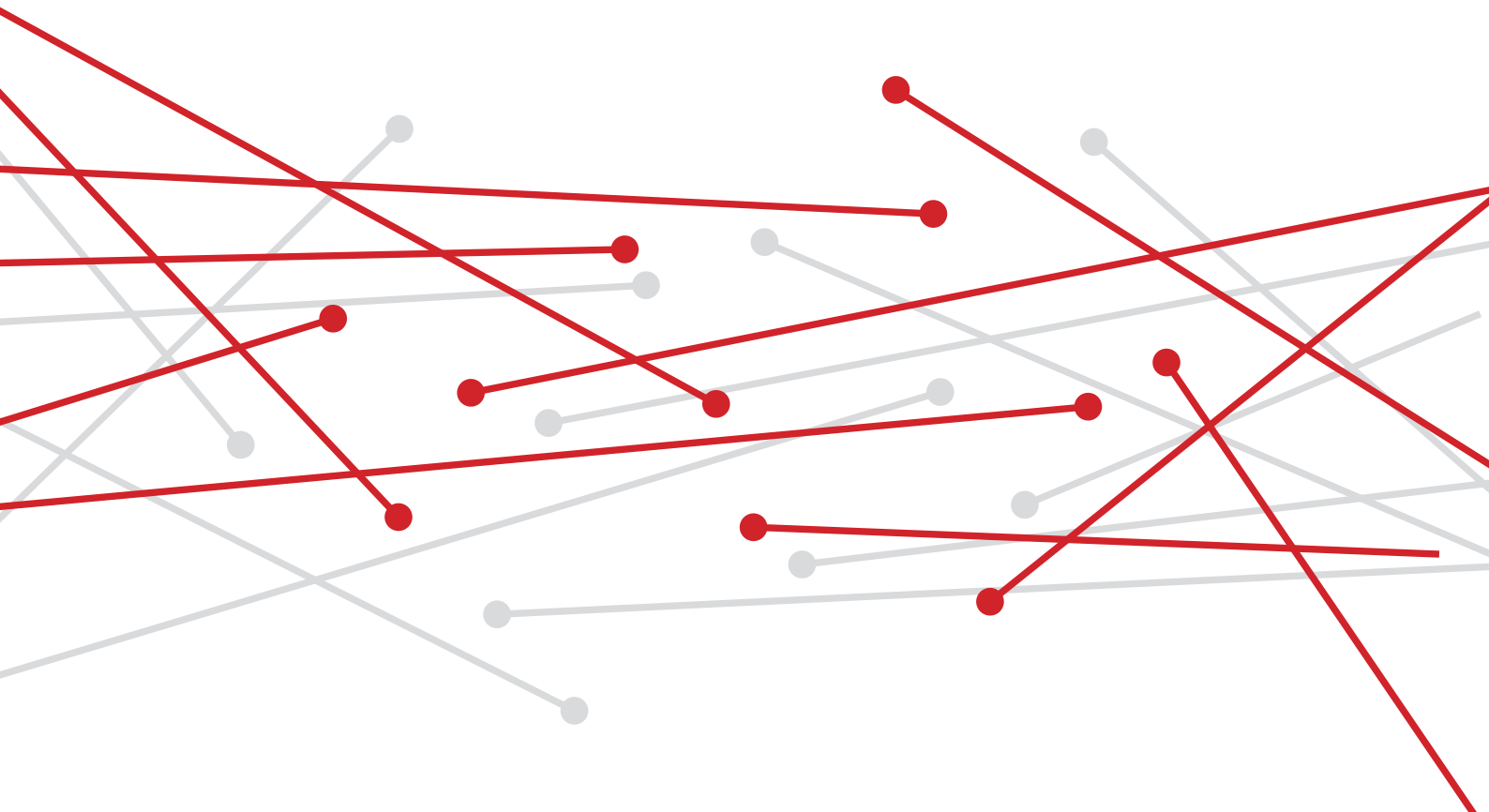
Hemoglobinuria paroxística nocturna y embarazo

**Dra. Inés Hernández Rodríguez** . . . . . 123

## MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

Scores para el diagnóstico precoz de la púrpura trombótica trombocitopénica: avances con inteligencia artificial Dr. Jorge Martínez Nieto . . . . .	.131
Púrpura trombótica trombocitopénica inmune y congénita. Tratamiento con ADAMTS13 recombinante Dra. Inés Gómez Seguí . . . . .	137
Microangiopatía postrasplante de progenitores hematopoyéticos Dr. Fermín Sánchez-Guijo Martín . . . . .	143
Manejo actual del síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). Valoración de la suspensión del tratamiento con inhibidores del complemento Dr. Enrique Morales Ruiz. . . . .	.151
Paciente con mutación en C3: crisis hemolíticas recurrentes en hemoglobinuria paroxística nocturna asociada a mutación de ganancia de función como mecanismo de resistencia Dra. Ana Pilar González Rodríguez . . . . .	157
Test de evaluación . . . . .	.161

# PROGRAMA CIENTÍFICO



## JUEVES, 28 DE MAYO

09:15-09:30 Inauguración | Alberto Galindo Izquierdo

### ASPECTOS PUNTUALES DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Moderadora: Dra. Ana Villegas Martínez

- 09:30-11:50 **Guías de talasemia: formas dependientes de transfusiones (TDT) y no dependientes de transfusiones (TNDT)**
- 09:30-09:50 **Objetivo general de las guías e índice general** | Dra. Silvia de la Iglesia Íñigo
- 09:50-10:10 **Diagnóstico general de TDT y TNDT. Estudios genéticos** | Dra. Paloma Ropero Gradilla
- 10:10-10:30 **Tratamiento transfusional. Otros tratamientos sin fines curativos** | Dra. María Tenorio Núñez
- 10:30-10:50 **Tratamiento quelante** | Dra. Valle Recasens Flores
- 10:50-11:20 **Pausa-café**
- 11:20-11:40 **Papel del trasplante y de la terapia génica. Elección de pacientes** | Dr. Eduardo Salido Fierrez
- 11:40-11:50 **Discusión**
- 11:50-13:00 **Enfermedad de la hemoglobina S: 10 años de estudios**
- 11:50-12:10 **Mecanismo fisiopatológico de la enfermedad de células falciformes (ECF). Crisis vasooclusivas y anemia hemolítica** | Dr. Salvador Payán Pernía
- 12:20-12:30 **Optimizando terapéuticas no curativas en ECF y procesos afines. Tratamiento de la hemoglobinopatía SC** | Dr. Diego Velasco Rodríguez
- 12:30-12:50 **Tratamiento con fines curativos. Trasplante de intensidad reducida y terapia génica. Elección de pacientes** | Dr. David Beneitez Pastor
- 12:50-13:00 **Discusión**

### ENZIMOPATÍAS

Moderadora: Dra. Miriam Vara Pampliego

- 13:00-13:20 **Diagnóstico molecular del déficit de PK. Sorpresas diagnósticas** | Dra. Marta Moreno Carracedo
- 13:20-13:40 **Tratamiento de las deficiencias de G6PD y PK. Guías internacionales de manejo de PK** | Dra. Montserrat López Rubio
- 13:40-13:50 **Discusión**
- 13:50-14:00 **Caso clínico**
- Paciente con grupo Mcleod** | Dra. Paula Berigüete Mora
- 14:00-14:10 **Caso clínico**
- Hemoglobinopatía S/C. Secuestro esplénico** | Dra. Claudia Biosca Gómez
- 14:10-15:10 **Almuerzo de trabajo**

### POST ASH EN ERITROPATOLOGÍA

Moderadora: Dra. Pilar Ricard Andrés

- 15:10-15:40 **Anemias. Anemias hemolíticas** | Dra. Nuria González Álvarez
- 15:40-16:10 **Talasemias** | Dra. María Menor Gómez
- 16:10-16:40 **Enfermedad de células falciformes** | Dr. Andrés Melo Arias
- 16:40-17:10 **Metabolismo del hierro. Sobrecarga férrica** | Dra. Maite Moreno Gamiz
- 17:10-17:20 **Discusión**
- 17:20-18:30 **Reunión extraordinaria del Grupo de Eritropatología**



## VIERNES, 29 DE MAYO

### **COMPLEMENTOPATÍAS. DIAGNÓSTICO Y MANEJO TERAPÉUTICO**

Moderadora: Dra. Celina Benavente Cuesta

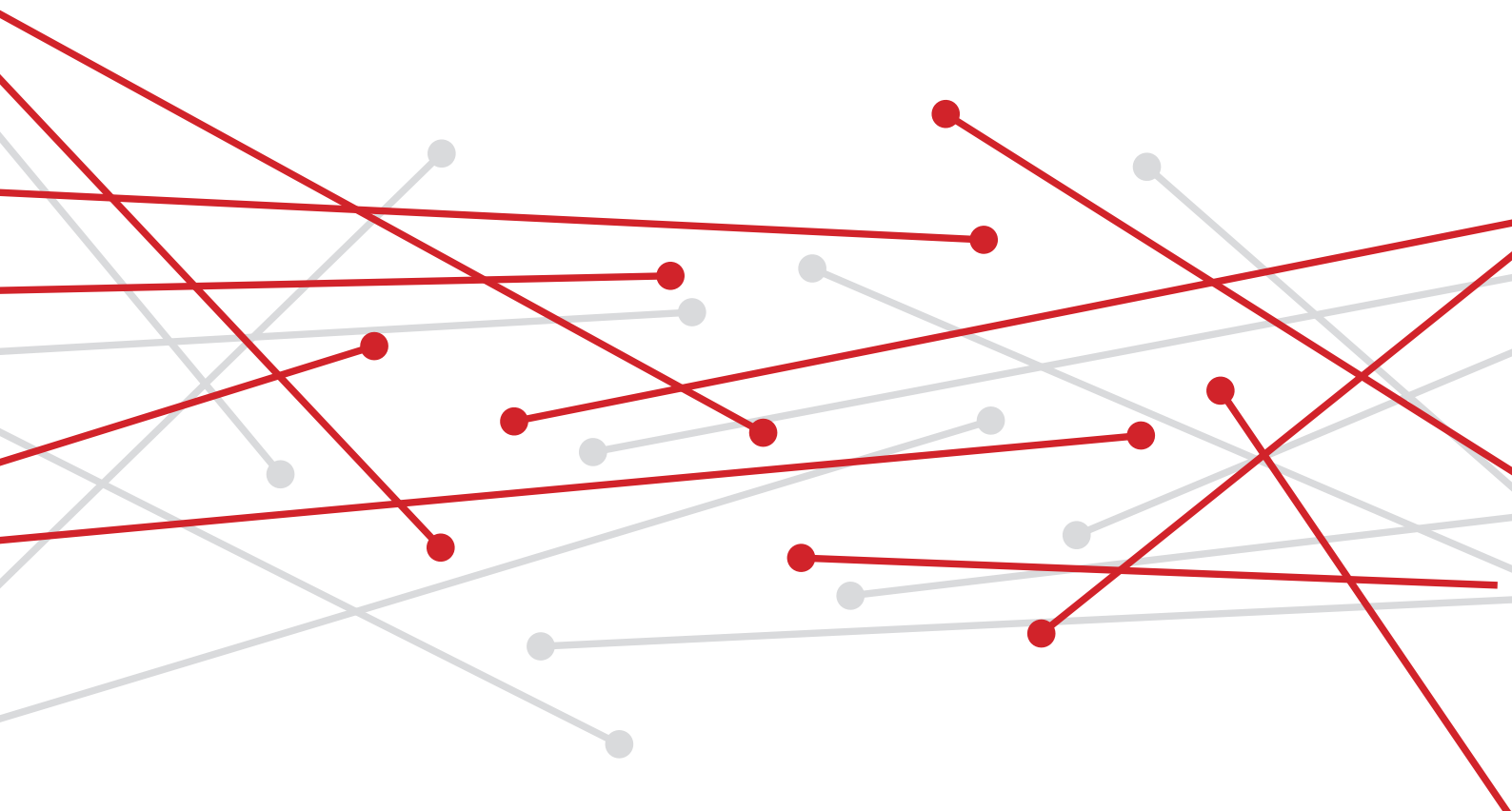
- 09:30-9:50 **Papel del complemento en HPN y síndrome hemolítico atípico. Qué hemos aprendido del tratamiento con inhibidores del complemento** | Dr. Santiago Rodríguez de Córdoba
- 09:50-10:10 **Mecanismo y diagnóstico de la hemólisis intra y extravascular. Cambios del hierro en la HPN** | Dr. Miguel Gómez Álvarez
- 10:10-10:30 **Fallo de respuesta. Hemólisis irruptiva: diagnóstico y tratamiento** | Dra. María de la O Abio Calvete
- 10:30-10:50 **Tratamiento de la HPN con inhibidores terminales del complemento: eculizumab, ravulizumab, crovalimab** | Dra. Silvia Monsalvo Saornil
- 10:50-11:10 **Tratamiento de la HPN con inhibidores proximales del complemento: danicopan, pegcetacoplan, iptacopan** | Dra. Mónica Ballesteros Andrés
- 11:10-11:40 **Pausa-café**
- 11:40-12:00 **HPN y embarazo** | Dra. Inés Hernández Rodríguez
- 12:00-12:10 **Discusión**

### **MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS**

Moderador: Dr. F. Ataulfo González Fernández

- 12:10-12:30 **Diagnóstico precoz de la PTT por scores: avances con IA** | Dr. Jorge Martínez Nieto
- 12:30-12:50 **PTT inmune y TTP congénita. Tratamiento con ADAMTS recombinante** | Dra. Inés Gómez Seguí
- 12:50-13:10 **Trasplante de progenitores asociado a microangiopatía trombótica** | Dr. Fermín Sánchez-Guijo Martín
- 13:10-13:30 **Manejo actual del SHUa. Valoración de la suspensión del tratamiento** | Dr. Enrique Morales Ruiz
- 13:30-13:40 **Discusión**
- 13:40-13:50 **Caso clínico**
- Paciente con mutación de C3** | Dra. Ana Pilar González Rodríguez
- 13:50-14:00 **Cierre del curso**
- 14:00-15:00 **Almuerzo de trabajo**

# ASPECTOS PUNTUALES DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS





# Diagnóstico general de la talasemia dependiente de transfusión (TDT) y la talasemia no dependiente de transfusión (TNDT). Estudios genéticos

Paloma Ropero Gradilla<sup>1,2</sup>, Miguel Gómez Álvarez<sup>1</sup>, Jorge M. Nieto<sup>2</sup>,  
Fernando Ataúlfo González Fernández<sup>1,2</sup>, Celina Benavente Cuesta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid; <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos (IdISSC)

La talasemia constituye un grupo heterogéneo de hemoglobinopatías hereditarias caracterizadas por una disminución o ausencia en la síntesis de una o varias cadenas de globina, lo que conduce a un desequilibrio en la producción de hemoglobina y a una eritropoyesis ineficaz. Este defecto primario genera una acumulación de cadenas globínicas libres no emparejadas, que precipitan en los eritroblastos, produciendo daño celular, apoptosis intramedular y, en consecuencia, una disminución de la producción efectiva de eritrocitos. Además, los eritrocitos circulantes presentan una vida media reducida, lo que contribuye al desarrollo de anemia crónica<sup>(1)</sup>.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes se clasifican en formas dependientes de transfusión (TDT) y no dependientes de transfusión (TNDT), en función de sus requerimientos transfusionales para mantener niveles adecuados de hemoglobina. Esta clasificación, ampliamente utilizada en la práctica clínica y recogida en las guías internacionales, resulta fundamental para la toma de decisiones terapéuticas, el seguimiento clínico y la estratificación del riesgo de complicaciones<sup>(1,2)</sup>. Sin embargo, representa una simplificación de un espectro biológico continuo, determinado en gran medida por factores genéticos primarios y modificadores, así como por elementos ambientales y terapéuticos.

El diagnóstico de la talasemia se inicia habitualmente a partir de la sospecha clínica y hematológica. Los hallazgos más frecuentes incluyen microcitosis, hipocromía y, en muchos casos, anemia de grado variable. Es característico encontrar un volumen corpuscular medio (VCM) reducido y una concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) disminuida, con un recuento eritrocitario relativamente elevado en comparación con otras causas de anemia microcítica. Este patrón permite establecer el diagnóstico diferencial inicial con entidades como la anemia ferropénica, en la que el recuento eritrocitario generalmente suele estar disminuido y existe déficit de hierro.

En este contexto, el estudio de hemoglobinas mediante técnicas como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o la electroforesis capilar permite identificar alteraciones características. En la beta-talasemia, es habitual observar elevación de la fracción HbA<sub>2</sub>, generalmente superior al 3,5%, así como incremento variable de la hemoglobina fetal (HbF)<sup>(2,3)</sup>. En la alfa-talasemia, los hallazgos pueden ser más sutiles, especialmente en formas leves, lo que dificulta el diagnóstico mediante técnicas convencionales. Estas herramientas constituyen un

pilar fundamental en el algoritmo diagnóstico inicial, permitiendo orientar el diagnóstico y seleccionar a los pacientes candidatos a estudios moleculares.

No obstante, el diagnóstico hematológico presenta limitaciones relevantes. En primer lugar, no permite identificar el genotipo subyacente ni distinguir con precisión entre las diferentes variantes moleculares responsables de la enfermedad. En segundo lugar, no proporciona información suficiente para predecir la gravedad clínica ni la evolución a largo plazo del paciente. Finalmente, no explica la considerable variabilidad fenotípica observada entre individuos con hallazgos hematológicos similares o incluso idénticos<sup>(3)</sup>. Estas limitaciones hacen necesaria la incorporación de estudios genéticos en el proceso diagnóstico, especialmente en contextos clínicos complejos o en programas de cribado y asesoramiento genético.

La caracterización molecular de la talasemia tiene como objetivo identificar las alteraciones específicas en los genes de globina, fundamentalmente en el gen *HBB* en el caso de la beta-talasemia y en los genes *HBA1* y *HBA2* en la alfa-talasemia. Las mutaciones pueden clasificarse, en términos funcionales, en variantes  $\beta^0$ , que conllevan una ausencia completa de síntesis de la cadena beta, y variantes  $\beta^+$ , que permiten una producción residual. Esta distinción es especialmente relevante, ya que se correlaciona de forma directa con la gravedad clínica de la enfermedad<sup>(2,4)</sup>.

Así, los pacientes con genotipos  $\beta^0/\beta^0$  suelen presentar formas graves, con anemia grave desde los primeros meses de vida y necesidad de transfusiones regulares, encuadrándose en el grupo TDT. Por el contrario, combinaciones como  $\beta^+/\beta^+$  se asocian con fenotipos más leves, con anemia moderada y ausencia de dependencia transfusional crónica, características de TNDT. Las combinaciones heterocigotas compuestas, como  $\beta^0/\beta^+$ , muestran una gran variabilidad clínica, situándose en una zona intermedia del espectro, lo que pone de manifiesto la complejidad de la correlación genotipo-fenotipo<sup>(2,4)</sup>.

Para la detección de estas alteraciones, se emplean diferentes técnicas complementarias. La secuenciación masiva (*next-generation sequencing* –NGS–) ha supuesto un avance significativo en el diagnóstico molecular, permitiendo la identificación simultánea de múltiples variantes genéticas, incluyendo mutaciones puntuales, pequeñas inserciones y deleciones, así como algunas alteraciones estructurales complejas. Esta tecnología ofrece una elevada sensibilidad y especificidad, además de una cobertura amplia de las regiones génicas implicadas<sup>(4)</sup>.

Por otro lado, técnicas como la amplificación dependiente de sondas múltiples (MLPA) resultan esenciales para la detección de deleciones o duplicaciones de mayor tamaño, especialmente en el caso de la alfa-talasemia, donde predominan las alteraciones estructurales del clúster alfa. La combinación de NGS y MLPA permite una caracterización molecular prácticamente completa en la mayoría de los pacientes, optimizando el rendimiento diagnóstico y reduciendo la necesidad de técnicas adicionales.

A pesar de la utilidad de la correlación genotipo-fenotipo, esta no es absoluta. En la práctica clínica se observa con frecuencia una discordancia entre el genotipo identificado y la expresión clínica de la enfermedad. Pacientes con el mismo genotipo pueden presentar fenotipos significativamente diferentes en términos de gravedad, requerimientos transfusionales, crecimiento, desarrollo de complicaciones y respuesta al tratamiento. Este fenómeno se explica por la acción de modificadores genéticos, que modulan la expresión del defecto primario.

Entre los modificadores más relevantes se encuentran aquellos que regulan la producción de HbF, cuya persistencia en la edad adulta puede compensar parcialmente el déficit de cadenas beta y mejorar el fenotipo clínico. Polimorfismos en regiones como *BCL11A* o el locus intergénico *HBS1L-MYB* se han asociado con niveles elevados de HbF y, en consecuencia, con formas más leves de la enfermedad. Asimismo, la coheredabilidad de alteraciones en los genes alfa puede modificar la relación entre cadenas globínicas.

La presencia de deleciones alfa en pacientes con beta-talasemia puede atenuar el desequilibrio de cadenas y mejorar el fenotipo, mientras que las triplicaciones de genes alfa pueden exacerbar la enfermedad, incluso en genotipos aparentemente leves.

Estudios genómicos recientes han identificado variantes en *KLF1*, *HBBP1* y regiones intergénicas del clúster  $\beta$  que influyen en la regulación transcripcional y la persistencia de HbF. Aunque su relevancia clínica se sigue evaluando, estos hallazgos refuerzan el concepto de que la beta-talasemia es una enfermedad genéticamente polimodulada<sup>(5)</sup>.

Esta complejidad genética pone de manifiesto las limitaciones de una clasificación estrictamente basada en criterios clínicos. Aunque la distinción entre TDT y TNDT resulta útil desde el punto de vista práctico, no refleja completamente la heterogeneidad biológica de la enfermedad ni permite anticipar con precisión la evolución individual de cada paciente. En este sentido, el diagnóstico genético no solo cumple una función confirmatoria, sino que aporta información clave para la estratificación del riesgo, la identificación de fenotipos intermedios y la predicción del curso clínico.

Desde una perspectiva clínica, la integración de los estudios genéticos en el diagnóstico de la talasemia tiene múltiples implicaciones. Permite optimizar el seguimiento del paciente, identificar precozmente a aquellos con mayor riesgo de complicaciones, como sobrecarga férrica, afectación endocrina o complicaciones óseas, y orientar las decisiones terapéuticas, incluyendo la indicación de transfusiones, quelación férrica o terapias emergentes. Asimismo, resulta fundamental en el contexto del asesoramiento genético, especialmente en poblaciones con alta prevalencia de hemoglobinopatías o en programas de diagnóstico prenatal y preimplantacional.

Además, el avance de las terapias dirigidas, incluyendo estrategias basadas en la inducción de HbF o en la modificación genética, refuerza la necesidad de una caracterización molecular precisa. En este contexto, el diagnóstico genético adquiere un papel central no solo en la clasificación de la enfermedad, sino también en la selección de candidatos para terapias avanzadas y en la monitorización de la respuesta al tratamiento<sup>(3,5)</sup>.

En conclusión, el diagnóstico de la talasemia debe entenderse como un proceso integral que combina la evaluación clínica, el estudio hematológico y la caracterización genética. La clasificación en TDT y TNDT, aunque útil y necesaria, representa una simplificación de un proceso biológico complejo determinado por múltiples factores genéticos. La incorporación sistemática de estudios moleculares permite no solo confirmar el diagnóstico, sino también comprender la variabilidad fenotípica, anticipar la evolución clínica y avanzar hacia un modelo de atención más preciso y personalizado, basado en la predicción del curso clínico desde el momento del diagnóstico<sup>(1)</sup>.

## Referencias

1. **Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD.** Thalassaemia. *Lancet*. 2018;391(10116):155-67. PMID: 28774421.
2. **Galanello R, Origa R.** Beta-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:11. PMID: 20492708.
3. **Thein SL.** Genetic modifiers of beta-thalassaemia. *Haematologica*. 2005;90(5):649-60. PMID: 15921380.
4. **Cao A, Galanello R.** Beta-thalassaemia. *Genet Med*. 2010;12(2):61-76. PMID: 20098328.
5. **Khandros E, Blobel GA.** Elevating fetal hemoglobin: recently discovered regulators and mechanisms. *Blood*. 2024;144(8):845-52. PMID: 38728575.

# Tratamiento transfusional en talasemia. Otros tratamientos sin fines curativos

María Concepción Tenorio Núñez, Gemma Moreno Jiménez, Ana Jiménez Martín, Kyra Velázquez Kennedy, Alejandro Zurdo Castronuño, Francisco Javier López Jiménez

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

El objetivo principal de la transfusión de hematíes tanto en las talasemias dependientes de transfusión (TDT) como las talasemias no dependientes de transfusión (TNDT) consiste en proporcionar el máximo beneficio clínico minimizando los potenciales riesgos asociados a ella.

Un régimen transfusional efectivo persigue conseguir que el paciente pueda realizar sus actividades de la vida diaria, tenga un adecuado crecimiento y desarrollo con una supresión suficiente de la hematopoyesis intra- y extramedular.

Para minimizar los riesgos asociados a la transfusión resulta fundamental que los productos transfusionales se hayan obtenido, almacenado, distribuido, prescrito y administrado de acuerdo con la normativa legal vigente y siguiendo las guías de calidad y seguridad transfusional establecidas. Además, el proceso transfusional deberá disponer de un sistema de hemovigilancia que permita la detección y el manejo de los incidentes relacionados con la transfusión, así como poner en marcha medidas preventivas cuando sea posible.

La decisión de iniciar un régimen transfusional a largo plazo debe consensuarse con el paciente (y los padres en caso de menores) teniendo en cuenta el fenotipo clínico y los beneficios que se esperan. Una vez se inicie un programa de transfusión crónica, será imprescindible mantener la cifra objetivo de hemoglobina pretransfusional en el rango óptimo para lograr el beneficio clínico deseado.

A la hora de iniciar un régimen transfusional crónico se tomará en consideración los siguientes criterios<sup>(1)</sup>:

- 1.** Confirmación diagnóstica de talasemia.
- 2.** Criterio de laboratorio y/o clínico:
  - Anemia con cifras de hemoglobina < 7 g/dL en 2 ocasiones separadas entre sí por al menos 2 semanas en pacientes asintomáticos con  $\beta^0\beta^0$  o  $\beta^0\beta^+$  o cualquier otra combinación que se asocie con TDT.
  - Anemia sintomática significativa, retraso del crecimiento o fallo en el desarrollo, complicaciones secundarias a la hematopoyesis intramedular excesiva (fracturas patológicas, cambios faciales) y/o hematopoyesis extramedular clínicamente significativa.

La mayoría de los pacientes con genotipos más graves (TDT) comenzarán este régimen transfusional dentro de los primeros 2 años de vida. En cambio, los pacientes con TNDT podrán necesitar transfusiones esporádicas en situaciones concretas (infecciones, cirugías, otras) o durante un periodo de tiempo concreto (crecimiento puberal). También pueden iniciar un régimen de transfusión crónica a más largo plazo, fenómeno conocido como “fenoconversión”, para el tratamiento sintomático de la anemia y el manejo de determinadas complicaciones como la hipertensión pulmonar o la hematopoyesis extramedular. La tasa de fenoconversión de una TNDT a TDT está alrededor del 14% en 10 años (cohorte italiana). Cada vez hay mayor evidencia sobre el impacto de la cifra de hemoglobina en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con TNDT. Una cohorte retrospectiva de pacientes con TNDT seguidos durante 10 años objetivó que niveles < 10 g/dL se asociaron a peor supervivencia libre de morbilidad (×4) y supervivencia global (×8) comparado con pacientes con cifras > 10 g/dL<sup>(2)</sup>.

La cifra de hemoglobina objetivo pretransfusional recomendada para la mayoría de los pacientes es de 9,5-10,5 g/dL (grado C, clase I). Para conseguir este objetivo se aconseja conseguir una hemoglobina postransfusional de 13-15 g/dL y transfundir cada 2-5 semanas<sup>(1)</sup>.

El dintel de hemoglobina de 9,5 g/dL se seleccionó en función de mejorías en la tasa de mortalidad en estudios de pacientes TDT observados durante un periodo de 10 años.

Se podría considerar un objetivo pretransfusional de 10-11 g/dL en pacientes con cardiopatías, hipertensión pulmonar o hematopoyesis extramedular clínicamente significativa o en aquellos que no consiguen una supresión adecuada de la actividad medular<sup>(3)</sup>.

Los pacientes con E/β-talasemia suelen permanecer asintomáticos con niveles hasta de 6-7 g/dL, por lo que se deben vigilar los fallos de crecimiento y la hepatoesplenomegalia<sup>(4)</sup>. Una vez se decida iniciar tratamiento transfusional crónico, puede emplearse un dintel pretransfusional más bajo. La presencia de esplenomegalia progresiva debe alertarnos de la necesidad de subir ese dintel.

La anemia materna se asocia con un riesgo aumentado de crecimiento intrauterino retardado y parto prematuro. Es importante mantener niveles pretransfusionales de 10 g/dL durante el embarazo para reducir tanto el estrés cardiovascular materno como las complicaciones fetales. En los embarazos de pacientes con TNDT puede decidirse iniciar la transfusión de forma individual (anemia materna sintomática, retraso del crecimiento) manteniendo los mismos objetivos pretransfusionales.

Antes de iniciar la terapia transfusional, se debe realizar una tipificación antigénica extendida que incluya al menos ABO, Rh (C, c, D, E) y Kell (K, k), y, si es posible, fenotípico y/o genotípico eritrocitario completo, este último imprescindible si existe transfusión en los últimos 4 meses. Se recomienda transfundir sangre ABO, Rh (C, c, E, e) y K compatible para evitar la aloinmunización (**grado C, clase IIa**)<sup>(1)</sup>.

En general, se recomienda que los concentrados de hematíes (CH) empleados para transfusión sean leucorreducidos ( $\leq 1 \times 10^6$  leucocitos/unidad) y tengan menos de 14 días (en Italia, < 10 días) desde la extracción, siempre que la supervivencia media de los hematíes sea  $\geq 75\%$  en las 24 horas postransfusión. Existe una tendencia creciente a priorizar la selección de hematíes fenotípicamente compatibles frente al empleo de sangre fresca para evitar la aloinmunización antieritrocitaria.

El volumen de transfusión se calculará en función del hematocrito y el número de hematíes por unidad:  $[(\text{hemoglobina deseada} - \text{hemoglobina actual g/dL}) \times \text{peso (kg)} \times 3] / \text{hematocrito de la unidad de hematíes} = \text{mL que transfundir}^{(4)}$ .

Se deberán considerar factores de riesgo de sobrecarga de volumen asociada a la transfusión a la hora de ajustar el ritmo de transfusión. El ritmo de transfusión recomendado es de 5 mL/kg/hora en niños y de 1 CH en 90 minutos en adultos. En adultos seleccionados con > 45 kg y sin cardiopatía puede valorarse transfundir 1 CH en una hora. Los pacientes con anemia muy grave deben transfundirse con cautela para evitar precipitar una insuficiencia cardiaca.

Se recomienda valorar la hemoglobina postransfusional cuando ocurran cambios inesperados tras la transfusión, quiera evaluarse el grado de hiperesplenismo o se esté valorando cambiar el régimen transfusional por cualquier motivo.

La aloinmunización antieritrocitaria puede ocurrir hasta en el 10-20% de los pacientes con talasemia. Es más frecuente en los niños con inicio de la terapia transfusional después de 1-3 años en comparación con aquellos que comienzan antes del año de vida, en pacientes esplenectomizados y durante la gestación. La transfusión respetando el fenotipo extendido reduce la tasa de aloinmunización antieritrocitaria.

Las reacciones transfusionales hemolíticas retardadas (RTHR) se caracterizan por la aparición de anemia postransfusional inesperada y malestar 5-14 días tras la transfusión. Se aconseja realizar un estudio inmunohematológico completo que incluya Coombs directo, la identificación de un posible nuevo aloanticuerpo antieritrocitario y prueba cruzada con unidades previamente transfundidas (si los tubulares están disponibles). El síndrome hiperhemolítico<sup>(5)</sup> es un tipo grave de RTHR con compromiso vital que cursa con valores de hemoglobina muy bajos con reticulocitopenia, siendo más frecuente en pacientes con transfusión intermitente. Además, no necesariamente aparece solo en individuos con aloinmunización previa, ya que en un tercio de los casos esta no existirá. Por otro lado, en un 28% de los pacientes se objetiva historia de un episodio de hiperhemólisis. El tratamiento incluye corticoides e inmunoglobulinas intravenosas, eritropoyetina, rituximab e incluso eculizumab y tocilizumab en los casos más graves y refractarios. Debe evitarse la transfusión en esta situación, ya que puede empeorar el cuadro. Existe la posibilidad de plantearse el uso profiláctico de rituximab y/o eculizumab en pacientes con alto riesgo de síndrome hiperhemolítico.

Otras reacciones transfusionales posibles son la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, la sobrecarga de volumen asociada a la transfusión, febriles (sépticas y no sépticas), alérgicas, infecciones transmitidas por transfusión, sobrecarga férrica transfusional y la enfermedad injerto contra huésped transfusional. Su conocimiento resulta fundamental en pacientes con transfusión crónica.

Además de la transfusión, se han evaluado otros tratamientos para la anemia en pacientes talasémicos. Comentaremos brevemente la hidroxiurea, el luspatercept y el mitapivat.

Los inductores de hemoglobina fetal, como la hidroxiurea, aumentan la hemoglobina fetal mejorando el desbalance  $\alpha/\beta$ , la eritropoyesis ineficaz y, por tanto, la anemia. No obstante, la respuesta a la hidroxiurea en términos de subida de hemoglobina fetal y de hemoglobina total es heterogénea en las publicaciones (en TNDT: aumentos de hemoglobina fetal entre 1 y 90% y subidas de hemoglobina con rango 0,5-2,5 g/dL) como también lo es el porcentaje

de pacientes que responden a esta (40-70% > 1 g/dL). Una revisión sistemática en TNDT de 2016 concluyó que no existía evidencia a partir de ensayos aleatorizados que demostrara que la hidroxiurea tuviera un efecto estadísticamente significativo en términos de necesidad de transfusión comparado con un grupo control. Una dosis de hidroxiurea de 10 mg/kg/día parece asociarse a niveles de hemoglobina más altos y menor tasa de eventos adversos comparada con 20 mg/kg/día.

El luspatercept es una proteína de fusión recombinante compuesta por un dominio extracelular modificado del receptor tipo IIB de activina humano, fusionado con el dominio Fc de la IgG1 humana que se une a ligandos seleccionados de la superfamilia del factor de crecimiento  $\beta$ , bloqueando así la señalización de SMAD2/3 y mejorando la maduración eritroide durante la etapa tardía de la eritropoyesis. Los estudios que llevaron a su indicación en Europa en  $\beta$ -talasemia TDT y TNDT fueron el *BELIEVE* y el *BEYOND*, respectivamente.

En el ensayo clínico multicéntrico fase 3 *BELIEVE* se aleatorizaron adultos con TDT a luspatercept (subcutáneo –s.c.– cada 3 semanas, dosis de 1 mg/kg con aumento hasta 1,25 mg/kg) versus placebo durante más de 48 semanas. Los pacientes que completaron el periodo doble ciego pudieron cambiar a luspatercept en una extensión del estudio en fase abierta hasta completar 5 años. Un porcentaje significativamente mayor de los pacientes que recibieron luspatercept (21,4%) lograron alcanzar el objetivo primario del estudio (reducción  $\geq 33\%$  en la carga transfusional en las semanas 13-24 con respecto al basal) comparado con los pacientes del grupo placebo (4,5%). Los efectos adversos más frecuentes en el grupo de luspatercept frente al de placebo incluyeron dolor óseo transitorio, artralgia, mareos, hipertensión e hiperuricemia.

Según recomendación de expertos, el luspatercept en TDT debería considerarse especialmente si se da alguna de las siguientes situaciones: transfusión moderada ( $\leq 4$  CH/mes), genotipo no  $\beta^0/\beta^0$ , esplenectomizados, imposibilidad de alcanzar el objetivo de hemoglobina, sobrecarga férrica progresiva.

El estudio fase 2 *BELIEVE* evaluó la eficacia y la seguridad de luspatercept frente a placebo en pacientes con  $\beta$ -TNDT. Un 77,1% de los pacientes tratados con luspatercept mostraron un aumento de la hemoglobina  $\geq 1$  g/dL durante un intervalo de 12 semanas (semanas 13-24 del estudio) sin necesidad de transfusiones frente a un 0% en el grupo placebo.

En términos de seguridad, con el luspatercept se objetivaron tasas más altas de eventos tromboembólicos (*BELIEVE*) y empeoramiento de las masas de hematopoyesis extramedular (*BEYOND*) comparado con placebo. Estos eventos tuvieron lugar en pacientes con factores de riesgo preexistentes para este tipo de complicaciones.

Los inductores de piruvato cinasa también parece que formarán pronto parte del arsenal terapéutico para mejorar la anemia en pacientes talasémicos. En el estudio *ENERGIZE*, que incluyó a adultos con  $\alpha$ - o  $\beta$ -TNDT, el mitapivat demostró un aumento significativo de la hemoglobina ( $\geq 1$  g/dL) en comparación con placebo (43 versus 1,6%). En el ensayo *ENERGIZE-T* (pacientes con  $\alpha$ - o  $\beta$ -TDT) se alcanzó el objetivo primario de reducción de la carga transfusional logrando una disminución  $\geq 50\%$  en unidades transfundidas en un periodo de 12 semanas (30,4% en el grupo de mitapivat versus 12,6% en placebo). Los eventos adversos más frecuentes fueron la cefalea y el insomnio inicial (de conciliación), la diarrea y las náuseas.

## Referencias

1. **Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM (eds).** Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassaemia (TDT). 5th ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2025. PMID: 40367250.
2. **Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD.** Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassaemia. 3rd ed. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2023. PMID: 38446917.
3. **Boudreaux J.** Transfusion management in thalassaemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2023;1527(1):42-8. PMID: 37531552.
4. **Lal A.** Challenges in chronic transfusion for patients with thalassaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):160-6. PMID: 33275743.
5. **Jacobs JW, Stephens LD, Allen ES, Binns TC, Booth GS, Hendrickson JE, et al.** Epidemiological and clinical features, therapeutic strategies and outcomes in patients with hyperhaemolysis: A systematic review. *Br J Haematol.* 2023;201(6):1025-32. PMID: 37074146.



# NOTAS

A series of horizontal dotted lines for taking notes, spanning the width of the page.

# Tratamiento quelante

Valle Recasens Flores, Ángeles Montañés Gracia

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

## 1. INTRODUCCIÓN

La sobrecarga de hierro es una complicación central en  $\beta$ -talasemia, tanto en la forma dependiente de transfusión (TDT) como en la no dependiente (TNDT), y se relaciona de forma directa con hepatopatía crónica, cardiopatía, endocrinopatías, osteoporosis y eventos trombóticos. En TDT, el hierro procede sobre todo de las transfusiones;  $\approx$  200-250 mg por concentrado de hematíes (CH), sin mecanismo fisiológico de eliminación<sup>(1,2)</sup>. En TNDT predomina la absorción intestinal aumentada debido a la eritropoyesis ineficaz y a la supresión de hepcidina, con acumulación progresiva incluso sin transfusiones regulares<sup>(3)</sup>. La eritropoyesis ineficaz aumenta la producción de eritropoyetina y eritroferona, lo que reduce la expresión hepática de hepcidina; esto incrementa la ferroportina en enterocitos y macrófagos, y favorece la entrada continua de hierro al plasma, la aparición de hierro no unido a transferrina y un *pool* de hierro lábil muy tóxico para el hígado, el corazón y las glándulas endocrinas. El hierro que no se une a la transferrina es altamente reactivo, alternando entre dos estados,  $Fe^{3+}$  y  $Fe^{2+}$ , y este último provoca la generación de radicales libres nocivos que dañan muchos tejidos a menos que sean eliminados o amortiguados por un quelante. Estos radicales libres pueden dañar las membranas lipídicas, los orgánulos y el ADN, provocando la muerte celular y la generación de fibrosis. El hierro libre también aumenta el riesgo de infecciones y neoplasias<sup>(4)</sup>.

## 2. MONITORIZACIÓN DE LA SOBRECARGA DE HIERRO<sup>(1-3)</sup>

- La **ferritina sérica** es el marcador más utilizado por su sencillez, aunque se ve influida por la inflamación y en TNDT infraestima la sobrecarga hepática.
  - En TDT suele monitorizarse cada 2-3 meses y valores repetidos  $\geq$  1.000 ng/mL tras transfusiones de 10-20 CH orientan a inicio de quelación.
  - En TNDT la ferritina de 800 ng/mL se emplea como umbral práctico de inicio de la quelación si no se dispone de resonancia magnética (RM).
- La **concentración hepática de hierro** (*liver iron concentration* –LIC–) **por RM T2/T2\*** o técnicas R2 es el mejor estimador de las reservas corporales totales. Se ha demostrado que es superior a la biopsia hepática para observaciones seriadas de LIC<sup>(4)</sup>.
  - Reservas totales de hierro en el organismo en mg de hierro (mg Fe)/kg de peso corporal =  $10,6 \times$  LIC en mg Fe/g de peso seco (ps).
  - En TDT, LIC  $>$  7 mg Fe/g ps se asocia a más hepatopatía y  $>$  15 mg Fe/g ps a cardiopatía.
  - En TNDT, LIC  $\geq$  5 mg Fe/g ps se correlaciona con trombosis, hipertensión pulmonar, osteoporosis, úlceras maleolares y endocrinopatías.

- La **concentración de hierro miocárdico** (*myocardial iron concentration –MIC–*) se evalúa mediante RM miocárdica T2\* (mT2\*). El control mediante mT2\* se ha validado internacionalmente y se recomienda control anual en pacientes con múltiples transfusiones, en riesgo de desarrollar sobrecarga miocárdica.
  - La relación entre la MIC y el mT2\* es: MIC en mg/g ps = 45 × (mT2\* en ms)<sup>(4)</sup>.
  - Valores de mT2\* < 20 ms indican siderosis significativa y < 10 ms se asocian con riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca.
  - En TDT se recomienda RM cardíaca seriada (6-24 meses según el riesgo).
  - En TNDT se reserva a pacientes con exposición transfusional importante o cardiopatía.
- Monitorización de **otras funciones orgánicas y daños mediados por el hierro**: función hepática, renal, cardíaca (ecocardiograma) y endocrina (tiroides, gonadal, paratiroides, glucosa, densidad mineral ósea) para detectar precozmente el daño por hierro y ajustar la quelación<sup>(1-4)</sup>.

### 3. TIPOS DE QUELANTES Y MECANISMOS (Tabla 1)

Los 3 quelantes disponibles son deferoxamina (DFO), deferiprona (DFP) y deferasirox (DFX), con perfiles complementarios.

- DFO es un quelante hexadentado hidrofílico de vida media corta que se administra por vía subcutánea o intravenosa en infusiones de 8-12 horas, 5-7 días/semana: Resulta muy eficaz en hígado y corazón, pero la vía parenteral y la toxicidad oculoauditiva y ósea limitan su uso.

**Tabla 1.** Características clínicas de los quelantes<sup>(2)</sup>

	<b>Deferoxamina</b>	<b>Deferiprona</b>	<b>Deferasirox</b>
Vía de administración	s.c., i.m. o i.v.	Oral	Oral
Frecuencia de uso	8-15 h, 5-7 días/semana	2-3 tomas/día	1 toma/día
Dosis	20-60 mg/kg/día	75-100 mg/kg/día	14-28 mg/kg/día
Efectos adversos	Ocular, auditiva, ósea, reacciones locales y riesgo de sobrequelación	Agranulocitosis, neutropenia, síntomas gastrointestinales, artralgias	Síntomas gastrointestinales, aumento de creatinina y enzimas hepáticas
Embarazo	Contraindicada (ha sido empleada en el tercer trimestre)	Contraindicada	Contraindicado
Precauciones	Monitorizar ferritina y, si descenso a < 100 ng/mL, reducir dosis Monitorización regular de audiometría y oftalmológica	Medición de neutrófilos antes del inicio y monitorización semanal	Monitorización de creatinina las primeras tras inicio o aumento de dosis y luego mensualmente Monitorizar proteinuria y función hepática regularmente

i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo

Dosis orientativas; ajustar siempre a la concentración hepática de hierro (LIC), la ferritina, la carga transfusional y la tolerancia<sup>(4)</sup>

- DFP es un quelante bidentado lipofílico oral, en 3 dosis/día, con excelente penetración miocárdica y demostrada mejoría de mT2\* y función ventricular. Riesgo de agranulocitosis y neutropenia, precisando hemogramas semanales<sup>(2-4)</sup>.
- DFX es un quelante tridentado lipofílico con vida media de 12-16 horas que se administra una vez al día, proporcionando cobertura continua frente al hierro no unido a transferrina. Reduce LIC y ferritina de forma dependiente de la dosis, mejora mT2\* y es el único aprobado específicamente para TNDT. Promueve la excreción de hierro principalmente por las heces. La formulación en comprimidos recubiertos con película se asocia a mejor tolerancia gastrointestinal. Su toxicidad principal es renal (aumento de creatinina, proteinuria) y hepática (citólisis), por lo que necesita monitorización estrecha de creatinina, filtrado glomerular, proteinuria y transaminasas.

## 4. QUELACIÓN EN TALASEMIA DEPENDIENTE DE TRANSFUSIÓN

### 4.1. Indicaciones de inicio

En TDT se recomienda iniciar la quelación cuando se cumpla al menos uno de los siguientes criterios:

- Haber recibido unos 10-20 CH ( $\approx 100$  mg/kg de hierro acumulado)<sup>(1,2)</sup>.
- Ferritina sérica mantenida  $\geq 1.000$  ng/mL<sup>(1,2)</sup>.
- LIC  $> 3$  mg Fe/g ps<sup>(2)</sup>.

### 4.2. Elección del quelante inicial en talasemia dependiente de transfusión

- En niños pequeños (2-5 años): indicación en primera línea DFO subcutánea nocturna (20-40 mg/kg/día, 5-6 días/semana) y en segunda línea DFX oral ( $\approx 14$ -20 mg/kg/día), en función de la adherencia, la toxicidad y los recursos<sup>(1,2)</sup>.
- En niños  $> 6$  años: indicación en primera línea DFX oral ( $\approx 14$ -20 mg/kg/día)<sup>(4)</sup>.
- En adolescentes y adultos:
  - DFX suele ser la primera elección iniciando a dosis de 14 mg/kg/día (21 mg/kg/día en pacientes con  $> 4$  CH/mes y 7 mg/kg/día si  $< 2$  CH/mes). Ajustes de dosis de 3,5 a 7 mg/kg/día, adaptados a la respuesta individual. Si ferritina  $> 2.500$  ng/mL se permite hasta una dosis máxima de 28 mg/kg/día.
  - DFO se reserva para situaciones de imposibilidad de vía oral o siderosis cardiaca grave.
  - DFP se usa como alternativa cuando existe mala respuesta o intolerancia a otros quelantes, sobre todo en pacientes con alto riesgo cardiaco<sup>(2)</sup>.

### 4.3. Ajuste de dosis y objetivo

- Objetivo de **balance férrico neutro** cuando hay sobrecarga leve y **negativo** si la LIC y la ferritina son muy elevadas<sup>(2)</sup>.
- Con DFX, 14 mg/kg/día en dosis única suele mantener estable el hierro en pacientes con carga transfusional estándar, 21-28 mg/kg/día reducen LIC y ferritina de forma significativa<sup>(1,2)</sup>.
- Con DFO, 50 mg/kg/día 5 veces/semana reduce LIC  $\approx$  5 mg/g ps en un año; mayores dosis o infusión continua son necesarias en sobrecarga cardiaca<sup>(2)</sup>.

El ajuste se hace según: ferritina trimestral, LIC por RM cada 6-24 meses (según el nivel) y T2\* cardiaco en función del riesgo y los hallazgos<sup>(1,2)</sup>.

La quelación excesiva puede ser un problema, especialmente en niños o cuando las dosis no se modifican según la edad o el nivel de sobrecarga de hierro. Debido a ello, las directrices son conservadoras, recomendando en general no iniciar el tratamiento hasta niveles de ferritina de 1.000 ng/mL y con ajuste a la baja de la dosis de quelación por debajo de este valor.

## 5. QUELACIÓN EN TALASEMIA NO DEPENDIENTE DE TRANSFUSIÓN

En TNDT el inicio se basa en la LIC y la edad más que en la ferritina. Se recomienda el cribado a partir de los 10 años e instaurar quelación con LIC  $\geq$  5 mg Fe/g ps o, si no se dispone de RM, ferritina  $\geq$  800 ng/mL mantenida<sup>(3)</sup>.

### 5.1. Elección del quelante y dosis en talasemia no dependiente de transfusión

- El fármaco de elección es DFX oral, comenzando en torno a 7 mg/kg/día y ajustando según LIC, ferritina y tolerancia; el objetivo es lograr LIC  $<$  3 mg Fe/g ps y ferritina  $\approx$  300 ng/mL, momento en que puede suspenderse la quelación y seguir con controles periódicos.
- DFO y DFP quedan como alternativas de segunda línea cuando DFX no es posible<sup>(2-4)</sup>.

## 6. TERAPÉUTICA COMBINADA Y AJUSTES

La terapia combinada se usa cuando la monoterapia no permite alcanzar objetivos o existen patrones de distribución desfavorables (por ejemplo, siderosis cardiaca marcada).

- La combinación más respaldada es DFO continua + DFP, especialmente indicada en TDT con T2\*  $<$  10 ms o insuficiencia cardiaca: DFO 50-60 mg/kg/día en infusión casi continua y DFP 75-100 mg/kg/día, con estrecha vigilancia de toxicidad.
- También se emplean combinaciones o esquemas secuenciales que incluyen DFX (DFX + DFO o DFX + DFP) en sobrecargas hepáticas muy elevadas o cuando la respuesta cardia-

ca es lenta, siempre con evidencia menos sólida que la monoterapia y necesidad de una monitorización intensiva<sup>(2,4)</sup>.

## 6.1. Sobrecarga cardiaca y combinaciones

En TDT con sobrecarga cardiaca ( $mT2^* < 20$  ms) o disfunción ventricular, la prioridad es la quelación intensiva<sup>(1,2)</sup>:

- Cardiopatía estable o solo T2 bajo<sup>\*(1,2)</sup>:
  - DFP en monoterapia (75-100 mg/kg/día) ha demostrado mejorar T2\* cardiaco y fracción de eyección más que DFO a dosis estándar.
  - DFX a dosis altas (28 mg/kg/día) mejora progresivamente T2\* en 2-3 años.
- Insuficiencia cardiaca por hierro:
  - **Combinación DFO + DFP**: DFO infusión continua 24 h (50-60 mg/kg/día) + DFP 75-100 mg/kg/día es el esquema más respaldado<sup>(1,2)</sup>.
  - En casos muy graves se combina DFO intravenoso continuo con intensificación posterior con DFX cuando se estabiliza la función cardiaca<sup>(2)</sup>.
- Combinación DFX + DFO o DFX + DFP:
  - DFX + DFO se ha utilizado en sobrecargas extremas para acelerar el descenso de LIC y mejorar T2<sup>\*(2)</sup>.
  - Esquemas secuenciales DFP-DFX (por ejemplo, DFP 4-5 días y DFX 2-3 días por semana) mantienen buen control hepático y cardiaco con tolerancia aceptable<sup>(2)</sup>.

En todos los contextos, se debe ajustar la dosis a la tasa de entrada de hierro (mg/kg/día) y reducirla a medida que descienden ferritina y LIC, para evitar sobrequelación y toxicidad. La adherencia continuada a la quelación se considera tan importante como el fármaco elegido: los estudios de TDT y TNDT muestran que el mantenimiento de niveles controlados de ferritina y LIC se asocia a menor cardiopatía, cirrosis y otras complicaciones, y a una supervivencia claramente mejor<sup>(1,2,4)</sup>.

## Referencias

1. **Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD.**  $\beta$ -Thalasseмии. N Engl J Med. 2021;384(8):727-43. PMID: 33626255.
2. **Cappellini MD, Scaramellini N, Leoni S, Motta I.** Iron Chelation Therapy. Adv Exp Med Biol. 2025;1480:361-70. PMID: 40603802.
3. **Shash H.** Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: A Panoramic Review. Medicina (Kaunas). 2022;58(10):1496. PMID: 36295656.
4. **Thalassaemia International Federation (TIF).** Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent and Non-Transfusion-Dependent Thalassaemia. Nicosia (Cyprus): TIF; 2025.



# NOTAS

A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.

# Papel del trasplante y de la terapia génica. Elección de pacientes

Eduardo José Salido Fierrez

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

## 1. INTRODUCCIÓN

La talasemia dependiente de transfusión (TDT) es la forma más grave de talasemia, ya que los pacientes que la padecen requieren transfusiones de hematíes para prevenir complicaciones graves y sobrevivir. A pesar de que el tratamiento quelante ha aumentado la expectativa de vida, se estima que se encuentra acortada respecto a la población general. La única opción potencialmente curativa es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH), pero debido al riesgo de complicaciones y la dificultad de disponer de un donante HLA idéntico, no es una opción disponible para todos los pacientes. Aunque el empleo de donantes alternativos ha abierto la posibilidad de emplear el trasplante en más pacientes, la terapia génica (TG) se establece como una clara alternativa, al solucionar la falta de donantes, pues permite el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas modificadas, convirtiendo a cada paciente en su propio donante, con un tratamiento de menor toxicidad a corto plazo y eficacia demostrada en ensayos clínicos.

## 2. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

El TPH ha sido la principal opción curativa para la  $\beta$ -TDT, mejorando significativamente la esperanza de vida de los pacientes. El TPH reemplaza toda la hematopoyesis, a diferencia de la TG, que se centra solo en corregir la eritropoyesis defectuosa. Realizado en pacientes jóvenes, sin afectación orgánica, obtiene altas tasas de supervivencia libre de talasemia y de supervivencia global. Las principales limitaciones vienen derivadas de la disponibilidad de donante familiar HLA-idéntico y del riesgo de presentar enfermedad injerto contra receptor (EICR) o fallo del injerto. Los avances en los regímenes de acondicionamiento, cuidados de soporte y mejor control de la sobrecarga férrica han mejorado aún más los resultados.

### 2.1. Candidatos

- **Edad.** Los registros de la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) y otros estudios muestran supervivencias globales superiores al 90%. Estos resultados son mejores en niños que en adolescentes y adultos. La EBMT ha identificado los 14 años como la edad máxima para obtener los mejores resultados. Según el Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), este umbral baja hasta los 7 años, con un marcado empeoramiento de los 16 a los 25 años. Estos resultados provienen de la práctica

clínica real, no de ensayos estrictamente controlados. Por tanto, en niños con TDT, el TPH debe plantearse cuando se establece la dependencia transfusional, antes de los 14 años y del desarrollo de complicaciones por sobrecarga férrica. Actualmente, la situación clínica de los adultos ha mejorado notablemente respecto a los datos disponibles y los resultados en adultos bien quelados sin daño tisular por especies tóxicas del hierro podrían ser distintos.

- **Sobrecarga férrica (SF).** El riesgo en pacientes pediátricos sometidos a TPH de donante familiar compatible se puede evaluar mediante la clasificación de Pesaro. Esta se basa en 3 factores (quelación inadecuada antes del TPH, hepatomegalia > 2 cm bajo el reborde costal y fibrosis portal pre-TPH) y refleja indirectamente el impacto tóxico de la exposición mantenida a especies reactivas del hierro. Los regímenes de acondicionamiento basados en fludarabina han reducido el riesgo en casi todos los pacientes, excepto en los de la categoría 3.
- **Esplenectomía pretrasplante.** Los datos disponibles en la actualidad sugieren que no debe realizarse de forma rutinaria.

## 2.2. Evaluación pretrasplante de progenitores hematopoyéticos

Se debe prestar especial atención a una evaluación pretrasplante adecuada. Además de las evaluaciones recomendadas antes de todo TPH, se recomienda revisar la afectación multiorgánica asociada a la talasemia.

- **Evaluación de la SF pre-TPH.** Es crucial. El nivel de ferritina sérica puede no reflejar con exactitud la gravedad de la SF y no proporciona información sobre el estadio de la fibrosis. Se recomienda realizar resonancia magnética (RM)-T2\* hepática y cardiaca en pacientes con antecedente de SF. La elastografía (FibroScan®) también ha demostrado ser un método no invasivo fiable para predecir la fibrosis hepática secundaria a la SF en adultos.
- **Evaluación endocrina.** Se deben realizar pruebas de función endocrina (glucemia en ayunas, pruebas de función tiroidea, prueba de estimulación con hormona liberadora de la hormona del crecimiento) para evaluar el daño relacionado con el hierro en los órganos endocrinos.
- El **riesgo de infertilidad** debe discutirse con los progenitores y/o el paciente desde el principio. Se debe ofrecer una evaluación de la fertilidad con criopreservación de espermatozoides y de ovocitos en varones y mujeres pospúberes. En mujeres prepúberes, debe ofrecerse la criopreservación de tejido ovárico (la de tejido testicular se considera investigacional).
- El estudio de **anticuerpos anti-HLA** contra el donante puede estar particularmente indicado si no es un hermano HLA-idéntico, pues aumentan el riesgo de fallo de injerto.

## 2.3. Donantes alternativos

Los resultados con un **donante no emparentado con identidad HLA 10/10** son casi tan buenos como con un **hermano HLA-idéntico**. Ambas opciones deben considerarse estándar si se cumplen los criterios de alta compatibilidad para los *loci* HLA de clase I y II. El riesgo de rechazo puede reducirse seleccionando donantes no emparentados sin disparidades no per-

misivas en el *locus* HLA-DPB1 en dirección huésped versus injerto, aunque la ciclofosfamida postrasplante elimina este mayor riesgo.

El uso de **cordón umbilical (CU)** de donante no emparentado se ve limitado por la alta incidencia de fallo del injerto, que puede llegar al 57%. Esto podría superarse parcialmente mediante el uso de unidades dobles de CU.

El **TPH haploidéntico** puede ampliar la opción de trasplante a casi todos los pacientes, pero históricamente se ha asociado a mayor mortalidad y a una reducción del injerto a largo plazo. Las nuevas técnicas de depleción TCR $\alpha\beta$ /CD19<sup>+</sup> y la introducción de la ciclofosfamida postrasplante han aproximado los resultados a los de donante compatible con una reducción significativa del fracaso del injerto.

En España es viable plantearse una fecundación *in vitro* con **diagnóstico genético preimplantacional** para tener un hijo sano y HLA-idéntico al hermano candidato a TPH. El TPH puede realizarse con sangre del CU o, más tardíamente, a partir de médula ósea (MO) o combinándolas. Esta estrategia debe valorarse en el seno de equipos multidisciplinares y plantearse a los progenitores cuanto antes si no se encuentra donante compatible.


## 2.4. Fuente de progenitores hematopoyéticos (PH)

La fuente ideal de PH es la **MO**, ya que se asocia con menor tasa de EICR aguda y crónica, y, por tanto, con mejor calidad de vida. Se recomienda obtener entre  $2-4 \times 10^8$  células nucleadas/kg de peso del receptor. La **sangre de CU** de hermano HLA-idéntico ofrece resultados similares o mejores que la MO, y se ha asociado a menor EICR. La sangre de CU de donante no emparentado se considera investigacional. Se recomienda infundir al menos  $3,5 \times 10^7$  células nucleadas/kg. Si la celularidad del cordón del hermano no es suficiente, puede asociarse a MO. La **sangre periférica (SP)** debe reservarse para cuando las anteriores fuentes no son posibles. Con las mejoras en la profilaxis de la EICR los resultados han mejorado.

## 2.5. Acondicionamiento

El régimen clásico de acondicionamiento para el TPH en la TDT combinaba busulfán y ciclofosfamida, pero presentaba toxicidad hepática y cardiaca, especialmente por la SF. Con el tiempo, este enfoque ha sido sustituido por regímenes con fludarabina, más seguros, y a menudo combinados con treosulfán. Aunque los resultados son similares con busulfán, treosulfán tiene menor toxicidad extramedular y no requiere ajuste farmacocinético (al contrario que busulfán), aunque tiene algo más de riesgo de fallo de injerto. Este riesgo puede reducirse añadiendo tiotepa, empleando estrategias previas como hipertransfusión o fármacos inmunosupresores. El treosulfán parece estar particularmente indicado en pacientes con antecedentes de quelaición inadecuada y deterioro tisular/orgánico inducido por la SF, así como en adultos.

Hoy en día se prefieren combinaciones de **fludarabina con busulfán/treosulfán**, porque mantienen alta eficacia con menor toxicidad que los esquemas clásicos. El ATG se suele utilizar si el donante es no emparentado, se usa SP o existe un alto riesgo de fallo de injerto. La elección final siempre es individualizada según el perfil del paciente y la experiencia del centro. Aun-



que con evidencia limitada, los regímenes no mieloablativos podrían ser una opción futura, especialmente para ampliar el trasplante en adultos.

## 2.6. Profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor

La combinación más utilizada es un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), durante el primer año, junto con un ciclo corto de metotrexato o con micofenolato hasta el día +35 (en ausencia de EICR).

## 2.7. Quimerismo

El quimerismo mixto es común. A menudo se traduce en un injerto completo y estable que permite que los pacientes permanezcan con independencia transfusional (IT). Sin embargo, esta situación debe estabilizarse porque puede conducir a una función deficiente del injerto y evolución clonal. En la actualidad no se recomienda inducir un quimerismo mixto persistente mediante un régimen de intensidad reducida (a pesar de que podría reducir significativamente la toxicidad y la mortalidad relacionadas con el TPH) y el régimen mieloablativo sigue considerándose indispensable en TDT.

## 2.8. Seguimiento postrasplante

Los pacientes con TDT curados mediante TPH experimentan una mejoría significativa en su calidad de vida; sin embargo, requieren seguimiento de por vida para detectar complicaciones y monitorizar la aparición de problemas multisistémicos relacionados con la talasemia (desarrollo puberal, crecimiento, deficiencias endocrinas, infertilidad). La SF sigue siendo un problema después del TPH. Una vez que el injerto se ha estabilizado y se ha suspendido el tratamiento inmunosupresor, debe reanudarse la depleción férrica, mediante flebotomías o tratamiento quelante. Incluso si existía cirrosis, se ha descrito su reversión.

# 3. TERAPIA GÉNICA

Los enfoques de TG *ex vivo* consisten en la utilización de ácidos nucleicos como agentes terapéuticos que actúan modificando la expresión génica en células del paciente. La TG se administra realizando un trasplante de células progenitoras autólogas modificadas con corrección génica. Para ello, hay dos estrategias distintas: la adición o inserción génica basada en lentivirus y la edición génica basada en la herramienta CRISPR/Cas9, entre otras.

## 3.1. Terapia de adición o inserción génica con vector lentiviral

**Betibeglogene autotemcel** (beti-cel, Zynteglo®). Autorizado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) en 2022 y por la European Medicines Agency (EMA) en 2019 para pacientes con TDT no- $\beta^0\beta^0$ , mayores de 12 años, en los que un alo-TPH de donante familiar HLA idéntico no

sea posible. Retirado en Europa en 2022 por la propia compañía titular de la comercialización por razones no médicas. Utiliza un vector lentiviral (LentiGlobin BB305) que transporta el gen *HBB* con el cambio de Thr en posición 87 por Gln (HbA<sup>T87G</sup>), lo que permite su identificación/cuantificación. En el ensayo pivotal fase III (HGB-207, *Northstar-2*), se evaluaron 23 pacientes con TDT genotipos no- $\beta^0\beta^0$ , obteniéndose un 91% de IT, con un valor medio de hemoglobina de 11,7 g/dL. Los datos a largo plazo muestran niveles de vector (VCN) y de HbA<sup>T87G</sup> estables, lo que se traduce en una cura funcional con clara mejoría de la calidad de vida, así como reducción en la SF. El estudio para pacientes con genotipos graves de tipo  $\beta^0\beta^0$  (HGB-212, *Northstar-3*) consigue IT en 16 de 18 (89%) pacientes.

### 3.2. Terapia de edición génica por técnica de CRISPR-Cas9

**Exagamglogene autotemcel** (exa-cel, Casgevy®). Única TG aprobada por la FDA y la EMA desde 2024 para pacientes con TDT mayores de 12 años en los que un alo-TPH de donante familiar HLA idéntico no sea posible. Esta técnica utiliza la técnica de CRISPR/Cas9, de forma que, mediante un ARN guía específico, se modifica el ADN de las células CD34+ del paciente produciendo una rotura del gen *BCL11A* en el punto de unión al factor de transcripción GATA1 de su región potenciadora específica eritroide. Esta rotura interfiere en la función del gen *BCL11A*, que conlleva un silenciamiento y reducción de expresión de este gen, con el consiguiente incremento de expresión de cadenas  $\gamma$ -globina y hemoglobina fetal (HbF) que mejora el desbalance de cadenas  $\alpha/\beta$  de la talasemia.

En el ensayo fase III que le da la indicación (*CLIMB-THAL-111*) para TDT, el producto infundido (CTX001) obtiene un 92% de IT en 48 de los 52 pacientes evaluados, con hemoglobina  $\geq 12$  g/dL a expensas de HbF  $\geq 10$  g/dL independientemente del genotipo. Los datos a largo plazo (*CLIMB-THAL-111* y extensión *CLIMB-131*) muestran valores de hemoglobina estables  $\geq 12$  g/dL, con HbF pancelular (HbF  $\geq 11$  g/dL), mejoría de la SF, de la eritropoyesis ineficaz y de la calidad de vida.

El procedimiento de tratamiento con exa-cel es similar al de un trasplante autólogo, con la diferencia de que las células progenitoras CD34+ infundidas están modificadas genéticamente. Está indicado para pacientes mayores de 12 años con  $\beta$ -TDT ( $> 100$  mL/kg o 10 concentrados de hematíes al año, los 2 años previos), candidatos a trasplante autólogo, sin donante HLA idéntico (HLA 10/10) y sin SF (definida por T2\* cardiaca  $< 10$  ms o fibrosis/cirrosis hepática con  $> 15$  mg de Fe/g). Los candidatos deben someterse a un periodo de hipertransfusión los 60 días previos a la aféresis para mantener una hemoglobina  $\geq 11$  g/dL y debe valorarse la preservación de ovocitos o espermatozoides previamente al procedimiento.

La movilización se realiza con G-CSF a 5  $\mu$ g/kg/12 h durante 5-6 días (cada 24 h en esplenectomizados), con administración de plerixafor 0,24  $\mu$ g/kg subcutáneos a partir del cuarto día, 4-6 h antes de las aféresis. La recolección de PH se realiza en 2 días consecutivos (máximo 3). Se debe obtener un mínimo de  $20 \times 10^6$ /kg de CD34 para la elaboración del exa-cel, que se suele hacer en 2 días, más  $2 \times 10^6$  CD34/kg de reserva para el centro trasplantador que se puede hacer el tercer día si es necesario. Si con un solo ciclo de movilización es insuficiente (en el ensayo la mediana de ciclos fue 1, con máximo de 4), se puede repetir a los 14 días.

Una vez recibido e identificado el producto modificado, los viales se congelan a  $-135$  °C. A continuación, tras suspender el tratamiento quelante 7 días antes, se procede a la adminis-

tración de la quimioterapia de acondicionamiento con busulfán intravenoso (3,2 mg/kg/día × 4 días o 0,8 mg/kg/6 h), para niveles de 74-90 mg\*h/L (59-89 mg\*h/L si c/6 h), con la profilaxis habitual. A las 48 h (máximo 7 días) del alquilante, el producto se descongela a 37 °C y, en menos de 20 minutos, se administran todos los viales por vía central (en bolo a < 2,6 mL/kg/h) sin filtro y con purgado posterior. La dosis mínima recomendada para infundir de células modificadas es de  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg. A partir de ese momento, el manejo del paciente es similar al de un trasplante autólogo, teniendo en cuenta que los periodos de aplasia son mayores, con un tiempo medio al injerto de neutrófilos de 29 días (12-56 días) y de 44 días para las plaquetas (20-200). El tratamiento quelante puede reiniciarse a los 3-6 meses postrasplante.

El procedimiento no está exento de complicaciones. El perfil de seguridad es consistente con el de un TPH autólogo con acondicionamiento mieloablativo con un agente alquilante (infecciones, SOSH, esterilidad, fibrosis, etc.). Hay que vigilar la aparición de ediciones fuera de diana (ediciones *off-target*). Por ello, es clave informar a los pacientes de los efectos secundarios del procedimiento, especialmente en lo referente a vigilancia de neoplasias secundarias y que es imprescindible el seguimiento a largo plazo durante un periodo de 15 años. Todos los pacientes injertaron y no se utilizaron las células de reserva.

Se están ensayando otras aproximaciones como la administración intraósea de células modificadas con lentivirus tras tratamiento no mieloablativo, edición génica en promotores de los genes *HBG1/2* y edición de bases para la corrección de variantes genéticas específicas generando mutaciones benignas de PHHF. El siguiente paso será conseguir eliminar la quimioterapia o edición génica *in vivo* utilizando nanopartículas. Para la  $\alpha$ -talasemia, también se están desarrollando procedimientos, basados tanto en la adición lentiviral como en la edición génica o de bases, aunque están en fases preliminares.

## 4. RESUMEN Y PUNTOS CLAVE

- El TPH debe ofrecerse a los pacientes con TDT y a sus padres a una edad temprana, antes de que se desarrollen complicaciones por SF, si se dispone de un donante HLA idéntico.
- Se puede utilizar MO o sangre de CU de un hermano HLA idéntico. En caso de no disponer de lo anterior, se puede utilizar un donante no emparentado compatible (10/10), siempre que se cumplan los criterios de alta compatibilidad para los *loci* HLA de clase I y II, y debe considerarse como una opción estándar al igual que de un hermano HLA idéntico.
- El TPH haploidéntico solo debe considerarse en centros con experiencia y en el contexto de ensayos clínicos.
- Siempre se deben utilizar regímenes de acondicionamiento mieloablativo.
- La atención postrasplante debe incluir todas las complicaciones relacionadas con el trasplante y la talasemia. La experiencia del centro es un factor significativo en los resultados, por lo que es importante que el TPH se realice en centros especializados con experiencia.
- Para pacientes con  $\beta$ -TDT (independientemente del genotipo) de 12 años o más y que no disponen de un donante familiar HLA-idéntico, la TG constituye una opción terapéutica óptima si está disponible. Se recomienda realizar una selección inicial basada en los criterios

de inclusión/exclusión primarios utilizados en el ensayo *CLIMB THAL-111*, que sirvieron de base para la solicitud de aprobación regulatoria. El candidato ideal para recibir exa-cel es el que presenta las siguientes características:

- Edad entre 12 y 35 años.
- Antecedentes de transfusiones significativas (al menos 100 mL/kg o 10 CH/año).
- Control adecuado de la SF (hierro hepático [CHI]  $\leq 7$  mg/g en hígado y T2\* cardiaco  $> 20$  ms).
- Pruebas normales de función ventricular, respiratoria y hepática.
- Ausencia de SF grave definida como LIC  $> 15$  mg/g de peso seco de hígado y T2\* cardiaco  $< 10$  ms).
- Potencial para la preservación efectiva de la fertilidad.
- Alto nivel de motivación personal y compromiso de seguimiento a largo plazo (15 años).
- Los resultados de exa-cel son comparables entre adolescentes y adultos, sin observarse diferencias según el estado de SF, genotipo, carga transfusional u otros factores.
- En los pacientes que presenten al menos una de las siguientes características deben ser valorados idealmente en un plazo breve (24 meses), para TPH o TG:
  - Edad entre 35 y 45 años.
  - SF moderada-grave (LIC  $> 7$  y  $< 15$  mg/g de peso seco de hígado y T2\* cardiaco  $< 20$  y  $> 15$  ms).
  - Fenotipos eritrocitarios raros o antecedentes de aloinmunización.
  - Intolerancia a los quelantes de hierro (reacciones alérgicas o efectos secundarios graves).

## Referencias

- **Cappelli B, Gluckman E, Corbacioglu S, De la Fuente J, Abboud MR.** Hemoglobinopathies (Sickle Cell Disease and Thalassemia). En: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kröger N, Carreras E (eds.). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 8.ª ed. Cham: Springer; 2024. pp. 725-55.
- **Locatelli F, Cavazzana M, Frangoul H, Fuente J, Algeri M, Meisel R.** Autologous gene therapy for hemoglobinopathies: From bench to patient's bedside. *Mol Ther*. 2024;32(5):1202-18. PMID: 38454604.
- **Locatelli F, Lang P, Wall D, Meisel R, Corbacioglu S, Li AM, et al.;** CLIMB THAL-111 Study Group. Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2024;390(18):1663-76. PMID: 38657265.
- **Salido- Fierrez EJ, Sánchez-Villalobos M.** Resultados clínicos de la terapia génica. *Sangre*. 2025;44(supl 2):33-8.
- **Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM (eds.).** Guidelines for the management of transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia (TDT). 5.ª ed. Nicosia: Thalassaemia International Federation; 2025.



## NOTAS

A series of horizontal dotted lines for taking notes, starting below the 'NOTAS' header and extending to the bottom of the page.

# Mecanismo fisiopatológico de la enfermedad de células falciformes (ECF). Crisis vasooclusivas y anemia hemolítica

Salvador Payán Pernía

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

## 1. BASE GENÉTICA

La hemoglobina A (Hb A) constituye más del 95% de la hemoglobina (Hb) a partir del primer año de vida y está formada por 2 cadenas o globinas alfa y 2 beta ( $\alpha_2\beta_2$ ). La hemoglobina S (Hb S) es una Hb A anormal en la que sus 2 cadenas beta presentan un ácido glutámico en lugar de una valina en la sexta posición aminoacídica (p.Glu6Val). Según la convención actual, que contabiliza la metionina del codón de iniciación (eliminada postraduccionalmente en el caso de la globina beta), este cambio puede ser referido también como p.Glu7Val. La Hb S resulta, por tanto, de la mutación c.20A>T en el gen de la globina beta (*HBB*) y constituye una hemoglobinopatía estructural (en oposición a las hemoglobinopatías talasémicas, que son defectos cuantitativos), la más frecuente en el mundo.

La drepanocitosis o enfermedad de células falciformes (ECF) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que se produce por afectación bialélica del gen *HBB*, cuando al menos uno de los alelos presenta la mutación de la Hb S. Si el rasgo drepanocítico (Hb S en heterocigosis simple, con el otro alelo normal) se presenta junto con una alfa-talasemia (genes *HBA2* o *HBA1*), ello no constituye una drepanocitosis ni enfermedad.

## 2. POLIMERIZACIÓN

Las Hb normales son solubles en el citoplasma de los hematíes. Sin embargo, la Hb S forma polímeros insolubles cuando se desoxigena y este constituye el evento fisiopatológico inicial en la drepanocitosis.

Mientras que el ácido glutámico es hidrofílico, la valina es hidrofóbica. Cuando la Hb S se encuentra en su conformación T desoxigenada, el residuo de valina queda expuesto y se inserta en un bolsillo hidrofóbico formado por la fenilalanina 85 y la leucina 88 de la subunidad beta de una molécula de Hb S desoxigenada adyacente. Esta interacción inicia el polímero, pero para la estabilidad de las fibras se requieren interacciones adicionales entre las moléculas de Hb S.

## 2.1. Factores que modulan la polimerización

### 2.1.1. Desoxigenación

El principal modulador de la afinidad del oxígeno por los hematíes es el 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). En la drepanocitosis, la actividad de la enzima piruvato cinasa y su estabilidad están reducidas, dando lugar a una disminución del ATP y a una acumulación retrógrada del 2,3-DPG. Mientras que el ATP es esencial para el mantenimiento de la integridad de la membrana eritrocitaria, el aumento del 2,3-DPG disminuye la afinidad de la Hb por el oxígeno, favoreciendo así la polimerización. También la promueve por medio de una reducción del pH intracelular y una alteración conformacional de la HbS desoxigenada.

### 2.1.2. Presencia de otras hemoglobinas

La polimerización es extremadamente sensible a la concentración intracelular del homotetrámero de Hb S, que va a reducirse en presencia de Hb A o Hb F.

Cuando coexiste Hb F o Hb A, hay que tener en cuenta que la mayor parte de los tetrámeros diferentes al homotetrámero de Hb S ( $\alpha_2\beta^S_2$ ) van a ser tetrámeros híbridos. Por ejemplo, en una mezcla de un 70% de Hb S y un 30% de Hb F, la disociación de los tetrámeros en dímeros  $\alpha\beta$  y su posterior reagrupamiento aleatorio genera un 49% de Hb S ( $\alpha_2\beta^S_2$ ), un 9% de Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ ) y un 42% de tetrámeros híbridos ( $\alpha_2\gamma\beta^S$ ). Estos tetrámeros híbridos generalmente no se detectan con los métodos bioquímicos habitualmente empleados porque los dímeros se disocian y se reagrupan con los que de similar movilidad, aunque algunas hemoglobinopatías generan tetrámeros híbridos anormalmente estables que sí dan lugar a una banda específica.

En presencia de Hb A, aproximadamente el 50% de los tetrámeros híbridos  $\alpha_2\beta^A\beta^S_2$  se incorpora al polímero. Sin embargo, esta capacidad es nula para los tetrámeros  $\alpha_2\gamma_2$  o  $\alpha_2\gamma\beta^S$ , de ahí el especial efecto anti-*sickling* de Hb F. Ello se debe sobre todo a los residuos  $\gamma 87\text{gln}$  y  $\gamma 80\text{asp}$ .

Al efecto protector de la Hb F se debe que las manifestaciones clínicas de la enfermedad aparezcan una vez que esta es sustituida por la Hb S tras el nacimiento o que las personas con heterocigosidad compuesta para Hb S y la persistencia hereditaria de Hb F por delección génica (*HbS/HPFH*) no presenten manifestaciones clínicas o las presenten raramente. Este genotipo da lugar a niveles de Hb F del 30-40% y todas las células presentan Hb F detectable (distribución pancelular de la Hb F, el 100% son "células F"). En oposición, hidroxiurea induce una distribución heterocelular. Sin embargo, cuando se sigue la estrategia de la máxima dosis tolerada, la proporción de células F se acerca al 100% y, además, la cantidad de Hb F en el interior de cada célula F (Hb F/célula F) supera el umbral de 10 pg que se ha sugerido como "curativo".

### 2.1.3. Concentración intracelular de Hb S

Como se ha comentado, la presencia de otras hemoglobinas disminuye la polimerización al reducir la concentración intracelular de Hb S y por un mecanismo similar la coexistencia de alfa-talasemia se ha asociado a menor hemólisis y anemia, y a un mejor fenotipo en lo que se refiere a complicaciones más relacionadas con la hemólisis. Sin embargo, un cierto aumento de los eventos vasooclusivos se ha relacionado con un aumento de la viscosidad.

Al reducir la concentración de HbS, la deficiencia de hierro podría tener un efecto protector en la enfermedad, según algunos datos clínicos y en modelos murinos.

La hemoglobina C (Hb C) no participa en la polimerización con la Hb S en los dobles heterocigotos. Sin embargo, produce una pérdida sostenida de potasio y deshidratación, que aumenta la concentración intracelular de Hb S a niveles que promueven la polimerización, falciformación y la aparición de manifestaciones clínicas. Además, esta mayor concentración se ve favorecida por una cantidad de Hb S algo mayor que la de Hb C, a diferencia de las personas con rasgo falciforme, en quienes predomina la Hb A.

## 2.2. Consecuencias en el hematíe

La membrana del hematíe puede soportar un número finito de ciclos de polimerización y deformación hasta que el daño es irreversible y la forma anormal se hace permanente, incluso si los tetrámeros de Hb están disueltos. Como consecuencia del daño en la membrana se desprenden vesículas y partículas de membrana, que se han relacionado con un aumento de la adhesividad de los neutrófilos al endotelio y con hipercoagulabilidad.

La interacción de los polímeros de Hb con la membrana activa sistemas de transporte que desencadenan deshidratación, lo que a su vez aumenta la concentración de Hb S y promueve la falciformación.

Una retención anormal de mitocondrias se produce en los hematíes falciformes, lo que se ha asociado a mayores niveles de especies reactivas de oxígeno.

## 3. HEMÓLISIS Y OTROS MECANISMOS DE LA ANEMIA

En la drepanocitosis, los hematíes tienen una vida media de 7-14 días. Aproximadamente dos tercios de la hemólisis es extravascular (en los macrófagos del bazo, el hígado o la médula) y un tercio es intravascular (en el torrente circulatorio). La hemólisis ocurre continuamente, aunque se exacerba durante los episodios vasooclusivos.

Como consecuencia de la hemólisis intravascular se libera heme libre y otros componentes celulares como arginasa y lactato deshidrogenasa (LDH). En la drepanocitosis, los sistemas encargados de eliminar la Hb y el hemo libres (como la haptoglobina y la hemopexina) se encuentran desbordados y la Hb libre genera estrés oxidativo y secuestra el óxido nítrico (NO; generándose metahemoglobina y nitrato), que regula el tono vasodilatador, previene la activación plaquetaria y reduce la inflamación vascular. Como consecuencia, aparece disfunción endotelial, vasoconstricción y resistencia al NO, fenómenos clave en las complicaciones vasculares de la enfermedad falciforme. Además, la arginasa liberada degrada la arginina, el sustrato de las sintasas de NO.

Un alto grado de hemólisis se ha asociado en la enfermedad con algunas complicaciones: úlceras maleolares, priapismo, nefropatía falciforme, hipertensión pulmonar y aumento de la velocidad de regurgitación tricuspídea, ictus y aumento de las velocidades en la eco-Doppler transcraneal, hiperbilirrubinemia y coleditiasis, y mayor mortalidad.

En la enfermedad se ha documentado también una respuesta eritropoyética insuficiente, debido a varios factores. Por un lado, se ha observado que los niveles de eritropoyetina (EPO) son más bajos que en pacientes con anemia de otro origen y el mismo grado de anemia. Ello se ha relacionado con una destrucción de los *vasa recta* medulares y los túbulos renales, y una alteración en el mecanismo renal sensor de la hipoxia.

La isquemia crónica medular, la alteración de la arquitectura medular normal y también la presencia de eritropoyesis ineficaz (menos estudiada y significativa que en la talasemia, pero también presente) se han relacionado con una insuficiente respuesta medular.

## 4. VASOOCLUSIÓN

Es un proceso complejo, que se inicia con la adhesión de los hematíes al endotelio, en un proceso en el que participan moléculas de adhesión como la P-selectina, expresada por las células endoteliales, y su ligando en la membrana eritrocitaria. Crizanlizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la P-selectina. El sistema del complemento también parece intervenir. Posteriormente, otros elementos celulares como los monocitos activados, los neutrófilos, los linfocitos y las plaquetas también contribuyen, así como factores circulantes como citocinas, la histamina, la trombina o el heme.

La hipoxia y la depleción crónica de NO producen vasoconstricción. Las acciones vasorregulatorias de las catecolaminas se han relacionado con el estrés como desencadenante de los episodios vasooclusivos. También la vasoconstricción inducida por el frío.

A la vasooclusión contribuye también el aumento de la viscosidad sanguínea.

La lesión por isquemia-reperfusión secundaria a las oclusiones microvasculares intermitentes y persistentes favorece la inflamación crónica en la drepanocitosis mediante un aumento de la producción de oxidantes y una mayor adhesión de los leucocitos al endotelio, seguida de su extravasación hacia los tejidos y, finalmente, del daño tisular.

### Referencias

- **Argüello Marina MM, Villegas Martínez A.** Fisiopatología de la hemoglobinopatía S. En: López Rubio M, Morado Arias M, Ricard Andrés MP, Villegas Martínez A (coords.). Guía de enfermedad de células falciformes. Madrid: Medea Medical Education Agency S.L.; 2021. pp. 15-27.
- **Manwani D, Frenette PS.** Vaso-occlusion in sickle cell disease: pathophysiology and novel targeted therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:362-9. PMID: 24319205.
- **Steinberg MH.** Targeting fetal hemoglobin expression to treat  $\beta$  hemoglobinopathies. *Expert Opin Ther Targets.* 2022;26(4):347-59. PMID: 35418266.
- **Xu JZ, Thein SL.** Revisiting anemia in sickle cell disease and finding the balance with therapeutic approaches. *Blood.* 2022;139(20):3030-9. PMID: 35587865.

# Optimizando terapéuticas no curativas en enfermedad de células falciformes y procesos afines. Tratamiento de la hemoglobinopatía SC

Diego Velasco Rodríguez

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

## 1. HEMOGLOBINOPATÍA SC: UNA ENTIDAD CON FISIOPATOLOGÍA PROPIA

Durante años, la enfermedad de células falciformes (ECF) se ha interpretado casi exclusivamente desde el modelo de la HbSS. En ese contexto, la HbSC ha quedado en segundo plano, a menudo erróneamente etiquetada como una forma “más leve”, en gran medida por presentar cifras de hemoglobina más altas y menor grado de hemólisis. Sin embargo, la práctica clínica no encaja con esa idea. Los pacientes con HbSC acumulan una morbilidad relevante, con complicaciones como retinopatía proliferativa, necrosis avascular o eventos trombóticos, lo que cuestiona claramente esa visión simplificada.

Más que una variante atenuada de la HbSS, la HbSC debe entenderse como una entidad distinta, con un mecanismo predominante diferente. Frente al modelo clásico centrado en la hemólisis, en HbSC cobra más peso la hiperviscosidad y la deshidratación eritrocitaria como ejes fisiopatológicos, lo que tiene implicaciones directas en cómo interpretamos la enfermedad y en cómo la tratamos.

### 1.1. Fisiopatología molecular: interacción entre HbS y HbC

El evento primario en la HbSC no es simplemente la polimerización de la HbS, sino cómo la presencia de la HbC altera el entorno eritrocitario para facilitar dicha polimerización.

#### 1.1.1. Canalopatía eritrocitaria y deshidratación

A diferencia de la HbA, la HbC altera la interacción con la membrana eritrocitaria y favorece la activación del cotransportador K-Cl. Este sistema, que en condiciones normales tiene poca actividad en el eritrocito maduro, se vuelve funcional en este contexto y provoca una pérdida excesiva de potasio y agua. El resultado es la aparición de eritrocitos más densos y deshidratados (xerocitos), con un aumento significativo de la concentración intracelular de hemoglobina (CHCM).

Este punto es clave, porque en HbSC no domina tanto la cantidad absoluta de HbS como su concentración dentro del eritrocito.

### 1.1.2. Cinética de polimerización y el concepto de *delay time*

El tiempo de retardo o *delay time* hace referencia al intervalo entre la desoxigenación de la hemoglobina y el inicio de la polimerización de la HbS. Es un concepto esencial porque conecta directamente la biofísica de la hemoglobina con lo que ocurre en la microcirculación.

Este tiempo de latencia depende de forma extremadamente sensible de la concentración intracelular de Hb. De hecho, leves incrementos en CHCM tienen impacto desproporcionado: aumentos del orden del 5-7% pueden acortar el *delay time* varias veces. En HbSC, donde la CHCM está elevada por la deshidratación inducida por la HbC, esto desplaza a una proporción relevante de eritrocitos hacia condiciones en las que la polimerización ocurre mucho antes.

Desde el punto de vista clínico, lo importante no es solo el *delay time* en sí, sino su relación con el tiempo de tránsito capilar. En condiciones normales, el eritrocito atraviesa la microcirculación en menos de un segundo. Cuando el *delay time* se acorta por debajo de ese umbral, el eritrocito pierde su deformabilidad dentro del capilar, se vuelve rígido y favorece la vasooclusión. Este equilibrio, claramente alterado en HbSC por la combinación de deshidratación y aumento de viscosidad, explica buena parte de su fenotipo clínico.

## 1.2. Más hemoglobina, más viscosidad: implicaciones clínicas en HbSC

La HbSC manifiesta una marcada disociación entre la profundidad de la anemia y la gravedad hemorreológica. Niveles de hemoglobina habitualmente preservados (10-12 g/dL) actúan, paradójicamente, como un factor agravante al incrementar la viscosidad sanguínea sistémica. Mientras que en la HbSS la anemia grave ejerce un relativo efecto “protector” al reducir la resistencia al flujo, en la HbSC la combinación de un hematocrito elevado y una población de eritrocitos xerocíticos (rígidos y deshidratados) dispara la viscosidad hemática, comprometiendo críticamente la perfusión en la microcirculación.

Este estado de hiperviscosidad explica la predilección de la HbSC por órganos con redes capilares terminales y flujo lento:

- Retina: la HbSC es la causa principal de retinopatía proliferativa falciforme, superando en prevalencia a la HbSS debido al “atascamiento” reológico en la periferia retiniana.
- Hueso: la necrosis avascular de la cabeza femoral es frecuente y precoz, impulsada por microtrombosis venosa y estasis en el entorno hipóxico de la médula ósea.

## 2. TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA EN LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES

### 2.1. Beneficios en HbSS y estrategia de dosis máxima tolerada

En la HbSS, la hidroxiurea (HU) ha demostrado de forma consistente reducir la frecuencia de crisis vasooclusivas (CVO), el síndrome torácico agudo (STA) y la necesidad de transfusiones,

además de asociarse a una mejor supervivencia a largo plazo. Estos beneficios no se explican únicamente por el incremento de hemoglobina fetal (HbF), sino también por un efecto más amplio sobre la biología de la enfermedad: disminución de la leucocitosis y de activación endotelial, mejora de la reología sanguínea y reducción de la adhesión celular. En conjunto, la HU actúa modulando tanto la polimerización de HbS como el componente inflamatorio y trombótico de la ECF.

La estrategia terapéutica se basa en alcanzar la dosis máxima tolerada (DMT), definida como la mayor dosis capaz de inducir efecto farmacodinámico sin toxicidad clínicamente relevante. En la práctica, esto implica un escalado progresivo desde dosis iniciales (habitualmente 15-20 mg/kg/día) hasta lograr un grado controlado de mielosupresión, que actúa como marcador de eficacia. Este enfoque permite maximizar el aumento de HbF y los efectos hematológicos beneficiosos, con una monitorización estrecha que garantiza la seguridad del tratamiento. Lejos de considerarse un efecto adverso, la mielosupresión leve y reversible forma parte del mecanismo de acción esperado de la HU en HbSS.

## 2.2. Mecanismos de beneficio en el contexto SC

En la HbSC, el uso de HU se apoya en un racional fisiopatológico sólido, aunque la evidencia clínica haya sido históricamente limitada frente a HbSS. Esta falta de estudios específicos, junto con la percepción de menor gravedad, ha hecho que en la práctica se haya extrapolado la experiencia de HbSS, utilizando estrategias similares de inicio y escalado de dosis, pese a las diferencias entre ambos fenotipos.

Desde el punto de vista mecánico, su beneficio en HbSC se explica no solo por el aumento de HbF y la reducción de la polimerización, sino también por su impacto sobre la reología eritrocitaria. A diferencia del objetivo en HbSS (maximizar HbF), en la HbSC la HU actúa como un modulador reológico. La disminución de la CHCM y el aumento del *delay time* pueden reducir de forma significativa la probabilidad de vasooclusión, a lo que se suma un efecto favorable sobre la inflamación y la interacción endotelial.

## 2.3. El ensayo *PIVOT*

El ensayo *PIVOT* supone un punto de inflexión, al ser el primer estudio aleatorizado y doble ciego diseñado específicamente en pacientes HbSC. Es un ensayo multicéntrico, con asignación a HU frente a placebo, que evalúa una estrategia de dosificación basada en peso (20 mg/kg), con seguimiento longitudinal y recogida sistemática de variables clínicas y analíticas.

En cuanto al *endpoint* primario, centrado en la seguridad (toxicidad limitante de dosis –TLD–), el estudio puede considerarse “negativo” en términos estrictos, ya que no se observaron diferencias significativas frente a placebo. Sin embargo, esta ausencia de señal de toxicidad constituye en realidad un resultado clínicamente muy relevante: confirma que la HU es segura en pacientes con HbSC a las dosis evaluadas.

Por el contrario, en los *endpoints* secundarios se observa una señal de eficacia clara, con una reducción aproximada del 60% en la tasa de CVO. Este desacoplamiento entre un *endpoint*

primario de seguridad y unos resultados clínicos claramente favorables obliga a replantear el enfoque de futuros estudios, que deberían priorizar la eficacia como objetivo principal.

La interpretación de *PIVOT*, por tanto, requiere ir más allá de una lectura literal como “estudio de seguridad”. Desde un punto de vista metodológico, existe una cierta desalineación entre el objetivo primario y el beneficio clínico observado. En la práctica, *PIVOT* es un estudio “negativo por diseño”, pero claramente “positivo por señal clínica”. En este contexto, el hecho de que las TLD sean comparables al placebo sugiere que la mielosupresión debe entenderse más como un efecto farmacodinámico esperado y manejable que como una verdadera toxicidad en HbSC.

Desde el punto de vista clínico, estos datos apoyan un cambio de actitud terapéutica en HbSC. Es razonable abandonar la inercia terapéutica e indicar HU en pacientes con fenotipo sintomático (CVO recurrentes o STA) y considerar su uso de forma más precoz en aquellos con signos iniciales de daño microvascular (retinopatía, nefropatía). En este sentido, las mejoras observadas en parámetros reológicos (descenso de la CHCM y aumento del volumen corpuscular medio –VCM–) aportan un racional fisiopatológico sólido para un posible efecto protector a nivel orgánico.

Por último, *PIVOT* debe entenderse como un estudio de prueba de concepto que establece la seguridad del fármaco, pero que deja pendiente la validación formal de la eficacia clínica como objetivo primario. El siguiente paso lógico es un ensayo fase III, multicéntrico y de mayor tamaño, que incorpore *endpoints* clínicos robustos (CVO, hospitalizaciones, progresión de daño orgánico) y que idealmente integre biomarcadores relacionados con viscosidad y adhesión celular. Este enfoque permitiría avanzar hacia una estrategia más personalizada, definiendo no solo qué pacientes tratar, sino también cuál es el objetivo terapéutico óptimo en cada caso.

### 3. RIESGO TROMBÓTICO Y ANTICOAGULACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES

La enfermedad de células falciformes debe considerarse, en la práctica, una trombofilia clínica compleja. Más allá de su componente hemolítico, se trata de un estado de hipercoagulabilidad crónica con implicaciones clínicas relevantes. La exposición de fosfatidilserina en la superficie del eritrocito –favorecida por el estrés oxidativo y los episodios de polimerización– proporciona una plataforma para la activación de la coagulación, facilitando la generación de trombina y contribuyendo a un entorno procoagulante sostenido.

#### 3.1. Fisiopatología de la hipercoagulabilidad: el eje reología-endotelio

La activación de la coagulación en la ECF es un fenómeno multifactorial en el que confluyen alteraciones del eritrocito, del endotelio y del sistema inflamatorio. Un elemento central es la pérdida de asimetría de la membrana eritrocitaria, favorecida por estrés oxidativo y episodios de polimerización, que conduce a exposición de fosfatidilserina en la superficie celular. Este fosfolípido actúa como plataforma procoagulante que facilita el ensamblaje de los complejos tenasa y protrombinasa, con el consiguiente aumento de la generación de trombina.

A esto se suma el efecto de la hemólisis, más marcado en HbSS pero también presente en HbSC, que contribuye a la liberación de hemoglobina libre y arginasa, reduciendo la biodisponibilidad de óxido nítrico y favoreciendo un estado de disfunción endotelial. Este entorno promueve la adhesión de leucocitos y plaquetas, y perpetúa un estado inflamatorio crónico. En paralelo, se ha descrito la activación del inflamasoma NLRP3 en monocitos, un hallazgo que refuerza la idea de que la ECF es, en esencia, una enfermedad tromboinflamatoria. De hecho, este tipo de activación se ha observado incluso en portadores de rasgo falciforme, lo que podría contribuir a explicar el aumento, aunque moderado, del riesgo de TEV descrito en este grupo.

### 3.2. Tratamiento del evento agudo y prevención secundaria

El manejo del tromboembolismo venoso (TEV) en la ECF requiere una valoración cuidadosa del riesgo de recurrencia, que en estos pacientes es claramente superior al de la población general, con tasas que pueden alcanzar el 24-30% a los 5 años.

En la fase aguda, el tratamiento no difiere sustancialmente del estándar habitual, siendo las heparinas de bajo peso molecular la opción más utilizada. Un escenario particular es el STA, donde el estudio *TASC* ha aportado evidencia a favor del uso de anticoagulación a dosis terapéuticas durante periodos cortos (en torno a 7 días), con una resolución más rápida del cuadro, probablemente al actuar sobre microtrombosis pulmonares *in situ*.

En cuanto a la duración del tratamiento, tras un primer episodio de TEV se recomienda al menos 3-6 meses de anticoagulación. No obstante, en la ECF este planteamiento suele quedarse corto en muchos casos. La presencia de factores persistentes –como nefropatía, accesos venosos centrales o la propia biología de la enfermedad– hace que deba plantearse con frecuencia una anticoagulación extendida o incluso indefinida, especialmente en pacientes con fenotipo más grave o eventos no claramente provocados.

### 3.3. El papel de los anticoagulantes orales de acción directa: evidencia y metaanálisis

La llegada de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) ha cambiado de forma importante el manejo a largo plazo. La evidencia disponible, basada en estudios observacionales y metaanálisis recientes (y recogida en documentos como las guías de la British Society for Haematology –BSH– de 2024), sugiere que fármacos como apixabán o rivaroxabán ofrecen una eficacia comparable a los antagonistas de la vitamina K, con un perfil de seguridad más favorable en términos de sangrado y, sobre todo, con la ventaja de no requerir monitorización.

En la práctica, en pacientes adultos con ECF, los ACOD son una opción muy razonable, siempre que la función renal lo permita. Esto no es un detalle menor, ya que su evolución renal puede ser compleja: desde fases iniciales de hiperfiltración hasta el desarrollo progresivo de nefropatía, lo que obliga a ajustar la dosis y a un seguimiento estrecho del filtrado glomerular.

Además, su papel se está explorando en otros escenarios, como la trombopprofilaxis en pacientes con catéteres venosos centrales de larga duración, donde el riesgo trombótico es especialmente elevado.

### 3.4. Hidroxiurea como modulador de la viscosidad y el riesgo trombótico

En la HbSC, la HU no solo reduce las CVO, como sugieren estudios recientes como *PIVOT*, sino que también tiene un efecto relevante sobre la reología eritrocitaria. El aumento del VCM y la dilución funcional de la HbS se asocian a un alargamiento del *delay time* y a una menor formación de eritrocitos densos, lo que mejora la deformabilidad celular. A esto se añade una posible reducción de micropartículas procoagulantes. En conjunto, estos cambios generan un entorno microvascular más favorable y sugieren que parte del beneficio clínico de la HU en HbSC podría explicarse por un efecto indirecto sobre el riesgo trombótico.

### 3.5. Rasgo falciforme y trombosis: más allá de la benignidad

La consideración del rasgo falciforme (HbAS) como una entidad completamente benigna está siendo cada vez más cuestionada. Estudios epidemiológicos recientes sugieren que los portadores presentan un aumento moderado del riesgo de TEV, con *hazard ratios* en torno a 1,5-2,0 y una asociación particularmente consistente con el embolismo pulmonar. Aunque el mecanismo no está del todo definido, se ha propuesto que episodios de falciformación subclínica –especialmente en territorios como la médula renal o en situaciones de hipoxia, deshidratación o ejercicio intenso– podrían inducir activación endotelial y favorecer un estado protrombótico. En la práctica, esto no implica un cambio en las estrategias de profilaxis, pero sí invita a considerar el rasgo como un factor modificador del riesgo en contextos clínicos concretos.

## Referencias

- **Dei-Adomakoh YA, Segbefia CI, Latham TS, Lane AC, Dzefi-Tetty K, Amissah-Arthur K, et al.** Hydroxyurea for Children and Adults with Hemoglobin SC Disease. *NEJM Evid.* 2025;4(2):EVIDoa2400402. PMID: 39647172.
- **Ferrone FA.** The delay time in sickle cell disease after 40 years: A paradigm assessed. *Am J Hematol.* 2015;90(5):438-45. PMID: 25645011.
- **Lin KH, Granka JM, Shastri AJ, Bonham VL, Naik RP.** Ancestry-independent risk of venous thromboembolism in individuals with sickle cell trait vs factor V Leiden. *Blood Adv.* 2024;8(21):5710-8. PMID: 39255335.
- **Nagel RL, Fabry ME, Steinberg MH.** The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev.* 2003;17(3):167-78. PMID: 12818227.
- **Shet AS, Lizarralde-Iragorri MA, Naik RP.** The molecular basis for the prothrombotic state in sickle cell disease. *Haematologica.* 2020;105(10):2368-79. PMID: 33054077.

# Tratamiento con fines curativos. Trasplante de intensidad reducida y terapia génica. Elección de pacientes

**David Beneitez Pastor**

Unidad de Eritropatología, Servicio de Hematología Clínica. Hemo-XUEC, CSUR  
Eritropatología Hereditaria y ERN-EuroBloodNet. Hospital Universitari Vall d'Hebron

## INTRODUCCIÓN

La drepanocitosis es una enfermedad grave hereditaria debida a mutaciones en el gen de la beta globina que da lugar a la formación de Hb S y que cursa en forma de hemólisis y eventos agudos, en especial las crisis vasooclusivas (CVO), así como de daño orgánico crónico. Cuando el genotipo es SS hablamos de anemia de células falciformes (ACF) y para el resto de los genotipos posibles con afectación clínica variable, hablamos de enfermedad de células falciformes (ECF). Actualmente, su manejo aborda desde la prevención y el asesoramiento genético a medidas de prevención de complicaciones como educación sanitaria, vacunaciones... y manejo clínico multidisciplinario. Dentro de las opciones terapéuticas no curativas, aunque sigue habiendo numerosos ensayos clínicos activos, en estos momentos seguimos solo disponiendo de hidroxiurea en Europa. Ni crizanlizumab ni L-glutamina están aprobados en Europa y voxelotor fue retirado por la propia compañía a nivel mundial. El papel del banco de sangre en el manejo de estas patologías, así como una transición adecuada entre centros pediátricos y de adultos, también son pieza clave para mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Sin embargo, también existen opciones curativas en la enfermedad, actualmente en auge debido a la irrupción de la terapia génica (TG), impulsando el desarrollo y mejora de las diferentes opciones de tratamiento curativo<sup>(1,2)</sup>. En 1984 se realizó el primer trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (alo-TPH) y desde 1996 se estableció como opción curativa. En 2014 aparecen los primeros resultados en TPH no mieloablativo y en 2017 se habían reportado > 1.000 pacientes tratados con alo-TPH. Respecto a la TG, en 2016 se desarrolla la TG mediante vector lentiviral y en 2007 se inicia el estudio del papel de *BCL11A* en la producción de Hb F. En 2015 se trata el primer paciente mediante TG con vector. En 2018 se inicia la movilización mediante el uso de plerixafor en estos pacientes.

Junto al desarrollo de estas opciones curativas, se deben establecer los criterios para su uso, como la disponibilidad de donantes, la edad y la gravedad de la enfermedad, entre otros, y, actualmente, factores como la toxicidad o el alto coste de algunos de estos procedimientos son un reto.

## TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Es la opción curativa más establecida, con años de experiencia y en continuo proceso de mejoras tanto para reducir la toxicidad como para conseguir el objetivo final de curación.

El TPH de donante hermano compatible ofrece excelentes resultados en la infancia (especialmente < 16 años) con una supervivencia global superior al 98%. Sin embargo, las opciones de disponer de este tipo de donante son reducidas, se estiman en torno a un 16-20%.

El TPH haploidéptico es uno de los grandes avances, ya que aumenta considerablemente la opción de tener un donante y utiliza regímenes no mieloablativos que permiten incluir adultos con comorbilidades con buenos resultados<sup>(3,6)</sup>.

## TERAPIA GENÉTICA

Actualmente, en Europa solo disponemos de una opción aprobada, que además es la primera TG aprobada que utiliza la tecnología de Crispr-Cas9. Existe otra TG aprobada en otros países que utiliza como corrección genética un vector lentiviral. Ambas TG están aprobadas para > 12 años y los ensayos clínicos se centraban en pacientes entre 12 y 35 años.

En 2023 se aprobó en la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y posteriormente por la European Medicines Agency (EMA), la TG exagamglogene autotemcel (Casgevy®), que utiliza la tecnología de Crispr-Cas9 para reactivar la producción de Hb F con unos resultados excelentes con > 97% de los pacientes quedando libres de CVO.

Su mecanismo de acción se basa en inhibir a BCL11A que reprime la producción de Hb F de manera fisiológica al nacer; de esta manera, se reduce la falciformación al aumentar la cantidad de Hb F en los hematíes. Un reto en esta terapia es el momento de la aféresis, que precisa de un número de CD34+ importante y eso implica un número elevado de sesiones de aféresis<sup>(4,5)</sup>.

La otra terapia que no consiguió precio-reembolso en Europa y se desautorizó es lovetibeglogene autotemcel (Lyfgenia®) que mediante vector lentiviral introduce un gen de beta globina corregido con una respuesta del 100% de los pacientes en relación con las CVO.

## TOMA DE DECISIONES

La elección entre las diferentes terapias curativas vendrá dada por:

- 1.** Disponibilidad de donante. En caso de donante hermano compatible, será el procedimiento de elección, con mucha experiencia previa y coste menor comparado con la TG.
- 2.** Edad y función orgánica. En caso de comorbilidades importantes, se debe optar por regímenes no mieloablativos, siendo en esos casos el TPH haploidéptico una opción que considerar. Hay que recordar que la TG utiliza regímenes mieloablativos.
- 3.** Seguridad y riesgos. El proceso de TPH conlleva riesgos de enfermedad del injerto contra huésped, sin embargo, en la TG no, al ser autóloga. Pero los datos a largo plazo son limi-

tados en el caso de la TG y con un caso reportado de leucemia mieloide aguda, asociado al uso de busulfán. Requieren de un seguimiento a largo plazo.

4. Coste y acceso al tratamiento. La TG tiene unos costes elevados comparados con los procedimientos de TPH, cerca de 5 veces más, por lo que el acceso al tratamiento es uno de los grandes retos actualmente.

## FUTURO

Por un lado, se centra en reducir toxicidades del procedimiento de TPH y, por otro, en mejorar la equidad en el acceso a las nuevas terapias innovadoras.

Actualmente, existen muchas líneas de desarrollo en TPH, pero sobre todo en el campo de la TG. En el ámbito de la TG, además de múltiples estudios y ensayos en desarrollo, las mejoras del procedimiento, tanto para reducir costes (uso de procedimientos comunes a varias TG) como para reducir los efectos relacionados con el régimen mieloablativo (uso de terapias *in vivo*) puede suponer una mejora en la equidad y el acceso a estas opciones terapéuticas. En particular, la edición génica con técnicas de edición *in vivo* podría ser un hito en el tratamiento de la enfermedad.

## ALGORITMO DE DECISIÓN PRÁCTICO

- A)** Si existe hermano compatible → alo-TPH, en especial en niños y < 16 años.
- B)** Si no hay hermano compatible, pero sí donante haploidéntico:
  - En caso de presentar complicaciones orgánicas graves, se prioriza TPH haploidéntico no mieloablativo.
  - En caso de no presentar complicaciones orgánicas graves, discutir ambas opciones (TG vs. haploidéntico) (evaluar coste, riesgo de EICH, tiempos).
- C)** Si no hay donante adecuado → valorar TG.

## CONCLUSIONES

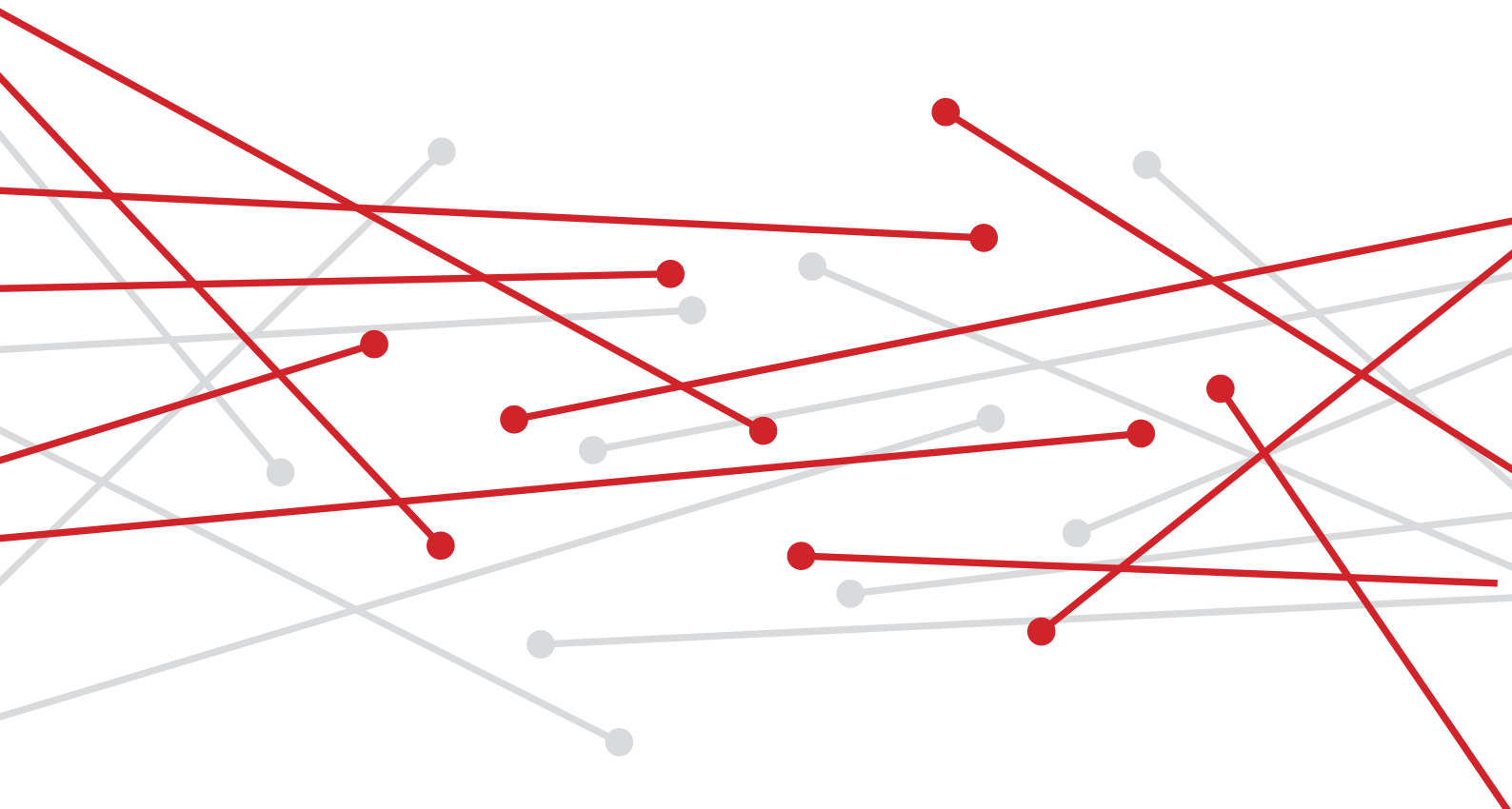
- La drepanocitosis tiene opciones curativas que valorar.
- El TPH alogénico de donante emparentado ha dejado de ser la única opción curativa en los pacientes con drepanocitosis.
- Por el tiempo de experiencia con él, sigue siendo el procedimiento que considerar, en caso de tener un donante óptimo y valorando otros factores.
- La irrupción de la TG ha impulsado la mejora de otros procedimientos no tan utilizados en la enfermedad, como el TPH haploidéntico, de intensidad reducida, pudiendo ser aplicado en pacientes adultos con algunas comorbilidades.

- La TG, con Casgevy® como única terapia aprobada en Europa en estos momentos, presenta ventajas respecto al procedimiento de TPH, pero también inconvenientes, debiendo valorar individualmente cada caso.
- Respecto a la TG, quedan temas pendientes de resolver, pero se ha empezado a usar en algunos países de Europa, por lo que tarde o temprano será una realidad en nuestro país.
- Se deberán establecer las estrategias para seleccionar y probablemente priorizar pacientes.
- Existen numerosos estudios y ensayos clínicos actuales centrados en el desarrollo de la TG y en cómo realizarla.

## Bibliografía

- **Colombatti R, Jastaniah W, Makani J, Andemariam B.** Sickle Cell Disease. Lancet 2026;407:1095-111. PMID: 41831848.
- **Dhedin N, Bruno B, Paillard C, Gounfle E, Buchbinder N, Chardin MO, et al.** HLA-haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Sickle Cell Disease: Results From the Phase II DREP-HAPLO Trial. Haematologica. 2025. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2025.300013>.
- **Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, Bhatia M, Mapara M, Molinari L, et al.; CLIMB SCD-121 Study Group.** Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2024;390(18):1649-62. PMID: 38661449.
- **Kassim AA, de la Fuente J, Nur E, Wilkerson KL, Alahmari AD, Seber A, et al.** An international learning collaborative phase 2 trial for haploidentical bone marrow transplant in sickle cell disease. Blood. 2024;143(25):2654-65. PMID: 38493482.
- **Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T.** Sickle Cell Disease: A Review. JAMA. 2022;328(1):57-68. PMID: 35788790.
- **Leonard A, Kanter J.** Clinical Data Comparison for FDA-approved Gene Therapies in Sickle Cell Disease. Exp Biol Med 2025;250:10806. PMID: 41439171.

# ENZIMOPATÍAS





# Diagnóstico molecular del déficit de piruvato cinasa. Sorpresas diagnósticas

Marta Moreno Carracedo

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

## 1. INTRODUCCIÓN

El déficit de piruvato cinasa (DPK) es una enzimopatía congénita de los hematíes definida como una anemia hemolítica crónica regenerativa no esferocítica. Se trata de una enfermedad ultrarrara sin una prevalencia estimada clara. Es una patología altamente heterogénea cuyas complicaciones varían entre sobrecarga férrica, crisis aplásicas, cálculos biliares, esplenomegalia, grado de anemia variable o hemólisis crónica sin anemia. A nivel genético se trata de una enfermedad autosómica recesiva, causada por variantes patogénicas en el gen *PKLR* en homocigosis o en heterocigosis compuesta, presentado una variante patogénica diferente en cada alelo<sup>(1)</sup>. La deficiencia de esta enzima de la ruta de la glicólisis a niveles de actividad entre el 5 y el 40% provoca una menor producción de ATP, no permitiendo mantener la integridad celular y produciendo la hemólisis característica<sup>(2)</sup>.

La sospecha de DPK se suele realizar por parámetros analíticos como parámetros de hemólisis y anemia. Usualmente se sospecha en pacientes con hemólisis en los que se haya descartado un proceso autoinmune, hemoglobinopatías y membranopatías<sup>(3)</sup>. Sin embargo, esto no es siempre fácilmente descartable, por la no disponibilidad de realizar estudios funcionales de membrana en los centros de estudio. En el frotis no se observan hallazgos significativos, salvo en el caso de aquellos pacientes en los que se haya realizado una esplenectomía, en los que se pueden observar equinocitos y policromasia<sup>(1)</sup>.

Esto sumado a los síntomas poco específicos y solapantes con otras anemias congénitas, dificultan realizar una sospecha clínica del déficit. Ante esta problemática, se desarrolló una prueba funcional de laboratorio fácilmente realizable para determinar la actividad de la enzima; sin embargo, no es considerada una buena herramienta diagnóstica hoy, con una alta tasa de falsos positivos, no permitiendo descartar ni confirmar la enfermedad<sup>(3)</sup>.

## 2. ESTUDIO GENÉTICO EN DPK

Por estos motivos, para obtener un diagnóstico definitivo del déficit es necesario realizar un estudio molecular. Este estudio se deberá realizar en pacientes con sospecha de DPK, para confirmarlo o descartarlo. De igual modo, con el objetivo de que no se queden pacientes sin diagnosticar correctamente debido al solapamiento clínico con otras anemias congénitas, es necesario realizar este estudio en todo paciente con sospecha de anemia congénita crónica regenerativa. Esto es así dado que se han encontrado cambios diagnósticos al estudiar co-

hortes de estos pacientes, desde sospechas de DPK iniciales a otras patologías y viceversa. Estos cambios son especialmente relevantes, dado que pueden conllevar cambios de tratamiento y/o seguimiento.

Para poder realizar el diagnóstico molecular, es esencial realizar una correcta sospecha inicial de la patología, dado que esto determinará las variantes que puedan ser informadas. En el caso de una sospecha inicial de DPK, se informarán las variantes patogénicas, probablemente patogénicas y de significado incierto en *PKLR*, clasificación realizada según los criterios de la American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Sin embargo, en el caso de una sospecha distinta a DPK, únicamente se informarían los dos primeros tipos de variantes. De este modo, una sospecha inicial errónea puede provocar que no se informe una segunda variante de significado incierto que habría supuesto un diagnóstico de DPK.

Las variantes *missense* o de cambio de aminoácido son el tipo de variante más prevalente en esta patología; sin embargo, se han encontrado variantes causales del tipo *frameshift* o de cambio de pauta de lectura, variantes de codón de parada prematuro, deleciones e inserciones. Además, se han detectado variantes de *splicing* y localizadas en el promotor<sup>(2)</sup>, por lo que es necesaria una cobertura completa del gen y del promotor para poder realizar un correcto estudio.

Estos estudios pueden ser realizados mediante NGS utilizando un panel de genes, un exoma clínico o completo, que van a permitir encontrar las variantes puntuales y pequeñas inserciones y deleciones. Sin embargo, por la naturaleza de las técnicas, las deleciones e inserciones grandes no van a poder ser detectadas con facilidad. Por este motivo, los estudios pueden tener que ser completados utilizando visualizadores genómicos como IGV o estudios como MLPA, que permitan detectar específicamente cambios en el número de copias del gen<sup>(3)</sup>.

### 3. SORPRESAS DIAGNÓSTICAS

En nuestra experiencia de 9 años en el diagnóstico de anemias congénitas mediante NGS desde el Hospital Clínico San Carlos, es frecuente encontrar sorpresas diagnósticas en los pacientes desde DPK a otros tipos de anemia congénita y viceversa.

En los 591 estudios realizados, 37 pacientes fueron finalmente diagnosticados de DPK. De ellos, 11 pacientes tenían un diagnóstico inicial distinto al déficit (5 esferocitosis, 5 pacientes sin filiar y 1 ADC), suponiendo un cambio de diagnóstico en un 29,73% de estos pacientes. Esto es un cambio notable, que pone el foco en la dificultad de poner una sospecha correcta sin pruebas que ayuden a confirmarlas. Esto es especialmente llamativo en el caso de las 5 sospechas de esferocitosis, en las que se podían observar esferocitos en el frotis de sangre periférica, a pesar de ser considerado esto como un motivo de exclusión de la sospecha de DPK.

En un estudio realizado en nuestro centro con 165 pacientes, se observó que de 20 pacientes con sospecha de DPK, 1 resultó tener un diagnóstico final de xerocitosis. En otro estudio de nuestro centro con 171 pacientes, de 13 pacientes con sospecha de DPK, 1 resultó en el diagnóstico de anemia sideroblástica. Ambos cambios implican un cambio de manejo y tratamiento para los pacientes, que de no haber sido estudiados por NGS, no habría sucedido.

## 4. IMPORTANCIA DE LOS TRATAMIENTOS

Los tratamientos aplicables a esta patología suelen ser de apoyo al paciente, incluyendo transfusiones sanguíneas, esplenectomías, quelantes de hierro en el caso de sobrecarga o el uso de activadores de la PK como mitapivat, en los casos más graves. Estos pacientes también podrían beneficiarse de un trasplante de médula ósea en el caso de encontrar un donante compatible<sup>(2)</sup>.

Aunque algunos de estos tratamientos solapan con otras formas de anemia congénita, algunos de ellos como la esplenectomía, está contraindicado para las xerocitosis, dado que aumenta el riesgo de trombosis significativamente, poniendo en peligro la salud del paciente<sup>(4)</sup>. Esto es crucial dado que, como se ha observado en estudios como los realizados en nuestro centro, algunos pacientes con sospecha de DPK son finalmente diagnosticados de xerocitosis. En estos, de no haber sido correctamente diagnosticados mediante estudio genético, se podría haber realizado una esplenectomía, provocando un deterioro de la salud del paciente.

En el caso del cambio de sospecha de DPK a diagnóstico de anemia sideroblástica detectado, el cambio de tratamiento no está contraindicado; sin embargo, sería insuficiente para el paciente. Esto es así dado que dependiendo del gen implicado en el desarrollo de la anemia sideroblástica, se requieren diferentes tratamientos, como la administración de piridoxina<sup>(5)</sup>. Estos tratamientos no son utilizados en el DPK; por tanto, estos pacientes estarían infratratados para su patología de no ser realizado un estudio genético.

Igualmente, dado que existe un tratamiento específico para los pacientes de DPK como mitapivat, se vuelve especialmente relevante poder diagnosticar correctamente a los pacientes que padezcan el déficit. Esto es así dado que, aplicado en pacientes que no tengan DPK, este fármaco no tendrá ningún efecto, al actuar específicamente activando la enzima *PKLR*. Por otro lado, en los pacientes afectados de DPK, puede suponer un aumento en sus niveles de hemoglobina basal, mejorando su calidad de vida y/o su necesidad transfusional, pudiendo dejar de ser dependientes de transfusiones.

## 5. CONCLUSIONES

- El DPK es una patología poco común con características clínicas solapantes con las diferentes anemias congénitas, lo que provoca que su sospecha y diagnóstico sea una tarea compleja. Estos pacientes se ven beneficiados por un diagnóstico molecular que confirme o descarte la sospecha inicial, dado que se han descrito cambios diagnósticos a diferentes patologías. Asimismo, es relevante estudiar a los pacientes con sospecha de anemia congénita, dado que algunos pueden resultar en DPK.
- Esto es especialmente relevante dado que existen tratamientos específicos para el DPK, como mitapivat, así como para otras anemias congénitas como la anemia sideroblástica. Igualmente, existen tratamientos contraindicados como la esplenectomía en la xerocitosis.
- Por estos motivos, es necesario para el bienestar y la mejora de los pacientes, alcanzar un diagnóstico definitivo acertado que favorezca que se apliquen tratamientos acordes a su patología, en vez de tratamientos innecesarios y/o dañinos.

## Referencias

1. **Salek S, Boscoe AN, Piantedosi S, Egan S, Evans CJ, Wells T, et al.** Development of the pyruvate kinase deficiency diary and pyruvate kinase deficiency impact assessment: Disease specific assessments. *Eur J Haematol.* 2020;104(5):427-34. PMID: 31880847.
2. **Steiner LA, Gallagher PG.** Erythrocyte Disorders in the Perinatal Period in Adverse Pregnancy Outcome and the Fetus/Neonate. *Semin Perinatol.* 2007;31(4):254-61. PMID: 17825683.
3. **Laas C, Lambert C, Senior McKenzie T, Sheldon E, Davidson P, Rees D, Clark B.** Improving the laboratory diagnosis of pyruvate kinase deficiency. *Br J Haematol.* 2021;193(5):994-1000. PMID: 33937978.
4. **Picard V, Guitton C, Thuret I, Rose C, Bendelac L, Ghazal K, et al.** Clinical and biological features in PIEZO1-hereditary xerocytosis and Gardos channelopathy: a retrospective series of 126 patients. *Haematologica.* 2019;104(8):1554-64. PMID: 30655378.
5. **Long Z, Li H, Du Y, Han B.** Congenital sideroblastic anemia: Advances in gene mutations and pathophysiology. *Gene.* 2018;668:182-9. PMID: 29787825.

# Tratamiento de las deficiencias de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y piruvato cinasa. Guías internacionales de manejo de piruvato cinasa

Montserrat López Rubio

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

## 1. INTRODUCCIÓN

El déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y el déficit de piruvato cinasa (PK) son dos de las causas más relevantes de anemia hemolítica congénita no esferocítica, ambas debidas a alteraciones enzimáticas del eritrocito que afectan su capacidad de mantener la integridad frente al estrés.

El déficit de G6PD es la enzimopatía eritrocitaria más frecuente a nivel mundial. La G6PD participa en la vía de las pentosas fosfato generando NADPH que protege al eritrocito del daño oxidativo, provocando su déficit una acumulación de radicales libres que dan lugar a hemólisis por estrés oxidativo, tanto aguda como crónica. Se hereda ligado al cromosoma X.

El déficit de PK es la segunda enzimopatía eritrocitaria más frecuente. La PK participa en la glucólisis generando ATP. Su déficit provoca una alteración de la membrana eritrocitaria, dando lugar a hemólisis crónica. Se hereda de manera autosómica recesiva.

En los pacientes con déficit de G6PD el manejo consiste en evitar los desencadenantes y el tratamiento de soporte con transfusión de hematíes si es necesario. Se puede consultar información de la enfermedad y los fármacos que pueden inducir hemólisis en los siguientes enlaces: <https://eritropatologia.com/images/HOJA-INFORMATIVA-EN-EL-D%C3%89FICIT-DE-G6PD-v02.pdf> y [www.vigifavisme.com](http://www.vigifavisme.com) (Francia); [www.stofwisselingsziekten.nl](http://www.stofwisselingsziekten.nl) (Países Bajos); [www.g6pd.org/it](http://www.g6pd.org/it) (Italia); y <http://www.g6pddeficiency.org> (internacional).

El tratamiento del déficit de PK ha evolucionado de forma muy significativa en los últimos años, pasando de un enfoque puramente de soporte a un modelo estratificado y modificador de la enfermedad, donde destacan los activadores de PK, el papel más selectivo del trasplante hematopoyético y el desarrollo de la terapia génica.

En esta revisión se presentan las directrices internacionales basadas en evidencia para el diagnóstico y el manejo de la deficiencia de PK<sup>(1)</sup>, con referencia al documento de consenso español para el diagnóstico y el tratamiento del déficit de PK<sup>(2)</sup>.

## 2. GUÍA INTERNACIONAL PARA EL DIAGNÓSTICO Y LA GENÉTICA DE PIRUVATO CINASA

### 2.1. Metodología

- Metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) y se ajustaron al marco AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II).
- Se definieron 5 áreas temáticas clave a partir de las aportaciones de expertos en deficiencia de PK y de la comunidad de pacientes con esta afección.
- Para maximizar la calidad, el proceso fue sistemático y basado en la evidencia, incorporando la opinión de expertos si la evidencia era insuficiente, mediante un procedimiento de consenso transparente y estructurado.
- El panel de expertos del Grupo de Trabajo de Directrices (GT) incluyó a 29 expertos clínicos y genéticos en deficiencia de PK de 10 países, incluyendo diversas especialidades y subespecialidades médicas, un metodólogo de directrices, especialistas de laboratorio, trabajadores de la salud, representantes de defensa de los pacientes, cuidadores de niños con deficiencia de PK y adultos con deficiencia de PK y representantes de pacientes.
- 31 recomendaciones en 5 áreas clave.

### 2.2. Recomendaciones para realizar el diagnóstico enzimático y genético de la deficiencia de piruvato cinasa

- Se recomienda realizar pruebas en todos los pacientes con anemia hemolítica no inmune tras descartar otras causas (hemoglobinopatías y membranopatías).
- La evaluación inicial puede ser mediante análisis molecular del gen *PKLR* o medición de la actividad enzimática, con rendimiento similar.
- Confirmar el diagnóstico con análisis genético tras detectar baja actividad enzimática.
- Confirmar con medición de la actividad enzimática en pacientes sin mutaciones conocidas en *PKLR*.
- No se recomienda usar la actividad enzimática para predecir la gravedad o curso de la enfermedad.

### 2.3. Seguimiento y manejo de complicaciones crónicas

Se establecen estrategias para detectar y tratar complicaciones como sobrecarga de hierro, alteraciones óseas y problemas cardiopulmonares.

- Se recomienda realizar seguimiento de sobrecarga de hierro con ferritina sérica desde los 3 años o tras 12 transfusiones.
- Medir la concentración de hierro hepático (LIC) mediante resonancia magnética (RM) en casos con ferritina > 500 ng/mL.
- Evaluar hierro cardiaco por RM en pacientes con LIC > 7 mg/g para prevenir sobrecarga cardiaca.
- Iniciar quelación en mayores de 2 años con LIC > 5 mg/g, independientemente de transfusiones.
- La quelación también se recomienda en pacientes con  $\geq 12$  transfusiones o ferritina > 1.000 ng/mL.
- Se sugiere realizar ecocardiografía en mayores de 18 años para detectar hipertensión pulmonar.
- Se recomienda medición anual de vitamina D desde el primer año para prevenir pérdida ósea.
- Evaluar densidad ósea mediante DEXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*) en mayores de 18 años para detectar osteopenia y osteoporosis.
- Monitorizar sistema endocrino en pacientes con sobrecarga de hierro para detectar complicaciones hormonales.
- Monitorizar la función renal.

### 2.4. Manejo estándar de la anemia

Se establecen indicaciones para transfusiones y consideraciones sobre esplenectomía en PK.

- Discutir riesgos y beneficios de esplenectomía en mayores de 5 años con anemia sintomática.
- Iniciar transfusiones en menores de 5 años con anemia sintomática o que afecte crecimiento.
- Administrar transfusiones en mayores de 5 años y adultos con anemia sintomática, tras fallar tratamiento con esplenectomía o si no es candidato.
- Las transfusiones deben basarse en síntomas y complicaciones, no en un umbral universal de hemoglobina.
- Considerar la realización de colecistectomía si se planifica esplenectomía.
- Ofrecer apoyo psicológico a pacientes y familias.

## 2.5. Terapias dirigidas y tratamientos avanzados en piruvato cinasa

El uso de mitapivat, activador de PK, ha revolucionado el tratamiento, con ensayos clínicos que muestran mejoras en hemoglobina y calidad de vida.

- Se recomienda iniciar mitapivat en adultos anémicos, sin transfusiones y sin 2 mutaciones *no-missense*, para mejorar hemoglobina y calidad de vida.
- Se considera pacientes no respondedores tras 3 meses de tratamiento en dosis óptimas.
- En pacientes dependientes de transfusión, mitapivat puede reducir la necesidad de transfusiones en más del 33%, con un 22% alcanzando independencia transfusional.
- En pacientes que no responden, independientemente de si son o no dependientes de transfusión, se recomienda discontinuar mitapivat y considerar otras opciones como la esplenectomía y ensayos clínicos.
- Suspender mitapivat si < 33% de reducción en transfusiones, excepto si marcadas mejoras en parámetros como estado de hierro, síntomas y calidad de vida, incluso sin alcanzar metas numéricas.
- Se recomienda que pacientes en transfusión regular prueben mitapivat antes de considerar esplenectomía.
- Las medidas de calidad de vida específicas pueden ser clave en evaluar el éxito del tratamiento en ensayos clínicos, especialmente si no hay mejoras numéricas.

## 2.6. Atención a poblaciones especiales

Se establecen recomendaciones específicas para niños, mujeres embarazadas y pacientes en diferentes etapas de la vida.

- La monitorización en niños debe ser cada 3 meses en menores de 5 años y cada 6-12 meses en mayores de 5 años sin transfusiones regulares, tanto por pediatras como por hematólogos.
- Adultos deben ser monitorizados al menos anualmente por un hematólogo.
- Mujeres embarazadas o en planificación deben ser referidas a un equipo multidisciplinario para reducir riesgos maternos y fetales.
- La anemia durante el embarazo aumenta riesgos de parto prematuro, bajo peso y complicaciones placentarias.
- Se recomienda mantener niveles de hemoglobina > 10 g/dL durante el embarazo para reducir complicaciones.
- La guía enfatiza la importancia de la comunicación y el apoyo psicológico en estos grupos.

### 3. CONCLUSIONES

- La deficiencia de PK es una enfermedad rara, pero con impacto significativo en la calidad de vida y la mortalidad.
- Las guías internacionales ofrecen recomendaciones basadas en la evidencia para mejorar el diagnóstico y el manejo.
- Se prioriza el uso de mitapivat, tanto en dependientes como no dependientes de transfusiones, a la esplenectomía.
- La implementación global de estas guías es crucial para garantizar un cuidado óptimo y equitativo.

### Referencias

1. **Al-Samkari H, Shehata N, Lang-Robertson K, Bianchi P, Glenthøj A, Sheth S, et al.** Diagnosis and management of pyruvate kinase deficiency: international expert guidelines. *Lancet Haematol.* 2024;11(3):e228-e239. PMID: 38330977.
2. **Morado M, Villegas AM, de la Iglesia S, Martínez-Nieto J, Del Orbe Barreto R, Beneitez D, Salido E; en representación del Grupo Español de Eritropatología.** Consensus document for the diagnosis and treatment of pyruvate kinase deficiency. *Med Clin (Barc).* 2021;157(5):253.e1-253.e8. PMID: 33431182.



## NOTAS

A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.

## Caso clínico: paciente con grupo McLeod

Paula Berigüete Mora

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

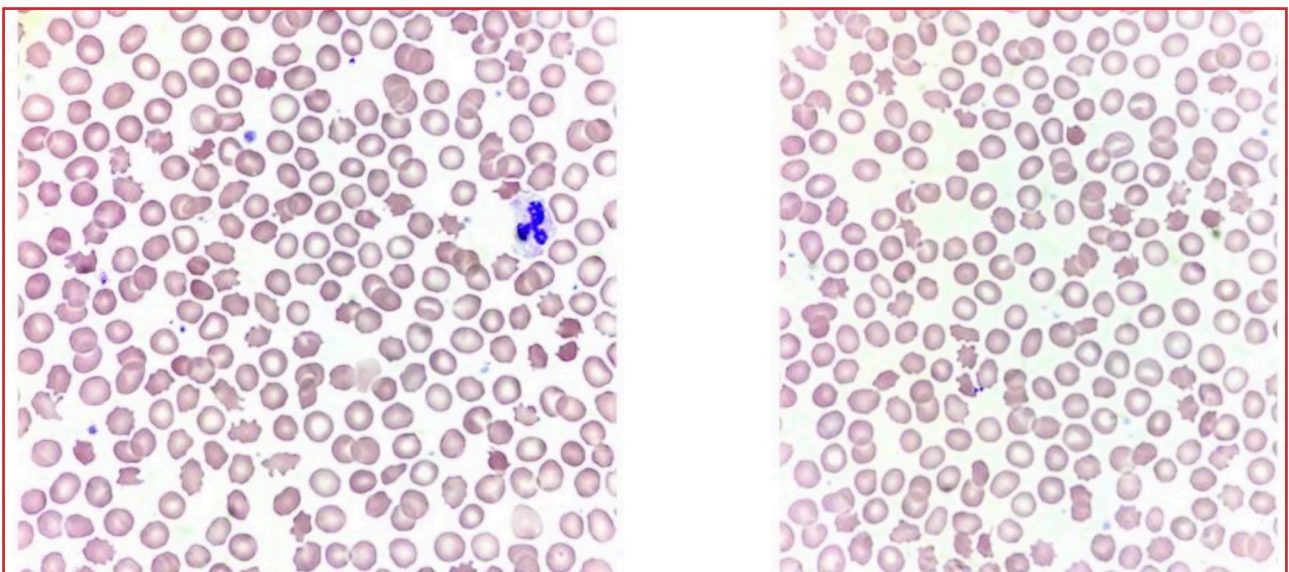
Se presenta el caso de un varón de 55 años en seguimiento por neurología de nuestro centro.

Quince años antes, en torno a los 40 años, comenzó con clínica basada en movimientos coreicos y tics, asociando además un síndrome ansioso-depresivo. Posteriormente, desarrolló además episodios de epilepsia focal idiopática. En el contexto del estudio etiológico, se han realizado múltiples pruebas complementarias, incluyendo una resonancia magnética cerebral sin hallazgos patológicos y estudios metabólicos, con determinación de cobre y ceruloplasmina dentro de la normalidad. El paciente ha recibido diversos tratamientos psicotrópicos, sin objetivarse mejoría clínica significativa. En controles recientes, se objetivan además reflejos osteotendinosos disminuidos y presencia de distonía.


En cuanto a los **antecedentes familiares**, destaca la existencia de un abuelo con clínica similar.

En una de las revisiones de las consultas de neurología se solicita analítica sanguínea de control. El hemograma no muestra alteraciones, con cifras dentro de la normalidad: hemoglobina 14,5 g/dL, hematocrito 43,8%, volumen corpuscular medio 90,1 fL, amplitud de distribución eritrocitaria 13,6%, reticulocitos 1,1% (absolutos 53.400), plaquetas  $202 \times 10^3/\mu\text{L}$  y leucocitos  $8,1 \times 10^3/\mu\text{L}$  con fórmula leucocitaria normal.

Sin embargo, en el frotis de sangre periférica se observa la presencia de acantocitos en número significativo, definidos como eritrocitos con alteraciones estructurales caracterizadas por espículas irregulares en su superficie (**Figura 1**).



**Figura 1.** Frotis de sangre periférica.



Este hallazgo, en el contexto clínico del paciente y tras realizar una extensa revisión bibliográfica, planteó la sospecha de una neuroacantocitosis de tipo McLeod, por lo que se decide ampliar el estudio con pruebas inmunohematológicas.

El estudio inmunohematológico inicial muestra **negatividad para los antígenos del sistema Kell**, incluyendo Kell, Cellano (k) y Kpa. Ante estos resultados, se remite muestra al Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid para la realización de fenotipo eritrocitario ampliado y genotipado.

El fenotipo extendido confirma la negatividad para los antígenos Kell, Cellano (k), Kpa y Kpb. Sin embargo, el genotipo eritrocitario evidencia negatividad para Kell y Kpa, con positividad para Cellano (k) y Kpb.

Ante esta discrepancia entre fenotipo y genotipo, con ausencia de expresión antigénica del sistema Kell en la superficie eritrocitaria ( $K^-$ ,  $k^-$ ,  $Kpa^-$ ,  $Kpb^-$ ), se considera un perfil compatible con **fenotipo McLeod**.

Con estos hallazgos, se procede a su registro en el sistema de transfusión del hospital, con el objetivo de garantizar la adecuada selección de unidades fenotipadas en caso de requerir soporte transfusional. Asimismo, el caso se discute con el Servicio de Neurología para establecer un manejo y un seguimiento multidisciplinarios.

En resumen, el paciente presenta criterios clínicos y hematológicos compatibles con el síndrome de McLeod, quedando pendiente la confirmación mediante estudio genético específico y secuenciación del gen *XK*.

## REVISIÓN DEL TEMA

El síndrome de McLeod es un trastorno multisistémico raro, progresivo y ligado al cromosoma X, causado por variantes patogénicas en el gen *XK* (Xp21.1). Se define hematológicamente por la ausencia del antígeno eritrocitario Kx y la consecuente expresión reducida de los antígenos del grupo sanguíneo Kell, lo que constituye el denominado “**fenotipo McLeod**”.

Esta alteración da lugar a una expresión débil de los antígenos Kell y a una morfología eritrocitaria característica con la presencia de acantocitos, reflejo de una inestabilidad de la membrana celular. La presencia de acantocitos en sangre periférica constituye un hallazgo relevante, aunque no específico, y se relaciona con alteraciones en la composición lipídica y proteica de la membrana eritrocitaria. Desde el punto de vista fisiopatológico, estos eritrocitos espiculados presentan una menor deformabilidad y mayor susceptibilidad a la hemólisis, por lo que puede producir cuadros de anemia hemolítica leve.

La relevancia del fenotipo McLeod radica principalmente en su implicación transfusional. Los pacientes pueden desarrollar aloanticuerpos frente a antígenos del sistema Kell, lo que dificulta la compatibilidad sanguínea y obliga a una cuidadosa selección de unidades compatibles, idealmente fenotipadas.

Desde el punto de vista **clínico**, el fenotipo McLeod puede presentarse de forma aislada en el contexto hematológico o formar parte del síndrome de McLeod; una entidad multisistémica

que asocia además manifestaciones neurológicas, musculares y cardíacas. El síndrome afecta predominantemente a varones, en relación con su herencia ligada al cromosoma X, y suele manifestarse a partir de la cuarta década de la vida. En hombres, la penetrancia es prácticamente completa, aunque existe una notable variabilidad fenotípica en cuanto a la gravedad y combinación de síntomas. A nivel del **sistema nervioso central**, suele presentarse como una enfermedad neurodegenerativa de los ganglios basales con movimientos coreicos, deterioro cognitivo, síntomas psiquiátricos y crisis epilépticas. A nivel **neuromuscular**, estos pacientes suelen presentar una axonopatía sensitivomotora subclínica, debilidad muscular y atrofia. Además, algunos de ellos también pueden presentar alteraciones **cardíacas** como miocardiopatía dilatada y arritmias.

El **diagnóstico** se basa en la combinación de hallazgos inmunohematológicos (ausencia de expresión de antígenos Kell), morfológicos (acantocitos en sangre periférica) y confirmación genética mediante el estudio del gen XK. En este contexto, las técnicas de secuenciación han permitido identificar nuevas variantes patogénicas y ampliar el espectro de la enfermedad, demostrando una considerable heterogeneidad clínica.

En cuanto al **manejo**, no existe un tratamiento curativo específico, por lo que se centra en el abordaje sintomático y en la prevención de complicaciones, especialmente en el contexto transfusional. El seguimiento **multidisciplinario** resulta fundamental en pacientes con afectación sistémica.

En conclusión, el fenotipo McLeod representa una entidad rara pero clínicamente relevante. Su reconocimiento precoz permite optimizar el manejo transfusional y facilitar un adecuado seguimiento clínico, destacando la necesidad de un enfoque integrado y multidisciplinario.

## Referencias

- **Braun AA, Jung HH.** Systematic review of phenotypes in McLeod syndrome and case report of a progressive supranuclear palsy in a female carrier. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):312. PMID: 39183347.
- **Danek A, Rubio JP, Rampoldi L, Ho M, Dobson-Stone C, Tison F, et al.** McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype. *Ann Neurol.* 2001;50(6):755-64. PMID: 11761473.
- **Jung HH, Danek A, Walker RH, Frey BM, Peikert K.** McLeod Neuroacanthocytosis Syndrome. 2004 [Updated 2021]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026.
- **Roulis E, Hyland C, Flower R, Gassner C, Jung HH, Frey BM.** Molecular Basis and Clinical Overview of McLeod Syndrome Compared With Other Neuroacanthocytosis Syndromes: A Review. *JAMA Neurol.* 2018;75(12):1554-62. PMID: 30128557.
- **Russo DC, Lee S, Reid ME, Redman CM.** Point mutations causing the McLeod phenotype. *Transfusion.* 2002;42(3):287-93. PMID: 11961232.



## NOTAS

A series of horizontal dotted lines for taking notes, consisting of 25 rows.

# Secuestro esplénico agudo con infartos esplénicos en un adulto con drepanocitosis HbSC

Claudia Biosca Gómez, Inés Hernández Rodríguez

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (Institut Català d'Oncologia Badalona). Badalona, Barcelona

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad HbSC es la segunda forma más frecuente de drepanocitosis y, aunque clásicamente se ha considerado un fenotipo más leve que HbSS, hoy se reconoce como una entidad con morbilidad significativa y patrones de daño orgánico propios<sup>(1)</sup>. Frente a HbSS, la HbSC suele asociarse a menor hemólisis, cifras basales de hemoglobina más elevadas y un papel más importante de la hiperviscosidad en su fisiopatología; además, la función esplénica puede preservarse durante más tiempo, lo que favorece la aparición de complicaciones esplénicas en edades tardías, incluyendo el secuestro esplénico agudo y otras complicaciones esplénicas isquémicas, como los infartos esplénicos<sup>(1-3)</sup>. En este contexto, el diagnóstico en el adulto puede retrasarse, especialmente si el cuadro cursa con fiebre, dolor abdominal intenso o hallazgos radiológicos iniciales inespecíficos.

Presentamos el caso de un adulto joven con HbSC y mala adherencia a hidroxiurea que desarrolló secuestro esplénico agudo con infartos esplénicos evolutivos, con el objetivo de revisar los elementos diagnósticos y las decisiones terapéuticas más relevantes para la práctica hematológica avanzada.

## CASO CLÍNICO

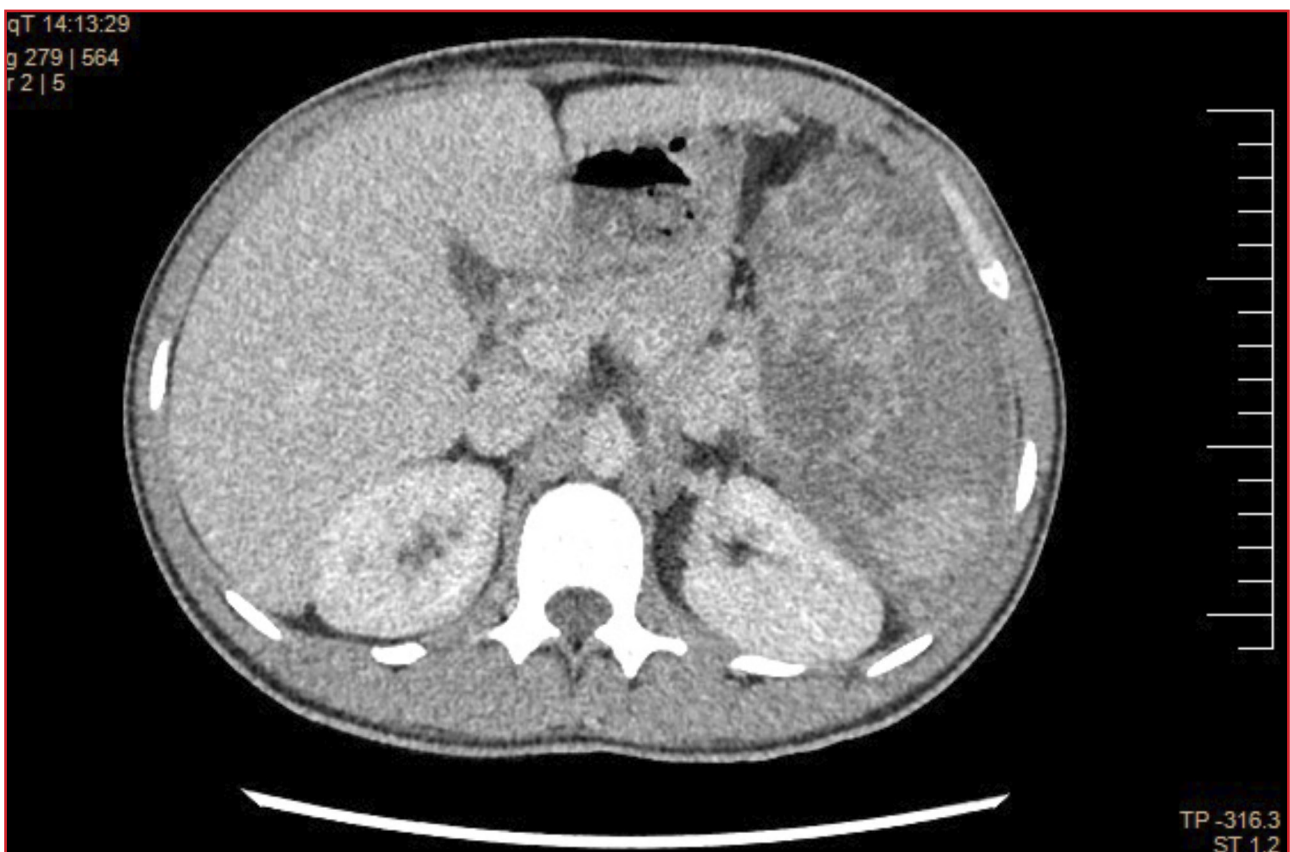
Se presenta el caso de un varón de 19 años con drepanocitosis por doble heterocigosis HbSC, en tratamiento con hidroxiurea (25,6 mg/kg/día), ácido fólico y vitamina D, con mala adherencia y antecedente de esplenomegalia homogénea de 18 cm, que consulta por dolor abdominal agudo de inicio brusco (EVA 10/10) localizado en hipocondrio izquierdo, asociado a náuseas y vómitos.

A su llegada a Urgencias se encontraba hemodinámicamente estable (frecuencia cardiaca –FC– 108 lpm, tensión arterial –TA– 136/58 mmHg, saturación de oxígeno –SatO<sub>2</sub>– 100%), destacando a la exploración esplenomegalia dolorosa. La analítica inicial mostró anemia con hemoglobina (Hb) de 9,0 g/dL (10,9 g/dL 48 horas antes en control rutinario realizado), leucocitosis de  $23,4 \times 10^9/L$  con neutrofilia y trombocitopenia de  $126 \times 10^9/L$ , junto con discreta hiperbilirrubinemia (1,5 mg/dL).

La eco-FAST abdominal fue negativa y la angiotomografía computarizada (angio-TC) inicial evidenció esplenomegalia marcada (20 cm), con bazo difusamente hipodenso, sin lesiones focales concluyentes. Durante su evolución presentó fiebre (38,4 °C), iniciándose antibioticoterapia empírica.

En los días posteriores se objetivó empeoramiento clínico con descenso progresivo de la hemoglobina hasta un nadir de 7,7 g/dL. En el contexto de esplenomegalia progresiva, anemia aguda respecto a la basal y trombocitopenia inicial, el cuadro se orientó como secuestro esplénico agudo, por lo que se transfundieron 2 concentrados de hematíes durante el ingreso como parte del manejo dirigido a revertir el atrapamiento celular esplénico y evitar la progresión clínica. La evolución radiológica fue concordante, ya que la TC toracoabdominal evolutiva mostró hallazgos sugestivos de infartos esplénicos en evolución (**Figura 1**), junto con opacidades pulmonares basales izquierdas de probable origen inflamatorio/infeccioso.

El estudio microbiológico fue amplio y finalmente negativo, incluyendo hemocultivos seriados, urocultivos, PCR respiratoria y estudios dirigidos frente a neumococo, *Legionella*, *Plasmodium*, Dengue, Zika y Chikungunya, sin aislamiento microbiológico definitivo. Durante la fase de recuperación se observó una marcada trombocitosis reactiva, con cifras superiores a  $1.000 \times 10^9/L$  (hasta  $1.250 \times 10^9/L$  al alta), en paralelo a la mejoría clínica y reducción del tamaño esplénico. En la analítica de alta destacaban además LDH 1.027 U/L (con pico máximo documentado de 1.995 U/L) y PCR máxima de 254 mg/L durante el ingreso, en contexto de hemólisis e inflamación sistémica.



**Figura 1.** Tomografía computarizada abdominal con contraste, corte axial, que muestra esplenomegalia marcada y áreas hipodensas esplénicas compatibles con infartos esplénicos en evolución, en el contexto de secuestro esplénico agudo en paciente con drepanocitosis HbSC.

En conjunto, la evolución clínica, analítica y radiológica apoyó el diagnóstico de secuestro esplénico agudo en un adulto con HbSC, complicado por infartos esplénicos.

El manejo incluyó monitorización estrecha, analgesia intensiva, soporte hídrico prudente y antibioterapia empírica, junto con transfusión de hematíes, evitando sobrecorrección por riesgo de hiperviscosidad. Bajo este enfoque, el paciente presentó mejoría progresiva, con estabilización hematimétrica y resolución clínica, sin precisar recambio eritrocitario ni intervención esplénica invasiva.

## DISCUSIÓN

Este caso ilustra 4 mensajes clave. En primer lugar, que la HbSC no debe conceptualizarse como una drepanocitosis “benigna”: aunque la anemia sea habitualmente menos marcada que en HbSS, la combinación de hiperviscosidad, deshidratación eritrocitaria y preservación relativa de la función esplénica mantiene la capacidad de producir complicaciones graves y potencialmente letales<sup>(1)</sup>. En HbSC, la coexistencia de una Hb basal más elevada, mayor viscosidad sanguínea relativa y preservación esplénica prolongada genera un perfil fisiopatológico propio, en el que el bazo puede seguir actuando como órgano diana de secuestro e isquemia en la edad adulta.

En segundo lugar, que el secuestro esplénico agudo en el adulto con HbSC sigue siendo una urgencia hematológica infrarreconocida. La presencia de fiebre, la leucocitosis y el dolor abdominal pueden sesgar hacia diagnósticos infecciosos o quirúrgicos, y una primera exploración radiológica puede no mostrar de forma evidente los infartos esplénicos. En este caso, la combinación de esplenomegalia significativa (20 cm), descenso de hemoglobina hasta 7,7 g/dL y trombocitopenia inicial ( $126 \times 10^9/L$ ), seguida de una trombocitosis reactiva superior a  $1.000 \times 10^9/L$  durante la recuperación, fue especialmente orientadora. Por ello, el diagnóstico debe basarse en la integración de la dinámica clínica, los cambios analíticos –especialmente la caída de Hb y la evolución del recuento plaquetario– y la repetición de estudios de imagen cuando persiste la sospecha clínica<sup>(2,4)</sup>.

En tercer lugar, que la transfusión en HbSC requiere una aproximación fisiopatológica específica más allá de una estrategia basada exclusivamente en la corrección de la anemia. Las guías recomiendan individualizar la indicación transfusional según la hemoglobina basal y evitar la sobrecorrección, ya que el incremento excesivo de la masa eritrocitaria puede aumentar la viscosidad sanguínea y empeorar la perfusión tisular<sup>(2)</sup>. En ausencia de síndrome torácico agudo grave, ictus o fracaso multiorgánico, la transfusión simple suele ser suficiente para el manejo de la anemia aguda, mientras que el recambio eritrocitario debe reservarse para situaciones seleccionadas. En este caso, la estrategia de transfusión simple con objetivo de mantener cifras en torno a 8-10 g/dL permitió corregir la anemia sintomática evitando complicaciones relacionadas con hiperviscosidad.

En cuarto lugar, la decisión sobre intervenciones esplénicas debe plantearse de forma diferida e individualizada. La esplenectomía puede considerarse en casos de recurrencia, hiperesplenismo sintomático o dependencia transfusional, aunque la evidencia es limitada y escasamente estratificada por genotipo<sup>(3)</sup>. La embolización esplénica, por su parte, debe contemplarse

como una estrategia de rescate en pacientes seleccionados, cuando el riesgo quirúrgico es elevado<sup>(4)</sup>.

Por último, la mala adherencia a hidroxiurea constituye un componente de vulnerabilidad clínica relevante. Aunque la evidencia específica en HbSC ha sido históricamente limitada, datos prospectivos recientes sugieren que la hidroxiurea puede reducir la frecuencia de eventos vasooclusivos y hospitalizaciones también en este genotipo<sup>(5)</sup>. En este contexto, la falta de adherencia debe interpretarse como un elemento clave en la evolución clínica del paciente y subraya la necesidad de estrategias estructuradas de educación terapéutica, seguimiento estrecho y reevaluación periódica de barreras de acceso y tolerabilidad.

Este caso refuerza la necesidad de interpretar las complicaciones de HbSC bajo un modelo fisiopatológico propio, en el que la interacción entre hiperviscosidad, hemólisis e inflamación condiciona la expresión clínica y la toma de decisiones terapéuticas.

## CONCLUSIONES

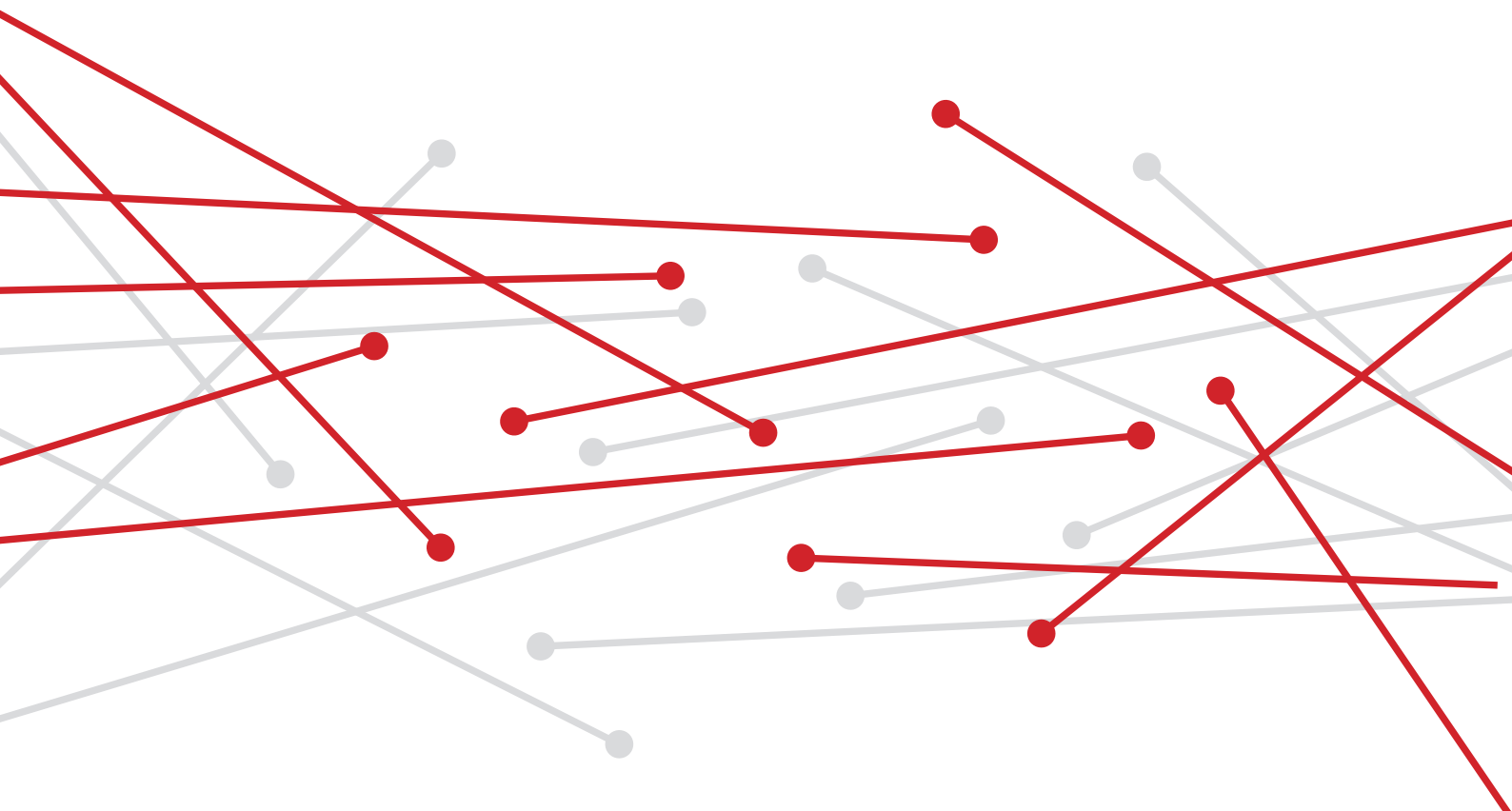
El secuestro esplénico agudo en adultos con HbSC es una entidad real que puede coexistir con infartos esplénicos y debe sospecharse ante dolor en hipocondrio izquierdo, esplenomegalia y descenso agudo de la hemoglobina respecto al basal. En este genotipo, el manejo transfusional debe ser prudente y orientado a evitar hiperviscosidad. La evolución radiológica puede ser clave cuando la imagen inicial no es concluyente. La indicación de esplenectomía o embolización debe individualizarse y diferirse siempre que la situación clínica lo permita. Finalmente, la adherencia a hidroxiurea emerge como un objetivo prioritario para reducir la recurrencia de complicaciones<sup>(1-5)</sup>.

## Referencias

1. **Nelson M, Noisette L, Pugh N, Gordeuk V, Hsu LL, Wun T, et al.** The clinical spectrum of HbSC sickle cell disease-not a benign condition. *Br J Haematol.* 2024;205(2):653-63. PMID: 38898714.
2. **Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al.** American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv.* 2020;4(2):327-55. PMID: 31985807.
3. **Nardo-Marino A, Brousse V.** Splenectomy in sickle cell disease: do benefits outweigh risks? *Haematologica.* 2023;108(4):954-5. PMID: 35924582.
4. **Mohapatra S, Das PK, Rao PB, Nayak MK, Mane K, Sahoo B.** Rescue splenic artery embolization in an adult patient of sickle cell disease presented with acute splenic sequestration crisis. *Emerg Radiol.* 2024;31(4):613-7. PMID: 38797776.
5. **Dei-Adomakoh YA, Segbefia CI, Latham TS, Lane AC, Dzefi-Tetty K, Amisah-Arthur K, et al.** Hydroxyurea for Children and Adults with Hemoglobin SC Disease. *NEJM Evid.* 2025;4(2):EVIDoa2400402. PMID: 39647172.

Nota: Se ha preservado la confidencialidad del paciente mediante anonimización clínica y radiológica. Se actuó conforme a la política institucional aplicable para casos clínicos anonimizados.

# POST ASH EN ERITROPATOLOGÍA





# Anemias. Anemias hemolíticas

Nuria González Álvarez

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

## 1. DÉFICIT DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA

Menor Gómez M, Sánchez Villalobos M, Salido Fierrez E, López Rubio M, Moreno Carracedo M, Martínez Nieto J, et al. **Registration and characterization of patients with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Spain: A real-world study of the Spanish Erythropathology Group (GEE).**

Trabajo liderado por la Dra. María Menor del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, en el que participaron 17 centros españoles del Grupo Español de Eritropatología.

Objetivo: identificar las características clínicas y moleculares de los pacientes con deficiencia de G6PD, estudiar la prevalencia en diferentes regiones y grupos de riesgo, y analizar las correlaciones clínico-moleculares.

Resultados: 176 pacientes; 66% varones; edad media al diagnóstico 20 años; nacionalidad: española 57%, africana 14%, latinoamericana 8%, asiática 3%; 43 pacientes tenían estudio molecular y 141 estudio enzimático; clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS): tipo III (47%) > tipo II (37%) > variantes mixtas (8%) o tipo I (8%); 17 variantes patogénicas; 40% haplotipos cis o heterocigotos compuestos (mujeres); combinación más frecuente c.376A>G/c.202G>A (p.Asn126Asp/p.Val68Met) -> G6PD A-; motivo de estudio: crisis de anemia hemolítica 51%, *screening* familiar 11%, pretratamiento 4%, anemia hemolítica crónica 3%; manifestaciones clínicas: hemólisis aguda 50%, hemólisis crónica + crisis 6%, hemólisis crónica sin crisis 1%; desencadenantes de crisis: consumo de habas 29,5%, infecciones 12,5%, medicamentos 5% (primaquina, rasburicasa, inhibidores de COX-2, quimioterapia, antibióticos); hemoglobina media durante las crisis: 7,5 g/dL (3,9-11,1); 9 pacientes tenían esplenomegalia y 8 colelitiasis.

## 2. DÉFICIT DE PIRUVATO CINASA

Chonat S, Grace R, Dickerson K, Andrés O, Bartels M, Beynon V, et al. **Efficacy and safety of mitapivat in pediatric patients with pyruvate kinase deficiency who are not regularly transfused: Results from the Phase 3, global, randomized, double-blind, placebo controlled ACTIVATE-Kids trial.**

Estudio de fase III, aleatorizado, global, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en pacientes de 1-17 años con DPK que no recibían transfusiones ( $\leq 5$  transfusiones en el periodo de 52 semanas previo). Proporción 2:1: mitapivat vía oral 2 veces al día (de 1-5 a 10-50 mg) vs. placebo durante 20 semanas.

Resultados: N 33 pacientes, 19 mitapivat y 11 placebo. Edad media 9,6 años. Tasa de respuesta de Hb: 31,6 vs. 0%. Cambio medio con respecto al valor basal en las semanas 12, 16 y 20: Hb 0,90 g/dL (-0,07-1,87), bilirrubina indirecta -27,25  $\mu\text{mol/L}$  (-59,65-5,15), LDH -154,08 U/L (-290,76--17,40). Seguridad: proporción de pacientes con efectos adversos (EA) 78,9% (15/19) y 90,9% (10/11); EA más frecuentes: cefalea, infección vías respiratorias superiores, insomnio inicial; EA graves no relacionados con el tratamiento en 5,3% (1/19) y 9,1% (1/11); ningún EA condujo a la interrupción del tratamiento.

Conclusión: primer estudio que demuestra mejora en Hb y marcadores de hemólisis en pacientes pediátricos no transfundidos, con buen perfil de seguridad (similar a estudios previos).

### 3. HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

#### 3.1. Educacional

Bienz M, Patriquin CJ. **The varieties of therapeutic experience: navigating treatment options for patients with PNH.**

Este artículo repasa las diversas opciones terapéuticas disponibles para pacientes con HPN, las ventajas y desventajas de cada tratamiento, las consideraciones relativas al control de los efectos secundarios y las posibles complicaciones, incluida la hemólisis irruptiva, dando un enfoque para la toma de decisiones compartida. Incluye 3 figuras clave sobre cuándo sospechar HPN, algoritmo terapéutico y manejo de la hemólisis irruptiva.

#### 3.2. Estudios de la vida real

Gómez Álvarez M, Fernández FA, Bolaños Calderón E, Nava González A, Melo Arias AF, Benavente Cuesta C, et al. **Iron overload and iron chelation therapy in PNH patients on complement inhibitors: A single centre experience.**

Trabajo liderado por el Dr. Miguel Gómez del Hospital Clínico San Carlos. La sobrecarga férrica es una complicación a largo plazo de pacientes con HPN tratados con inhibidores de C5 (1/3 en esta serie). N: 12 pacientes, 5 con iptacopán y 7 con iC5; 4 pacientes con tratamiento quelante (deferasirox), todos con iC5. Mediana de 5 años desde inicio de terapia anticomplemento hasta inicio de quelación. Mediana de 2 años de duración del tratamiento quelante. Tres pacientes lograron discontinuar quelación con el cambio de iC5 a inhibición proximal.

Conclusión: el control de la hemólisis extravascular podría prevenir o revertir la sobrecarga férrica y esto podría ser un motivo para el cambio de inhibidor de C5 a inhibidor proximal.

Orland M, Mandala A, Brady Z, Bravo-Pérez C, Thiagarajan P, Unlu S, et al. **Real-world breakthrough hemolysis patterns across 1,723 patient-years of complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.**

Se analizaron 1.723 pacientes-año (PY) de tratamiento con inhibidor del complemento en 4 centros (EE. UU., Murcia, Roma), desde 2004 hasta 2025, en una muestra de 208 pacientes,

con el fin de comprender las características de la hemólisis irruptiva en una cohorte de pacientes con HPN en el mundo real. A lo largo de 721 PY se documentaron 153 episodios. Eculizumab 445 PY, ravulizumab 169 PY, pegcetacoplán 46 PY, iptacopán 62 PY. Incidencia según iC: eculizumab 22,3; ravulizumab 24,8; pegcetacoplán 30,4; iptacopán 6,5 × 100 PY. Incidencia según respuesta: respondedores completos 8,1 vs. 26,7 × 100 PY (p = 0,04).

Conclusiones: los pacientes no respondedores son más propensos a sufrir más episodios de hemólisis irruptiva, sin diferencias significativas en los episodios de hemólisis masiva. El cambio de inhibición terminal a proximal tiende a reducir la carga de hemólisis irruptiva.

Ishaque R, Memon SF, Khan AB, Memon ZF, Reya F, Sidra H, et al. **Comparative efficacy of complement inhibitors in complement Inhibitor–Naïve PNH: A network meta-analysis of randomized trials.**

Metaanálisis sin comparaciones directas de 4 ensayos clínicos: ravulizumab, crovalimab, eculizumab y pegcetacoplán en 589 adultos iC-*naïve*. Se extrajeron los datos sobre las características demográficas iniciales, la reducción de transfusiones y la puntuación de fatiga según la escala FACIT. Ningún fármaco fue significativamente superior a otro. El tratamiento de elección debe personalizarse en función de los objetivos terapéuticos y las prioridades de los pacientes, como la independencia transfusional o la calidad de vida.

### 3.3. Nuevos fármacos

Hay 4 moléculas en desarrollo en centros chinos:

- **NTQ5082**: inhibidor del factor B de administración oral única diaria en primera línea. Fase 2, búsqueda de dosis: 100 vs. 200 mg/día.
- **KP104**: proteína de fusión recombinante bifuncional compuesta por un anticuerpo monoclonal humanizado anti-C5 y el dominio funcional del factor H regulador del complemento, puede inhibir simultáneamente tanto la activación terminal como la proximal del complemento. Seguimiento a los 2 años, eficacia robusta y buen perfil de seguridad.
- **HSK39297**: inhibidor del factor B oral en primera línea. Fase 2, búsqueda de dosis: 75/125 mg/12 h vs. 100 mg/12 h vs. 200 mg/día.
- **LP-005**: proteína de fusión de anticuerpos bifuncional contra el C5 destinada a inhibir tanto la activación de la vía transactivadora como la de la vía activadora. Vía endovenosa cada 4 semanas. Fase 2, análisis *interim* a las 12/24 semanas.

Jang JH, Patriquin C, Taneja D, Tong Z, Dastgerdi ES, Souttou A, et al. **Efficacy and safety of pozelimab plus cemdisiran versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior C5 therapy.**

Fase 3 *open-label* que evalúa eficacia y seguridad del combo pozelimab-cemdisiran (administración subcutánea cada 4 semanas) en pacientes del EC fase 3 (Christopher Patriquin, ASH 2024). Recibieron el combo 44 pacientes: 22 venían de combo y 22 de ravulizumab (transición: 8 semanas entre ravulizumab y combo). Transcurrieron 108 semanas de tratamiento + 52 semanas de seguimiento de seguridad de pacientes que discontinuaron tratamiento.

Objetivo primario: cambios en niveles de LDH a las 36 semanas.

Objetivos secundarios: cambios en CH50, independencia transfusional, hemólisis irruptivas.

Resultados: LDH basal 222 U/L combo vs. 312 U/L Ravu // LDH semana 36 +6,4 vs. -19,4 U/L. En cada brazo 21/22 pacientes consiguen control de los niveles de LDH tras la primera dosis. Todos los pacientes alcanzan y mantienen niveles de CH50 de 0 U/mL (-15). Independencia transfusional en el 61% (ambos brazos), similar al estudio previo. 1 caso de hemólisis irruptiva en cada brazo asociada a infección. Seguridad: 16 y 17 pacientes sufrieron efectos adversos, cefalea lo más frecuente. Efectos adversos graves en 2 y 3 pacientes. Transición con perfil de seguridad: ningún paciente sufrió reacción adversa debida a la formación de complejos inmunes de gran tamaño o reacciones de hipersensibilidad de tipo III.

Conclusión: el cambio de ravulizumab al combo consigue un control robusto de la LDH con buena tolerancia y perfil de seguridad favorable.

## 4. ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

### 4.1. Educacional

Berentsen S. **Diagnosis and management of cold agglutinin disease.**

En esta revisión se recogen las claves del diagnóstico diferencial entre la enfermedad por crioagglutininas (CAD) y el síndrome de aglutininas frías, las diferencias fisiopatológicas de la hemólisis mediada por complemento de la no mediada por complemento y su implicación en la patogénesis de la CAD, el algoritmo diagnóstico de las anemias hemolíticas, los tratamientos disponibles para CAD y un algoritmo terapéutico individualizado para pacientes con CAD.

Barcellini W, Fattizzo B. **Management of autoimmune hemolytic anemia.**

Revisión enfocada en el diagnóstico y tratamiento de la anemia hemolítica por anticuerpos calientes. Incluye una tabla resumen de las nuevas terapias con la fase del ensayo clínico, mecanismo de acción, vía de administración y datos de eficacia.

### 4.2. Tratamientos

Fattizzo B, Sambruna E, Miyakawa Y, Michel M, Visco C, Fillitz M, et al. **Real-world use of sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: An international study.**

Se evaluó a 54 pacientes tratados con sutimlimab a través de programas de acceso postensayo o de uso compasivo en Austria, Francia, Alemania, Italia, Japón, España, el Reino Unido y Australia.

Resultados: aumento progresivo de la Hb hasta +3 g/dL a las 8 semanas y mantenidos hasta los 24 meses; tasas de respuesta global (RC + RP) hasta 85% a los 24 meses. Todos los pacientes, excepto 7, se volvieron independientes de transfusiones. Hubo 10 interrupciones del tra-

tamiento (2 por falta de respuesta, 1 por macroglobulinemia de Waldenström y 7 por decisión propia). Hubo 13 infecciones, 7 de grado 3, 1 trombosis, 8 exacerbaciones hemolíticas.

Conclusión: sutimlimab es un tratamiento eficaz para mejorar la anemia y eliminar la dependencia transfusional en más del 70% de los pacientes en la práctica clínica.

Kuter D, Cooper N, Orsini M, Msihid J, Pollissard L, Córdoba M, et al. **Fatigue, hemoglobin, and inflammatory markers in warm autoimmune hemolytic anemia: Analysis from a phase 2b trial of rilzabrutinib (LUMINA2).**

El *LUMINA 2* (Cooper, ASH 2024) es un EC fase 2b que demostró que pacientes con wAIHA (N: 22) recaídos/refractarios/dependientes a corticoides tratados con rilzabrutinib oral 400 mg 2 veces al día durante 24 semanas alcanzaban una respuesta general sólida y duradera en los niveles de hemoglobina, reducción de la fatiga, disminución de los marcadores hemolíticos y de inflamación con un perfil de seguridad favorable.

Este artículo presenta el análisis *post hoc* del EC fase 2b *LUMINA2* tras 50 semanas de tratamiento (N: 22). Se evaluó el efecto del rilzabrutinib sobre la puntuación total del cuestionario FACIT-F y su asociación con los niveles de hemoglobina y los niveles de marcadores inflamatorios.

Conclusión: rilzabrutinib mejora de manera clínicamente significativa la fatiga, especialmente en pacientes respondedores (mejoría de la hemoglobina y de los parámetros de hemólisis) con un perfil de seguridad favorable.

Fattizzo B, Frederiksen H, Lucchesi A, Han B, Broome C, Cooper N, et al. **Long-term efficacy and safety of rilzabrutinib, an oral Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor in patients with warm autoimmune hemolytic anemia (wAIHA) in the LUMINA Phase 2b part B study: A 74-week follow-up.**

De 22 pacientes del *LUMINA2*, 15 entraron en el *follow-up*, de los cuales 9 completaron las 74 semanas de seguimiento. Eficacia: Hb basal 8,2 g/dL → Hb a las 74 semanas 11,7 g/dL. Subida de 5 puntos en la escala de fatiga. En la semana 74, los niveles medios de LDH disminuyeron un 37%, los de reticulocitos un 63% y los de bilirrubina total un 62%. Dos pacientes pararon el tratamiento en las semanas 50 y 58 por remisión, manteniendo la respuesta hasta la semana 74. Seguridad: 12 pacientes presentaron efectos adversos (6 graves) de cualquier causa (diarrea, IRVB, dolor de espalda, cefalea); 5 relacionados con el tratamiento; 1 efecto adverso llevó a la interrupción del fármaco.

Conclusión: el seguimiento prolongado de los pacientes tratados con rilzabrutinib mostró una eficacia continuada, con una respuesta sostenida y un perfil de seguridad favorable.

Kuter D, Hill QA, Fattizzo B, Jayawardene D, Daak A. **Phase 3 Study to evaluate the efficacy and safety of rilzabrutinib in primary warm autoimmune hemolytic anemia (wAIHA): LUMINA 3 Study design.**

El estudio *LUMINA 3* (NCT07086976) es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad del rilzabrutinib en pacientes adultos con wAIHA que hayan recidivado o sean refractarios al tratamiento con corticosteroides, que dependan de dicho tratamiento o que no lo toleren o no sean aptos para recibirlo.

Chen M, Liu Z, Yang C, Zhuang J, HAN B. **Efficacy and safety of Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor zanubrutinib in relapsed/refractory warm autoimmune hemolytic anemia (wAIHA) after multiple lines of therapy: A prospective phase 2 single-arm study.**

Evaluar la eficacia y la seguridad de zanubrutinib en pacientes con wAIHA recidivante/refractaria en los que habían fracasado al menos dos líneas previas de tratamiento inmunosupresor. Estudio prospectivo de fase II, de un solo grupo: pacientes con hemoglobina < 100 g/L que habían recibido  $\geq 2$  líneas de tratamiento previas. Los pacientes recibieron 160 mg de zanubrutinib 2 veces al día ( $\pm$  prednisona  $\leq 15$  mg/día). Evaluación de eficacia y seguridad a las 12 semanas.

Resultados: N 13 pacientes con wAIHA, 8 mujeres, 5 hombres, mediana de edad 59 años, mediana de líneas previas 4 (2-7); 1 esplenectomía. De ellos, 9 pacientes recibieron zanubrutinib durante > 12 semanas. Tasa de respuesta global: 4/9 (44,4%): 2 respuestas completas y 2 respuestas parciales; 4 interrupciones del tratamiento, 2 por EA (trombocitopenia y hemorragia). EA: trombocitopenia de grado 3 (n = 1), trombocitopenia de grado 1 (n = 1), leucopenia de grado 4 (n = 1), hemorragia conjuntival y hematuria (n = 1), y sudoración nocturna.

Conclusión: el zanubrutinib demostró una actividad moderada a las 12 semanas en pacientes con wAIHA recidivante o refractaria que habían recibido numerosos tratamientos previos, con una toxicidad manejable.

# Talasemias

**María Menor Gómez**

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

## 1. INTRODUCCIÓN

En el 67<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition (ASH) celebrado en Orlando en diciembre de 2025, se presentó una ponencia en el programa educacional, así como dos comunicaciones orales sobre las talasemias, además de otros trabajos presentados como pósteres y publicaciones.

## 2. PROGRAMA EDUCACIONAL: TALASEMIA E HIPERCOAGULABILIDAD<sup>(1)</sup>

La  $\beta$ -talasemia es un trastorno genético caracterizado por un defecto en la síntesis de las cadenas de  $\beta$ -globina, lo que genera un desequilibrio de cadenas  $\alpha/\beta$  y una producción reducida de hemoglobina. Clínicamente, se divide en dos fenotipos principales: la talasemia dependiente de transfusiones (TDT) y la talasemia no dependiente de transfusiones (TNDDT). A pesar de los avances en el tratamiento, estos pacientes presentan un estado de hipercoagulabilidad y riesgo aumentado de trombosis comparado con la población general.

La trombosis continúa siendo una complicación relevante, siendo la sexta causa de muerte en pacientes con TNDDT. La prevalencia de eventos tromboembólicos (ETE) es superior en la TNDDT (3,9%), en los que predominan las trombosis venosas, respecto a la TDT (0,9%), en los que se han descrito con mayor frecuencia eventos arteriales.

La esplenectomía se identifica de forma constante como uno de los principales factores de riesgo sobre todo en mayores de 35 años y la aparición de fibrilación auricular en pacientes adultos representa un problema emergente, con un impacto potencialmente relevante en el riesgo de ictus isquémico.

La fisiopatología de la hipercoagulabilidad en la talasemia es compleja y multifactorial. La eritropoyesis ineficaz y la hemólisis crónica inducen un aumento del estrés oxidativo que altera la membrana eritrocitaria, favoreciendo la exposición de fosfatidilserina y la liberación de micropartículas con actividad procoagulante. Estas micropartículas, junto con la liberación de hemo y hemoglobina libres, contribuyen a la activación endotelial, la inflamación vascular y la reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico. A ello se añade una activación plaquetaria aumentada, especialmente en pacientes esplenectomizados, que con frecuencia presentan trombocitosis y una adhesión plaquetaria aumentada. En cambio, la trombofilia hereditaria no parece que contribuya al riesgo trombótico en estos pacientes.

Otro factor que condiciona un aumento en el riesgo trombótico de estos pacientes es la sobrecarga férrica, aunque el mecanismo no está del todo aclarado.



También se debe tener en cuenta el empleo de algunos fármacos como el luspatercept, habiéndose descrito una mayor incidencia de eventos trombóticos en los pacientes bajo este tratamiento.

Desde el punto de vista del manejo, la prevención de la trombosis debe basarse en optimizar el control de la enfermedad de base. Mantener niveles adecuados de hemoglobina mediante transfusiones cuando estén indicadas parece reducir la proporción de eritrocitos patológicos disminuyendo el estado protrombótico. La esplenectomía, ampliamente utilizada en el pasado para mejorar la anemia, se asocia a un incremento claro del riesgo trombótico y debe evitarse salvo indicaciones muy concretas.

En este contexto, resulta de especial interés el sistema de estratificación del riesgo trombótico relacionado con la talasemia (TRT-RSS). Este *score* integra factores propios de la enfermedad y de su manejo, como la edad, el nivel de hemoglobina, la necesidad de transfusión, la ferritina sérica como marcador de sobrecarga férrica y si el paciente ha sido esplenectomizado o no, lo que permite clasificar a los pacientes en riesgo bajo, intermedio o alto de trombosis.

Está diseñado fundamentalmente para predecir el primer evento trombótico y proporciona una estimación del riesgo a largo plazo, por lo que puede ser útil para identificar pacientes en los que extremar las medidas preventivas o reconsiderar determinadas decisiones terapéuticas. Además, se recomienda su realización de forma periódica o ante cambios relevantes en el tratamiento, como la introducción de nuevos fármacos modificadores de la eritropoyesis, entre ellos luspatercept.

En cuanto al tratamiento profiláctico en estos pacientes la Sociedad Italiana de Talasemia y Hemoglobinopatías recomienda profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en el posparto según tipo de talasemia y parto, así como tras aborto o interrupción del embarazo, aunque con evidencia limitada. Asimismo, es importante tener en cuenta que la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc presenta limitaciones en pacientes con talasemia, por lo que se necesitan más datos para llevar a cabo guías específicas.

Además, la evidencia sobre el uso sistemático de anticoagulantes o antiagregantes en pacientes con talasemia es limitada y procede en su mayoría de estudios observacionales y series pequeñas. Los anticoagulantes orales directos han mostrado resultados alentadores, aunque aún no existen recomendaciones firmes. En cuanto a antiagregantes, se recomienda su uso ante lesiones isquémicas cerebrales asintomáticas y ácido acetilsalicílico a dosis bajas en pacientes esplenectomizados con  $\alpha$ -talasemia HbH no delecional.

Los pacientes con talasemia que desarrollan trombosis deben tratarse según las guías locales o internacionales, y las complicaciones cerebrovasculares deben manejarse conforme a los protocolos estándar, aunque faltan datos específicos sobre los distintos subtipos en esta población. Algunos datos sugieren menor recurrencia de eventos tromboembólicos con ácido acetilsalicílico en pacientes con TNDT y posibles beneficios de la HBPM y de la hidroxiurea, especialmente en pacientes con trombocitosis.

En conjunto, la trombosis en la talasemia representa una complicación frecuente y clínicamente relevante, que requiere un enfoque específico basado en la fisiopatología de la enfermedad. Herramientas como el TRT-RSS permiten avanzar hacia una evaluación del riesgo más ajustada, facilitando una toma de decisiones más racional y personalizada.

### 3. COMUNICACIONES ORALES

#### 3.1. Efectos comparativos en la práctica clínica real de las terapias curativas y modificadoras de la enfermedad sobre la eritropoyesis ineficaz en la $\beta$ -talasemia<sup>(2)</sup>

Este estudio analiza de forma comparativa, en un contexto de práctica clínica real, el impacto de terapias curativas y modificadoras de la enfermedad sobre la eritropoyesis ineficaz (EI) en pacientes con  $\beta$ -talasemia. La EI, causada por el desequilibrio de las cadenas de globina, conduce a anemia e indirectamente a sobrecarga férrica, y se asocia a alteraciones hormonales y bioquímicas como elevación de eritropoyetina (EPO), eritroferrona (ERFE) y GDF-15, junto con niveles bajos de hepcidina (HAMP).

Se incluyeron 58 pacientes con  $\beta$ -talasemia o HbE/ $\beta$ -talasemia, clasificados según el tratamiento recibido: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), trasplante autólogo con modificación génica (auto-TPH, beti-cel), tratamiento con luspatercept y transfusiones regulares. Los parámetros de EI y metabolismo del hierro se evaluaron mediante determinaciones séricas y hemoglobina en distintos momentos de seguimiento.

Los pacientes sometidos a alo-TPH mostraron normalización completa de la eritropoyesis y del metabolismo del hierro, con cifras de hemoglobina más altas y marcadores de EI significativamente reducidos. El grupo de terapia génica con beti-cel alcanzó niveles de hemoglobina similares, con leves elevaciones residuales de EPO y GDF-15, no estadísticamente significativas, lo que sugiere un control de la EI cercano al del alo-TPH. En cambio, los pacientes tratados con transfusiones regulares presentaron valores intermedios de EI, con una clara relación inversa entre niveles de hemoglobina pretransfusional y gravedad de la eritropoyesis ineficaz, lo que pone de manifiesto la necesidad de replantear los umbrales de hemoglobina en pacientes transfundidos de manera crónica.

El tratamiento con luspatercept, si bien reduce los requerimientos transfusionales, se asocia a una elevación significativa de los marcadores de EI y a niveles bajos de hepcidina, lo que indica una corrección incompleta del proceso patológico de base.

En conjunto, los resultados confirman que las terapias curativas restauran de forma más eficaz la homeostasis eritroide y férrica, apoyan objetivos pretransfusionales de hemoglobina más altos y sugieren que los pacientes tratados con luspatercept requieren un seguimiento estrecho de las complicaciones asociadas a EI persistente.

#### 3.2. Primeros resultados de exagamglogene autotemcel en pacientes pediátricos de 5 a 11 años con $\beta$ -talasemia dependiente de transfusión o enfermedad de células falciformes con crisis vasooclusivas graves recurrentes<sup>(3)</sup>

La edición génica ha emergido como una estrategia terapéutica transformadora en las hemoglobinopatías. Exagamglogene autotemcel (exa-cel) es una terapia celular autóloga basada



en CRISPR/Cas9 que reactiva de forma sostenida la producción de hemoglobina fetal mediante la modificación dirigida del potenciador eritroide de BCL11A. Aunque exa-cel está aprobado para pacientes de  $\geq 12$  años con  $\beta$ -TDT y enfermedad de células falciformes (ECF) con crisis vasooclusivas recurrentes, este trabajo presenta los primeros datos de eficacia y seguridad en población pediátrica de 5 a 11 años de los ensayos fase 3 *CLIMB THAL-141* (TDT) y *CLIMB SCD-151* (ECF).

Los primeros resultados confirman que exa-cel induce aumentos rápidos y sostenidos de la hemoglobina fetal, con niveles de hemoglobina total comparables a los observados en pacientes de mayor edad. En la  $\beta$ -TDT, los pacientes evaluables alcanzaron independencia transfusional sostenida durante al menos 12 meses, con aumentos duraderos de hemoglobina total y HbF por encima de los valores normales ajustados por edad. En ECF, ningún paciente presentó crisis vasooclusivas tras el tratamiento y los evaluables cumplieron los criterios de ausencia de crisis graves durante  $\geq 12$  meses, con niveles de HbF superiores al 40% y distribución pancelular.

El injerto hematopoyético es completo y duradero, con cinética de recuperación acorde a la esperada tras trasplante autólogo mieloablativo. El perfil de seguridad es consistente con el régimen de acondicionamiento con busulfán, siendo las complicaciones observadas atribuibles principalmente a la mieloablación y no al procedimiento de edición génica en sí. Se produjo una muerte en el grupo de talasemia, relacionada con enfermedad venooclusiva hepática y neumonía. No obstante, la incidencia de enfermedad venooclusiva hepática pone de relieve la necesidad de optimizar las estrategias de acondicionamiento en edades pediátricas.

Por lo tanto, los resultados en niños de 5 a 11 años tratados con exa-cel muestran una eficacia y seguridad comparables a las observadas en pacientes de mayor edad, ofreciendo un beneficio clínico relevante, lo que respalda su potencial como cura funcional de administración única estos pacientes, especialmente cuando se administra de forma temprana.

## 4. OTROS TRABAJOS RELEVANTES

### 4.1. Avances en terapias farmacológicas: luspatercept y mitapivat

El tratamiento de la talasemia ha experimentado avances significativos con la introducción de nuevas moléculas. **Luspatercept** ha demostrado en un metaanálisis una reducción sustancial de la carga transfusional en pacientes con TDT y un aumento significativo de la hemoglobina en TNDT<sup>(4)</sup>. El seguimiento a largo plazo (hasta 5 años) confirma que estos beneficios son duraderos, mejorando también los parámetros de hierro como la ferritina sérica y la concentración de hierro hepático (LIC)<sup>(5)</sup>. Además, nuevos análisis del estudio *BELIEVE* utilizando criterios de la “vida real” muestran altas tasas de respuesta eritroide<sup>(6)</sup>. En la población pediátrica (adolescentes), dosis de 1,0 mg/kg han resultado ser seguras y bien toleradas<sup>(7,8)</sup>.

Por otro lado, **mitapivat**, un activador de la piruvato cinasa, ha mostrado resultados prometedores en pacientes con  $\alpha$ - y  $\beta$ -TDT, logrando reducciones significativas en las visitas para transfusión, en la ingesta de hierro transfusional y en la carga total de transfusiones<sup>(9,10)</sup>.

## 4.2. Innovación en terapia génica y edición genómica

La terapia génica surge como una opción transformadora y potencialmente curativa. Un estudio destaca el uso de CRISPR-Cas9 (exagamglogene autotemcel) en pacientes con TDT, enfocándose en la resolución de la hemólisis y la independencia transfusional<sup>(11)</sup>. Los resultados indican que, tras el tratamiento, los pacientes mantienen niveles de hemoglobina normales sin necesidad de transfusiones<sup>(11)</sup>. Un aspecto crítico de esta novedad es la seguridad genómica; el monitoreo de la hematopoyesis clonal no mostró evidencia de expansión de clones tras la edición genética en el seguimiento a corto plazo (6 meses), lo que refuerza el perfil de seguridad de estas técnicas de vanguardia<sup>(11)</sup>.


## 4.3. Morbilidad clínica y datos de registros de la vida real

Los registros internacionales (como RADeep en Europa y el registro nacional de Turquía) revelan que la talasemia sigue estando infrarreportada y asociada a una alta carga de morbilidad crónica, especialmente en adultos<sup>(12,13)</sup>. Las complicaciones más frecuentes incluyen osteoporosis, hipogonadismo y daños endocrinos, cuya incidencia aumenta con la edad y tras la esplenectomía<sup>(12,13)</sup>.

Incluso en la TNDT, la morbilidad es elevada, destacando la baja densidad ósea y el riesgo de sobrecarga de hierro, lo que subraya la necesidad de una derivación temprana a centros especializados<sup>(14)</sup>. En cuanto a las complicaciones trombóticas, se ha observado que, aunque los factores genéticos de trombofilia hereditaria son poco frecuentes en estos pacientes, la incidencia de eventos tromboembólicos es notable, sugiriendo que otros factores clínicos predominan en su estado de hipercoagulabilidad<sup>(15)</sup>.

## Referencias

1. **Cappellini MD, Taher AT, Motta I.** Thalassemia and hypercoagulability. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2025;2025(1):285-90. PMID: 41348010.
2. **Castruccio Castracani C, Bright M, Patel J, Peslak S, Cheng A, Breda L, et al.** Real-world comparative effects of curative and disease-modifying therapies on ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia. *Blood.* 2025;146(Suppl 1):176. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-176>.
3. **Frangoul H, de la Fuente J, Algeri M, Chopra Y, Amrolia P, Sharma A, et al.** First results of exagamglogene autotemcel in pediatric patients aged 5–11 years with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia or sickle cell disease with recurrent severe vaso-occlusive crises. *Blood.* 2025;146(Suppl 1):379. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-379>.
4. **Musallam KM, Cappellini MD, Kattamis A, Kuo K, Sheth S, Martín-Regueira P, et al.** Revisiting erythroid response in the phase 3 BELIEVE trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia using real-world criteria. *Blood.* 2025;146(Supplement 1):1139. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-1139>.
5. **Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Dimopoulou M, Kattamis A, Perrotta S, et al.** Impact of long-term luspatercept treatment on iron parameters in patients with transfusion-dependent and non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia: results from the phase 3b long-term follow-up study. *Blood.* 2025;146(Supplement 1):4695. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-4695>.

- 
6. **Guntupalli Y, Yannakula V, Alluri A, Kumar Majety S, Nimmagadda R, Mangalagiri T, et al.** Luspatercept in  $\beta$ -thalassemia: Meta-analysis of efficacy and safety across transfusion-dependent and non-transfusion-dependent populations. *Blood*. 2025;146(Supplement 1):1145. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-1145>.
  7. **Lal A, Yao MY, Zhao Y, Kattamis A, Forni GL, Formentin K, et al.** A phase 2 study of luspatercept in adults and adolescents with  $\alpha$ -thalassemia: findings from the dose-confirmation cohort in adolescents. *Blood*. 2025;146(Supplement 1):4689. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-4689>.
  8. **Viprakasit V, Fang J, Musallam KM, Aydinok Y, Coates T, Grabowska O, et al.** Safety data from the non-transfusion-dependent dose-confirmation cohort: a phase 2a study of luspatercept in pediatric patients with  $\beta$ -thalassemia. *Blood*. 2025;146(Supplement 1):1135. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-1135>.
  9. **Sheth S, Estep JH, Price GM, Shao H, Musallam K.** Long-term transfusion-free duration and impact on transfusion-related burdens: Results from the ongoing ENERGIZE-T open-label extension study of mitapivat in transfusion-dependent alpha- or beta-thalassemia. *Blood*. 2025;146(Supplement 1):4697. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-4697>.
  10. **Lal A, Andrews MB, Al-Samkari H, Cappellini MD, Kuo K, Musallam K, et al.** Efficacy of mitapivat in patients with transfusion-dependent alpha-thalassemia: Subgroup analysis from the ENERGIZE-T trial. *Blood*. 2025;146(Supplement 1):4699. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-4699>.
  11. **De Luna G, Cretin J, Redjoui R, Beckerich F, Habibi A, Hebert N, et al.** Evaluating the efficacy and safety of gene therapy in transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia: A focus on hemolysis improvement and clonal hematopoiesis monitoring. *Blood*. 2025;146(Supplement 1):2914. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-2914>.
  12. **Collado Gimbert A, Reidel S, Colombatti R, Van Beers E, Bianchi P, Tamana S, et al.** Thalassemia in Europe: A cross-border real-world data analysis from the RADeep registry. *Blood*. 2025;146(Supplement 1):4696. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-4696>.
  13. **Aydinok Y, Karakas Z, Gunes BT, Gonca Kacar A, Hekimci Ozdemir H, Talia Ileri D, et al.** Revisiting morbidities and predictors in transfusion-dependent thalassemia: A cohort study over 10 years from the national registry of hemoglobinopathies in Türkiye. *Blood*. 2025;146(Supplement 1):4690. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-4690>.
  14. **Cheng A, Peslak S, Sheth S, Sayani F, Lal A.** High morbidity in adults with non-transfusion-dependent thalassemia referred to U.S. specialty centers. *Blood*. 2025;146(Supplement 1):1141. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-1141>.
  15. **Camarda GM, Saso S, Di Maggio R, Antonino G, Inzerillo A, Siragusa S, et al.** Thrombophilia testing and thrombotic risk evaluation in beta-thalassemia: A cohort analysis from a hub regional center. *Blood*. 2025;146(Supplement 1):1143. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-1143>.

# Avances en la enfermedad de células falciformes: principales novedades del ASH 2025

Andrés Melo Arias

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

## INTRODUCCIÓN

El congreso anual de la American Society of Hematology (ASH) de 2025 ha supuesto un avance relevante en la comprensión y el manejo de la enfermedad de células falciformes (ECF), con una destacada representación científica que incluyó 1 sesión plenaria, más de 60 comunicaciones orales y más de 200 pósteres. Los principales desarrollos se han centrado en diferentes áreas clave: terapias modificadoras de la enfermedad desde la hidroxiurea (HU) hasta la terapia génica y el trasplante de progenitores hematopoyéticos, la caracterización de las complicaciones de la enfermedad más allá de las crisis vasooclusivas, como también la carga de la enfermedad, las estrategias transfusionales y el manejo de la ECF en la gestación.

## HIDROXIUREA Y TERAPIA GÉNICA EN ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES: TERAPIAS MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD

La evidencia presentada en ASH 2025 refuerza la HU como tratamiento modificador esencial en la ECF, tanto en ECF pediátrica como en HbSC, y posiciona la edición génica con exagamglogene autotemcel (exa-cel) como estrategia potencialmente curativa. A continuación, se resumen los resultados de 10 años de seguimiento de la cohorte *NOHARM*, los primeros resultados del ensayo *PIVOT* y el ensayo fase 3 *CLIMB SCD-15*.

- *Safety and efficacy of ten years of hydroxyurea treatment for young children with sickle cell anemia in Uganda (NOHARM, NCT01976416)*. En el estudio *NOHARM*, 207 pacientes pediátricos con anemia falciforme fueron incluidos en este ensayo clínico aleatorizado controlado por placebo, evaluando el uso de HU inicialmente a dosis de 20 mg/kg/día. La edad media de inicio de la HU fue de  $2,3 \pm 1,0$  años. La fase inicial de aleatorización del tratamiento demostró que HU 20 mg/kg/día no incrementaba el riesgo de malaria y producía beneficios clínicos y hematológicos. En la segunda fase de aleatorización de la cohorte, evaluando dosis fija de HU (20 mg/kg/día) frente a escalada de la dosis hasta la dosis máxima tolerada (MTD) (*NOHARM-MTD*), la rama de la MTD a dosis  $\sim 30$  mg/kg/día fue superior a la rama de dosis fija de HU, alcanzando hemoglobina (Hb)  $\geq 9$  g/dL y/o HbF  $\geq 20\%$  en el 86 frente al 37% de los pacientes ( $p < 0,0001$ )<sup>(1)</sup>. Tras 10 años, 175/207 pacientes (85%) perma-

necían en seguimiento, con una dosis media de  $29,0 \pm 4,5$  mg/kg/día y exposición acumulada de 1.808 pacientes-año. Frente a dosis fija, la estrategia MTD redujo eventos adversos graves (IRR: 0,37; IC 95%: 0,17-0,80;  $p = 0,011$ ), hospitalizaciones (IRR: 0,19; IC 95%: 0,12-0,30;  $p < 0,0001$ ) y mortalidad (IRR: 0,27; IC 95%: 0,09-0,80;  $p = 0,018$ ), sin casos de neoplasias ni mielodisplasia. La tasa acumulada de ictus primario fue muy baja (0,11/100 pacientes-año), con velocidades Doppler transcraneales normales en el 93,3% de 1.426 estudios<sup>(1)</sup>.

- *Benefits of hydroxyurea in hemoglobin SC: Results of the open-label phase of the prospective identification of variables as outcomes for treatment (PIVOT) trial.* El tratamiento con HU constituye el estándar terapéutico en pacientes con anemia de células falciformes (ACF) (HbSS o HbS/ $\beta$ 0-talasemia), respaldado por múltiples beneficios clínicos y analíticos bien establecidos; sin embargo, su utilización en la enfermedad HbSC dispone de una evidencia clínica más limitada que oriente su aplicación<sup>(2)</sup>. El ensayo *PIVOT* amplía el papel de HU a la enfermedad HbSC. En este estudio fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, 212 pacientes de 5-50 años fueron incluidos. Tras 12 meses de fase doble ciego y una posterior fase abierta, la HU demostró beneficios clínicos y hematológicos sostenidos en pacientes con HbSC. Durante la fase abierta, los pacientes previamente asignados a placebo que iniciaron HU alcanzaron parámetros hematológicos comparables al grupo tratado desde el inicio (Hb:  $11,2 \pm 1,3$  g/dL; HbF:  $10,1 \pm 9,2\%$ ; VCM:  $91 \pm 14$  fL), sin diferencias significativas entre grupos a los 24 meses. Clínicamente, la introducción de HU se asoció a una reducción significativa de los episodios de crisis vasooclusivas (de 1,51 a 0,55 eventos/paciente-año; reducción del 64%; IRR: 0,36; IC 95%: 0,25-0,51;  $p < 0,0001$ ), así como disminución no estadísticamente significativa en infecciones por malaria (-25%) y hospitalizaciones (-26%). Las toxicidades limitantes de dosis fueron frecuentes, pero predominantemente leves y transitorias, consistiendo en neutropenia o trombocitopenia asintomáticas. En conjunto, estos resultados confirman que la HU presenta un perfil de seguridad aceptable y ejerce un efecto modificador de la enfermedad con beneficios clínicos sostenidos tanto en adultos como en niños con HbSC<sup>(2)</sup>.
- *First results of exagamglogene autotemcel in pediatric patients aged 5-11 years with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia or sickle cell disease with recurrent severe vaso-occlusive crises.* Exagamglogene autotemcel (exa-cel), una terapia autóloga basada en edición génica CRISPR/Cas9 dirigida al *enhancer* eritroide de *BCL11A*, ha demostrado eficacia clínica en población pediátrica con ECF en el ensayo fase 3 *CLIMB SCD-151*. En la fecha de corte (abril de 2025), 10 pacientes de 5-11 años recibieron exa-cel tras acondicionamiento mieloablatoivo con busulfán, alcanzando injerto hematopoyético, con recuperación de neutrófilos en una mediana de 28,5-30 días y de plaquetas en 45,5-52 días<sup>(3)</sup>.

Con un seguimiento mediano de 8,3 meses, ningún paciente presentó crisis vasooclusivas tras la infusión, con una duración máxima libre de eventos de 20,7 meses; además, todos los pacientes evaluables (2/2) alcanzaron los *endpoints* primarios de ausencia de crisis vasooclusivas graves (VF12) y de hospitalizaciones asociadas (HF12). Desde el punto de vista hematológico, se observó un incremento robusto de Hb fetal de forma pancelular (HbF > 40% a los 6 meses) y niveles normales de Hb total<sup>(3)</sup>.

El perfil de seguridad fue consistente con el trasplante de progenitores hematopoyéticos con acondicionamiento mieloablatoivo, siendo la toxicidad atribuible principalmente al bu-

sulfán, incluyendo un caso de enfermedad venooclusiva hepática grave con desenlace fatal, aunque no tuvo lugar en el grupo de ECF, sino en el grupo de pacientes con talasemia. En conjunto, estos resultados confirman que exa-cel induce una reactivación sostenida de HbF con eliminación de eventos clínicos y potencial curativo en población pediátrica con ECF, aunque la toxicidad del acondicionamiento sigue representando la principal limitación para su implementación<sup>(3)</sup>.

## CARACTERIZACIÓN DE LAS COMPLICACIONES RELACIONADAS CON ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES: CARGA DE LA ENFERMEDAD EN EUROPA, HEMATOPOYESIS CLONAL Y TROMBOSIS

Los datos presentados en ASH 2025 han permitido una caracterización más precisa de las complicaciones asociadas a la ECF, integrando evidencia procedente de estudios de la vida real, investigación traslacional y modelos preclínicos, y aportando nuevos elementos para comprender su carga clínica y sus bases fisiopatológicas. A continuación, se reflejan los trabajos más interesantes, en particular el análisis del registro europeo RADeep, la relación entre la ECF y el desarrollo de hematopoyesis clonal, y el análisis del rasgo falciforme como factor de riesgo de tromboembolismo venoso.

- *Sickle cell disease in Europe: A cross-border real-world data analysis from the RADeep registry.* El registro europeo RADeep incluyó 3.119 pacientes con enfermedad de células falciformes (ECF) de 80 centros en 7 países, con una mediana de edad de 14 años y predominio de S homocigota (ACF) (71,6%)<sup>(4)</sup>. Se observaron  $\geq 2$  crisis vasooclusivas anuales en el 7% de los pacientes, mientras que los eventos vasooclusivos globales alcanzaron el 13,3%. El daño orgánico crónico fue frecuente, especialmente en adultos (71,6 vs. 21,6% en pediátricos), incluyendo retinopatía (39,9%), necrosis avascular (24,1%), microalbuminuria (10,7%), insuficiencia renal (7,6%) e hipertensión pulmonar (10,2%)<sup>(4)</sup>. Los pacientes con HbSC presentaron tasas de complicaciones comparables o superiores a pacientes con ACF en aspectos específicos, particularmente oftalmológico (retinopatía proliferativa), osteoarticular (necrosis avascular) y renal, pese a una menor frecuencia de eventos vasooclusivos agudos<sup>(4)</sup>. La hidroxiurea se utilizó en el 83,4% de ECF frente al 27,5% de HbSC y el 8,1% de la cohorte recibió programas transfusionales crónicos. Estos datos evidencian una alta carga de enfermedad con disociación entre frecuencia de crisis y daño orgánico, así como infrautilización terapéutica en HbSC, lo que apoya la necesidad de optimizar la estratificación y el manejo clínico basado en datos de la vida real<sup>(4)</sup>. Estos resultados, en conjunto con los resultados del ensayo *PIVOT*, referenciados previamente, refuerzan la necesidad de optimizar el manejo de los pacientes HbSC.
- *Sickle cell disease is associated with early-onset clonal hematopoiesis involving DNA damage response pathway mutations. Replicative stress-induced aging of hematopoietic stem progenitor cells increases oncogenic mutation burden and incidence of myelodysplasia in sickle cell disease mice.* En ASH 2025, estas dos comunicaciones orales aportan evidencia convergente sobre la predisposición intrínseca de la ECF al desarrollo precoz de hematopoyesis clonal (CH). En una cohorte multinacional de 7.283 individuos, la ECF se

asoció a un incremento significativo de CH en edades tempranas (0-19 años: 10,6 vs. 3,5%;  $p < 0,0001$ ), impulsado por mutaciones en la vía de respuesta al daño del ADN (DDR) (3,3 vs. 0,6%;  $p = 0,0012$ ), con persistencia y expansión en la edad adulta, y enriquecimiento en genes como *PPM1D*. Estas alteraciones fueron detectables desde la infancia y no se observaron en rasgo falciforme ni en  $\beta$ -talasemia, lo que sugiere un mecanismo específico dentro de la ECF<sup>(5)</sup>. De forma complementaria, modelos murinos demostraron que el estrés replicativo crónico induce envejecimiento acelerado de células madre hematopoyéticas, con aumento significativo de la carga mutacional (hasta +185 genes mutados;  $p < 0,001$ ), sesgo mielóide precoz y desarrollo de hematopoyesis displásica compatible con síndrome mielodisplásico<sup>(6)</sup>. En conjunto, estos hallazgos apoyan que el estrés hematopoyético crónico en ECF favorece la acumulación temprana de mutaciones oncogénicas y la expansión clonal, proporcionando una base fisiopatológica para el aumento del riesgo de neoplasias mieloides, particularmente relevante en el contexto de terapias curativas.

- **Educational program:** *When sickle cell trait is not just trait: risk of VTE.* Presentado como artículo del programa educacional de ASH 2025, se revisó el impacto del rasgo falciforme (HbAS) en el riesgo de tromboembolismo venoso. El HbAS se asocia a un incremento moderado del riesgo de tromboembolismo pulmonar, con unas *odds ratios* entre 1,45 y 1,80 en estudios poblacionales, lo que lo sitúa en el rango de trombofilias hereditarias de bajo riesgo<sup>(7)</sup>. A diferencia de mutaciones clásicas como factor V Leiden o la mutación de la protrombina, cuyo efecto se limita a la activación de la coagulación, el riesgo trombótico en HbAS parece mediado por alteraciones eritrocitarias subclínicas que favorecen la generación de trombina y la formación de microvesículas procoagulantes, con aumento de la exposición de fosfatidilserina en la membrana eritrocitaria. Desde el punto de vista epidemiológico, el patrón de tromboembolismo venoso en HbAS difiere del observado en otras trombofilias, con predominio de embolia pulmonar (relación PE:DVT  $\approx 2:1$ ), sin aumentar significativamente la ratio de tromboembolismo venoso profundo respecto a la población general<sup>(7)</sup>, lo que sugiere un papel relevante en la embolización más que en la formación inicial del trombo. A nivel fisiopatológico, la retención de eritrocitos con HbS en ambientes hipóxicos dentro del trombo venoso podría inducir fenómenos de falciformación local, alterando la estructura y estabilidad del coágulo, y favoreciendo su embolización<sup>(7)</sup>. En conjunto, estos datos apoyan la consideración del rasgo falciforme como una trombofilia eritrocito-dependiente de bajo riesgo, con implicaciones fisiopatológicas diferenciadas respecto a las alteraciones clásicas de la coagulación.

## GESTACIÓN Y ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES: ROL DEL MANEJO PROACTIVO Y LAS TERAPIAS MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD

Finalmente, la gestación en pacientes con ECF es un área crítica de manejo, en la que persisten importantes incertidumbres terapéuticas. En ASH 2025, la sesión plenaria en relación con la ECF abordó este escenario de alto riesgo, aportando datos clínicos relevantes que contribuyen a redefinir el papel de las terapias modificadoras de la enfermedad durante el embarazo y a optimizar la toma de decisiones en este contexto clínico complejo, manteniendo el soporte transfusional como estrategia esencial en la gestación.

- **Educational program:** *Proactive management to improve outcomes of high-risk pregnancy in people with sickle cell disease.* En la ECF, la gestación se asocia a una carga sustancial de morbimortalidad materno-fetal, con solo ~30% de embarazos no complicados y tasas de dolor en hasta el 75% de los casos, reflejando una interacción fisiopatológica sinérgica entre hemólisis, hipercoagulabilidad y disfunción placentaria. El riesgo de morbilidad materna grave está significativamente incrementado (aOR hasta 7,22), incluyendo eventos cerebrovasculares (aOR 22,0), embolia (aOR 17,34), síndrome de distrés respiratorio agudo (aOR 15,99) y fracaso renal agudo (aOR 8,90)<sup>(8)</sup>. En este contexto, la transfusión profiláctica emerge como la única terapia modificadora disponible durante el embarazo, con reducción significativa de eventos clínicos relevantes en metaanálisis: crisis vasooclusivas (OR: 0,26; IC 95%: 0,09-0,76), complicaciones pulmonares (OR: 0,25; IC 95%: 0,09-0,72), mortalidad materna (OR: 0,23; IC 95%: 0,06-0,91) y mortalidad perinatal (OR: 0,43; IC 95%: 0,19-0,99). Asimismo, el riesgo de tromboembolismo venoso es marcadamente superior (~2,8 vs. 0,05-0,2% en población general), con incremento progresivo a lo largo de la gestación<sup>(8)</sup>. Estos datos apoyan un modelo de manejo proactivo basado en transfusión crónica precoz (objetivo Hb ~10 g/dL, HbS < 30-50%), profilaxis antitrombótica y abordaje multidisciplinario, como estrategia para mitigar la elevada carga de complicaciones maternofetales en ECF. No obstante, el manejo transfusional precoz puede verse limitado por situaciones frecuentes en la ECF, como reacciones transfusionales, antecedente de síndrome hiperhemolítico o la dificultad para disponer de unidades compatibles debido a la aloinmunización frente a anticuerpos clínicamente significativos. En este contexto, adquieren especial relevancia los resultados presentados en la sesión plenaria, que se detallan a continuación.
- **Plenary Scientific Session:** *Outcomes of pregnancies in sickle cell patients treated with hydroxyurea: Findings from the ESCORT-HU cohort studies.* Se analizaron prospectivamente 246 gestaciones en 202 mujeres con ECF dentro de una cohorte de 3.145 pacientes reclutados en 77 centros europeos. La edad materna media fue de 31,3 ± 5,6 años, con una exposición previa a hidroxíurea (HU) de 3,8 [1,6-6,6] años en *ESCORT-HU* y 10,0 [6,1-13,8] años en la extensión<sup>(9)</sup>. El 87% de las gestaciones (213/246) ocurrieron bajo tratamiento con HU a dosis media de 16,5 ± 7,5 mg/kg/día, siendo interrumpido mayoritariamente en el primer trimestre<sup>(9)</sup>. Entre las gestaciones evaluables (n = 172), el 76% resultaron en nacidos vivos, con una tasa de prematuridad del 27%, abortos espontáneos del 16%, 2 muertes fetales y 2 interrupciones médicas; no se registró mortalidad materna. En las gestaciones sin exposición a HU (n ≈ 30), los nacimientos normales fueron inferiores (65%), con mayor proporción de abortos (n = 9). No se documentaron malformaciones congénitas atribuibles a HU incluso en un grupo de 9 pacientes que la recibieron durante todo el embarazo. El soporte transfusional fue requerido en el 41% de los embarazos<sup>(9)</sup>. En conjunto, estos datos sugieren que la exposición periconcepcional y temprana a HU no se asocia a señales claras de teratogenicidad y respaldan su posible continuidad en situaciones seleccionadas de alto riesgo, particularmente cuando la transfusión no constituye una alternativa viable.

## CONCLUSIÓN

En conjunto, ASH 2025 aporta nuevas evidencias para el manejo de la ECF, caracterizadas por la optimización de terapias modificadoras como la hidroxíurea, la irrupción de estrategias

potencialmente curativas basadas en terapia génica y una mejor comprensión de las complicaciones sistémicas, incluyendo la carga de enfermedad, la hematopoyesis clonal y el riesgo trombótico. Asimismo, los datos emergentes en gestación aportan evidencia relevante para individualizar decisiones terapéuticas en escenarios complejos. Estos avances refuerzan la transición hacia un modelo de medicina de precisión en la ECF, orientado a mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

## Referencias

1. **Ware R, Opoka R, Latham T, Kasirye P, Kasembo P, Hume HA, et al.** Safety and efficacy of ten years of hydroxyurea treatment for young children with sickle cell anemia in Uganda. *Blood*. 2025;146(Suppl 1):412. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-412>.
2. **Smart L, Dei-Adomakoh Y, Lane A, Ekpale P, Koni L, Corquaye O, et al.** Benefits of hydroxyurea in hemoglobin SC: results of the open-label phase of the PIVOT trial. *Blood*. 2025;146(Suppl 1):409. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-409>.
3. **Frangoul H, de la Fuente J, Algeri M, Chopra Y, Amrolia P, Sharma A, et al.** First results of exagamglogene autotemcel in pediatric patients aged 5-11 years with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia or sickle cell disease with recurrent severe vaso-occlusive crises. *Blood*. 2025;146(Suppl 1):379. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-379>.
4. **Collado Gimbert A, Reidel S, Colombatti R, Van Beers E, Bianchi P, Tamana S, et al.** Sickle cell disease in Europe: a cross-border real-world data analysis from the RADeep registry. *Blood*. 2025;146(Suppl 1):179. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-179>.
5. **Weeks L, Fitzhugh C, Pollock S, Osei M, Rickles-Young M, Murdock HM, et al.** Sickle cell disease is associated with early-onset clonal hematopoiesis involving DNA damage response pathway mutations. *Blood*. 2025;146(Suppl 1):8. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-8>.
6. **Chi M, Lucas F, Husami A, Setayesh T, Zhu Z, Kaur H, et al.** Replicative stress-induced aging of hematopoietic stem progenitor cells increases oncogenic mutation burden and incidence of myelodysplasia in sickle cell disease mice. *Blood*. 2025;146(Suppl 1):11. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-11>.
7. **Naik RP, Pawlinski R, Key NS.** When sickle cell trait is not just trait: risk of VTE. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2025;2025(1):291-4. PMID: 41348002.
8. **Obadina MA, Pecker LH.** Proactive management to improve outcomes of high-risk pregnancy in people with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2025;2025(1):511-22. PMID: 41348028.
9. **Habibi A, Etienne-Julan M, Dimopoulou M, Loko G, Flevari P, Elenga N, et al.** Outcomes of pregnancies in sickle cell patients treated with hydroxyurea: findings from the ESCORT-HU cohort studies. *Blood*. 2025;146(Suppl 1):2. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-2>.

# Metabolismo del hierro. Sobrecarga férrica

Maite Moreno Gamiz

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia

## 1. SOBRECARGA FÉRRICA

La sobrecarga férrica se trató de forma amplia en el programa educacional.

### 1.1. Bases biológicas de la sobrecarga férrica. Toxicidad

Las consecuencias clínicas de la sobrecarga férrica están determinadas tanto por la magnitud como por la duración de la exposición al hierro en su forma reducida = hierro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ). El hierro circula en dos estados de oxidación: el hierro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ), altamente reactivo y potencialmente tóxico; y el hierro férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ), forma menos reactiva, susceptible de almacenamiento y cuantificable mediante resonancia magnética (RM). El  $\text{Fe}^{2+}$  participa en reacciones *redox* que amplifican el daño oxidativo y la toxicidad tisular. La ferroportina exporta el hierro en su forma ferrosa ( $\text{Fe}^{2+}$ ), pero para su transporte es previamente oxidado a  $\text{Fe}^{3+}$ , ya que únicamente esta forma puede unirse a la transferrina (Tf).

En condiciones normales, el complejo Tf- $\text{Fe}^{3+}$  se une al receptor de transferrina 1 (TfR1) en la superficie celular, es internalizado y el hierro es liberado para su utilización o almacenamiento intracelular. Posteriormente, la apotransferrina retorna al plasma para continuar el transporte de hierro. Cuando el aporte de hierro excede su utilización, el IST aumenta progresivamente y se compromete la capacidad de la transferrina para fijar hierro. A partir de niveles de saturación del 50% y de forma más marcada por encima del 80%, el  $\text{Fe}^{3+}$  que no puede unirse a la transferrina (ya saturada) se une al citrato, constituyendo la fracción de hierro no unido a transferrina (*non-transferrin-bound iron* –NTBI–). Este hierro puede reducirse fácilmente a  $\text{Fe}^{2+}$ , generando especies altamente reactivas. La presencia de NTBI se asocia con la aparición de hierro plasmático lábil (*labile plasma iron* –LPI–), que promueve la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y el desarrollo de estrés oxidativo: daño celular mediante la oxidación de macromoléculas.

A diferencia de la captación mediada por TfR1, que está regulada negativamente por el contenido intracelular de hierro, el NTBI puede ingresar en las células de manera no regulada a través de transportadores de metales divalentes, incluso en situaciones de sobrecarga intracelular. Este mecanismo favorece la acumulación patológica de hierro a nivel hepático, cardíaco y endocrino (**Figura 1**).

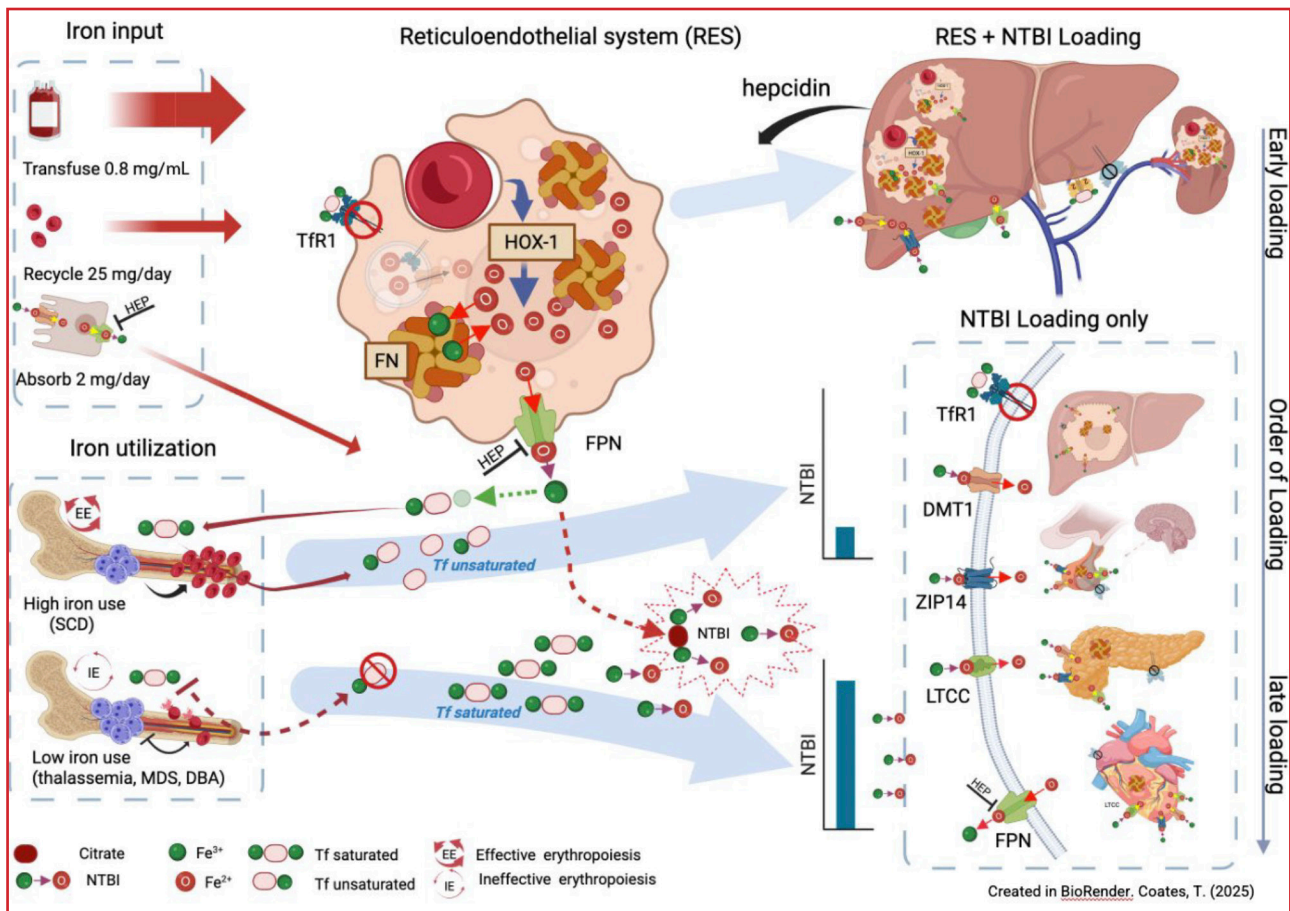


Figura 1.

## 1.2. Cómo cuantificar la sobrecarga férrica

- NTBI, LPI o ROS: indicadores directos de estrés oxidativo. No están disponibles para su medición de forma rutinaria en la práctica clínica.
- Ferritina sérica: ampliamente utilizada por su accesibilidad, aunque presenta limitaciones por su carácter de reactante de fase aguda.
- El IST constituye un marcador indirecto útil y fácilmente accesible de la presencia de NTBI/LPI. Valores de IST > 80% en varones y > 70% en mujeres se asocian con sobrecarga férrica tisular.
- El método más fiable para monitorizar la sobrecarga férrica es la RM. La cuantificación se basa fundamentalmente en la medición del Fe<sup>3+</sup>, que es la fracción no reactiva. Aun sí, la disfunción orgánica puede correlacionarse con la carga férrica estimada por RM, no porque el Fe<sup>3+</sup> almacenado sea directamente citotóxico, sino porque refleja un mayor flujo dinámico de Fe<sup>2+</sup>, responsable del daño tisular. Existe una fuerte correlación entre la concentración de hierro hepático (*liver iron concentration* –LIC–) y el contenido corporal total de hierro ( $r = 0,98$ ;  $p < 0,001$ ).

Tabla 1

Deferasirox (DFX)	Deferiprona (DFP)	Deferoxamina (DFO)
Oral, diaria	Oral (c/8-12 h)	i.v./s.c.
Buena penetración celular. Presenta la vida media más prolongada; no obstante, aproximadamente un tercio de los pacientes lo eliminan en 12 horas. La administración fraccionada de la misma dosis diaria cada 12 horas incrementa el área bajo la curva de exposición entre un 12 y un 24%, reduce la ferritina y mejora la eficacia quelante	Destaca por su excelente penetración intracelular y su mayor eficacia en la eliminación del hierro cardiaco (los cardiomiocitos son especialmente susceptibles al daño oxidativo)	Menor penetración tisular que DFP y DFX
Es nefrotóxico y está contraindicado en Europa con FG < 60 mL/min y por la FDA con FG < 40 mL/min	No presenta nefrotoxicidad y se asocia a un bajo riesgo de sobrequelación. Riesgo de agranulocitosis (1,5%)	La infusión se debe interrumpir durante los procesos infecciosos, porque une el hierro de una forma que lo hace accesible a los microorganismos (no es el caso de DFP y DFX)

FDA: U.S. Food and Drug Administration; FG: filtrado glomerular; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo

### 1.3. Tratamiento quelante (Tabla 1)

El NTBI disminuye de forma inmediata y significativa cuando existen concentraciones adecuadas de quelantes circulantes. Evitan la entrada de Fe<sup>2+</sup> en las células y también ejercen efecto a nivel intracelular. En algunos casos, a pesar de niveles muy elevados de sobrecarga férrica tisular, la función orgánica puede mantenerse preservada, lo que es consistente con la capacidad de los quelantes para amortiguar la toxicidad del hierro intracelular. La continuidad del tratamiento quelante y la adherencia diaria parece ser más determinante que la dosis total para reducir el NTBI. Se requiere una exposición al quelante prácticamente continua (24/7) para que no haya una exposición intermitente a niveles elevados de NTBI, con el consecuente daño celular. El objetivo terapéutico ideal es la normalización de la carga férrica tisular total (que puede llevar años). Sin embargo, incluso la adherencia parcial proporciona cierto grado de protección orgánica.

### 1.4. Manejo de la sobrecarga férrica en adultos con neoplasias mielodisplásicas

La sobrecarga férrica en el síndrome mielodisplásico (SMD) ocurre por una combinación de eritropoyesis ineficaz (EI) (más marcada en neoplasias mielodisplásicas –NMD– con mutación en *SF3B1*) y sobrecarga férrica transfusional. Tras tan solo 20 CH, posiblemente menos si hay EI preexistente, ya ocurre toxicidad tisular.

- **¿Por qué tratar?** Diversos datos preclínicos y estudios clínicos retrospectivos en SMD han demostrado una asociación entre la sobrecarga de hierro y peor función cardiaca, hepática y medular, así como menor supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) a leucemia. Las complicaciones cardiovasculares constituyen una causa frecuente de mortalidad en SMD, observándose disfunción cardiaca en aproximadamente el 18% de los pacientes transfundidos.

La evidencia sugiere un beneficio de la quelación en SMD de bajo riesgo. En estudios comparativos retrospectivos la SG fue significativamente superior en el grupo tratado con quelación ( $p < 0,0001$ ). El único ensayo clínico controlado en este contexto, el estudio *TELESTO*, demostró una mejora significativa en la supervivencia libre de eventos en el grupo tratado con quelación, junto con mejoría clínica a nivel cardíaco.

El estrés oxidativo genera entre otros la activación del inflammasoma NLRP3, daño al ADN y muerte celular. En los progenitores hematopoyéticos, estos mecanismos contribuyen al desarrollo de citopenias. Es más, se ha observado mejoría de las citopenias con diferentes agentes quelantes.

- **¿A quién tratar y cuándo?** No existe un umbral universalmente aceptado para el inicio de la terapia quelante en SMD. Debe considerarse la terapia quelante en pacientes con una expectativa de vida superior a 3 años (IPSS-R  $< 3,5$  o categorías de bajo riesgo según IPSS-M). En la práctica clínica, la indicación de quelación puede plantearse en pacientes dependientes de transfusiones de CH, cuando el IST se aproxima al 80% o cuando existe disfunción orgánica atribuible a sobrecarga férrica. En muchos pacientes, el inicio de la quelación en fases de sobrecarga moderada puede ser razonable, ya que la elección del agente y la dosis puede verse limitada por efectos adversos o comorbilidades.
- **¿Con qué tratar?** La sobrecarga férrica en los SMD debe ser manejada, siempre que sea posible, mediante la inducción o mantenimiento de la independencia transfusional. El quelante de elección en ausencia de contraindicación es deferasirox (dosis habitual de inicio 14 mg/kg/día). Aunque la deferiprona no tiene indicación aprobada en SMD, podría utilizarse. Datos de registros ( $n = 115$ ) sugieren que la incidencia de agranulocitosis no es superior en esta población ( $\sim 1,5\%$ ).

## 1.5. Cómo afecta la sobrecarga férrica al trasplante de progenitores hematopoyéticos

Desde las primeras experiencias en pacientes con talasemia dependiente de transfusión, se ha demostrado un claro impacto de la sobrecarga férrica en los resultados del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Se debe actuar antes, durante y después del TPH.

- 1. Antes del TPH:** prevenir la sobrecarga férrica y el daño tisular asociado al estrés oxidativo. Durante el TPH, los tejidos del paciente van a verse sometidos a un estrés importante (acondicionamiento, enfermedad injerto contra receptor –EICR–, infecciones...) y pueden dañar aún más tejidos u órganos ya debilitados por la exposición prolongada al estrés oxidativo. El estudio prospectivo *ALLIVE*, que incluyó pacientes con SMD y leucemia mieloide aguda (LMA), demostró un aumento de la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) a 100 días en pacientes con presencia de LPI y LIC pretrasplante superior a 7 mg/g de peso seco. A partir de esta evidencia, resulta fundamental que todo paciente candidato a TPH sea evaluado para cuantificar la sobrecarga férrica y el posible daño tisular asociado. En términos de estratificación del riesgo de sobrecarga férrica:
  - Se consideran pacientes de bajo riesgo aquellos con saturación de transferrina  $< 65-70\%$  y ferritina sérica  $< 1.000$  ng/mL.

- Se consideran de alto riesgo: > 20 CH, enfermedades que cursan con EI, ferritina > 1.000 ng/mL o saturación de transferrina > 70-80%. Realizar RM cardiaca T2\*, LIC y FibroScan®.

El tratamiento quelante debe plantearse de forma precoz, idealmente desde el inicio de la dependencia transfusional, incluso en el contexto de hemopatías malignas.

**2. Durante el TPH:** niveles excesivamente elevados de ROS, en el contexto de un estrés oxidativo significativo, pueden afectar a las células madre hematopoyéticas, favoreciendo su agotamiento y apoptosis. El régimen de acondicionamiento induce una liberación masiva de hierro (> 1 g) como consecuencia de la destrucción de los precursores eritroides de la médula ósea (MO). En ausencia de eritropoyesis efectiva, este hierro no es reutilizado, lo que conduce a una saturación completa de la transferrina. Como resultado, aumenta de forma significativa el NTBI y LPI, que amplifican el daño oxidativo. Tras aproximadamente 3-4 semanas, los niveles de NTBI y LPI tienden a retornar a valores basales, aunque estos permanecen elevados en situaciones de sobrecarga férrica. El control del NTBI y LPI durante el TPH es un campo emergente con evidencia limitada, aunque en modelos murinos la quelación mejoró el injerto. Se proponen estrategias en contextos seleccionados, preferiblemente dentro de ensayos clínicos:

- Ante complicaciones por sobrecarga férrica, como arritmias: deferoxamina en pc.
- En recuperación medular lenta, se puede iniciar deferasirox a dosis bajas (tras al menos 4 semanas del TPH).
- Tras consolidar el injerto, el deferasirox también puede considerarse en toxicidad hepática persistente por sobrecarga de hierro.

**3. Después del TPH:** el objetivo es restaurar el normal metabolismo del hierro, para prevenir la toxicidad añadida por la exposición prolongada al hierro. Como habremos alcanzando una eritropoyesis eficaz tras el TPH, además de los quelantes de hierro, la flebotomía puede ser una alternativa a la quelación.

## 2. FERROPENIA, ANEMIA FERROPÉNICA Y FERROTERRAPIA

En el ASH 2025 hablaron de la elaboración de la “guía del déficit de hierro”. Destaca:

- Realizar *screening* de anemia ferropénica en todas las gestantes de forma universal.
- Se establecen nuevos límites para el diagnóstico de ferropenia: < 30 ng/mL (< 20 ng/mL en niños entre 9 meses y 4 años). En adultos con anemia inflamatoria sugieren ferritina < 100 ng/mL + IST < 20%.

Entre los pósteres presentados, destacan nuevos datos sobre la seguridad y la eficacia de la administración de hierro intravenoso en 344 pacientes pediátricos: fue frecuente la hipofosfatemia (45%) con hierro carboximaltosa también en este grupo de población. En cuanto a las conductas de pica: se sugiere que los polimorfismos asociados con la expresión del neuropéptido VF (se expresa casi exclusivamente en tejido cerebral y regula la ingesta de alimentos y el equilibrio energético en modelos animales) podrían actuar en sinergia con la ferropenia para producir conductas de pica.

En la sesión plenaria se presentó la comunicación oral *Deciphering the dilemma: Intravenous iron use in iron deficiency anemia during acute infections*, basada en un estudio retrospectivo con datos de la TriNetX Research Network. Mostró una reducción de la mortalidad en pacientes con anemia ferropénica e infecciones agudas tratados con hierro intravenoso.

### 3. EJE HEPCIDINA-FERROPORTINA Y TARGETS TERAPÉUTICOS

La hepcidina es el regulador clave de la homeostasis del hierro: modula la absorción, su reciclaje y movilización. Ejerce su efecto regulador uniéndose a la ferroportina, única proteína conocida exportadora de hierro, presente en enterocitos, hepatocitos y macrófagos. Una vez que la hepcidina se ha unido a la ferroportina, la ferroportina se internaliza y se degrada mediante proteólisis. De esta manera, disminuye la absorción del hierro intestinal y la circulación del hierro desde el sistema reticuloendotelial.

- Reguladores positivos de la hepcidina: sobrecarga férrica, estímulos inflamatorios, hemojuvelina (correceptor de BMP), BMP.
- Reguladores negativos: la actividad eritropoyética mediante la eritroferrona (ERFE), el déficit de hierro, la matriptasa-2 (TMPRSS6).

#### 3.1. En neoplasias mieloproliferativas crónicas (Tabla 2)

Tabla 2				
Molécula	Clase	Mecanismo de acción	Características EC	Resultados
<b>Rusfertida s.c.</b>	Péptido mimético de hepcidina sintético	Contiene un dominio de unión a ferroportina funcional: se une directamente a la ferroportina y la degrada	Fase 3. <i>VERIFY</i> (rusfertida vs. placebo en PV) Se presentan los resultados de la parte 1b (32-52 semanas)	Control sostenido y duradero del hematocrito (< 45%), junto con una reducción significativa de la necesidad de flebotomías EA: reacción sitio de infusión (47%)
<b>Sapablursen s.c.</b>	Tmprss6 ASO	La regulación negativa del producto del gen <i>TMPRSS6</i> impide la degradación de HJV y aumenta la expresión de hepcidina endógena	Fase 2 Dos cohortes de baja y alta dosis N = 49	Disminuyó la necesidad de flebotomías Aumenta los niveles de hepcidina y de ferritina EA: reacción sitio de infusión (12%)
<b>DISC 0974</b>	Anticuerpo monoclonal humanizado Anti-hemojuvelina	Disminuir la expresión de hepcidina endógena	Fase 2. <i>Rally MF</i> En MF + anemia	Resultados preliminares, aumento de hemoglobina
<b>DISC 3405</b>	Anticuerpo monoclonal humanizado Anti-TMPRSS6	Estimular la producción endógena de hepcidina	Fase 2 en PV	En reclutamiento

MF: mielofibrosis; PV: policitemia vera; s.c.: subcutáneo

### 3.2. En hemoglobinopatías

Comunicación oral sobre el impacto de la sobrecarga férrica en la eficacia terapéutica de la supresión de TMPRSS6 en modelos de  $\beta$ -talasemia. La inhibición de TMPRSS6 en modelos murinos de  $\beta$ -talasemia reduce el hierro y mejora la eritropoyesis, pero estos efectos no se reproducen consistentemente en humanos. El objetivo del estudio fue evaluar cómo la sobrecarga férrica modula la eficacia de los ASO dirigidos contra TMPRSS6 en  $\beta$ -talasemia. Los resultados mostraron que, el efecto de la inhibición de TMPRSS6 se atenúa significativamente en presencia de sobrecarga férrica más intensa, ya sea inducida por concentraciones elevadas de ERFE o por la administración exógena de hierro.

En otra comunicación oral, se describieron por primera vez datos sobre la regulación genómica de la ERFE. Se ha identificado una región en 3' UTR implicada en el control de la expresión génica (confirmado su papel funcional mediante tecnología CRISPR/Cas9).

## REFERENCIAS

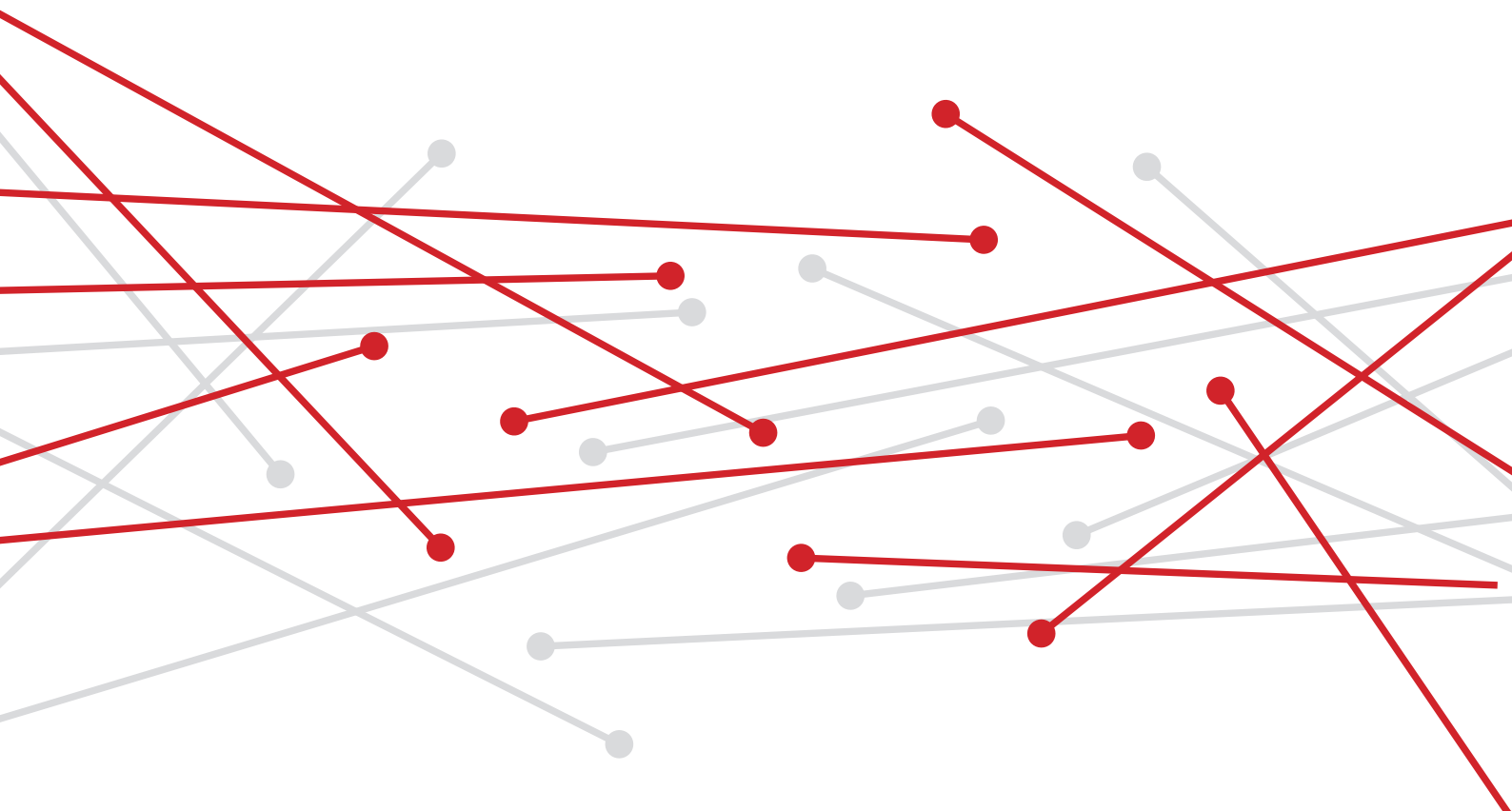
- **Angelucci E.** Iron toxicity and hematopoietic cell transplantation: do we understand why iron affects transplant outcome? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2025;2025(1):96-102. PMID: 41347965.
- **Coates TD.** From treatment to biology and back: managing iron overload in transfused hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2025;2025(1):103-10. PMID: 41347999.
- **Kuykendall A, Bankar A, Pettit K, Shatzel J, Lucchesi A, García Gutiérrez V, et al.** Rusfertide or placebo plus current standard-of-care therapy for polycythemia vera: Durability of response and safety results through week 52 from the randomized controlled phase 3 VERIFY study. *Blood.* 2025;146(Supplement 1):81. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-81>.
- **Leitch HA, Buckstein R.** Management of iron overload in adult myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2025;2025(1):87-95. PMID: 41347966.
- **Zhang V, Barrett T, Nemeth E, Ganz T.** Therapeutic effects of Tmprss6 suppression are negated by iron overload in a mouse model of beta-thalassemia. *Blood.* 2025;146(Supplement 1):526. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-526>.



## NOTAS

A series of horizontal dotted lines for taking notes, consisting of 25 rows.

# COMPLEMENTOPATÍAS. DIAGNÓSTICO Y MANEJO TERAPÉUTICO





# Papel del complemento en hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome hemolítico urémico atípico o mediado por complemento. Qué hemos aprendido del tratamiento con inhibidores del complemento

Santiago Rodríguez de Córdoba

Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas. Madrid

## EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO Y SU REGULACIÓN

El sistema del complemento es un componente esencial de la inmunidad innata formado por más de 50 proteínas que actúan en cascada. Sus funciones principales son la defensa frente a infecciones, la eliminación de células apoptóticas, restos celulares e inmunocomplejos, y la modulación de la respuesta adaptativa. Puede activarse por 3 vías independientes: la vía clásica (VC), iniciada por el reconocimiento de inmunocomplejos por el complejo C1; la vía de las lectinas (VL), desencadenada por la unión de lectinas o ficolinas a carbohidratos de la superficie de patógenos; y la vía alternativa (VA), que está permanentemente activada a bajo nivel a través del mecanismo de *tick-over*, por el cual el C3 plasmático se hidroliza espontáneamente de forma continua. Las 3 vías convergen en la activación de C3, que es escindido en C3b y C3a por las correspondientes convertasas de C3. El C3b generado dispone de un enlace tioéster activo que le permite unirse covalentemente a cualquier superficie próxima, opsonizándola, y puede además incorporarse a nuevas convertasas de C3 de la VA formando un potente bucle de amplificación. Cuando la densidad de C3b depositado sobre una superficie es suficientemente elevada, se activa C5 (mediante un cambio conformacional inducido por el propio agregado de C3b que lo hace susceptible al corte por la convertasa de C3/C5) generando C5b y la anafilatoxina proinflamatoria C5a. El C5b inicia el ensamblaje de la vía terminal del complemento a través de la incorporación secuencial de C6, C7, C8 y múltiples moléculas de C9, formando el complejo de ataque a la membrana (MAC, C5b-9), un canal lítico que provoca la lisis osmótica de la célula diana.

Dado el potencial destructivo de este sistema, su activación debe estar estrictamente restringida a las superficies de patógenos o células dañadas, y no extenderse a los tejidos propios del huésped. Para ello, existe un conjunto de reguladores que actúan en distintos puntos de la cascada. Entre los reguladores solubles destacan el factor H (FH), principal regulador de la VA tanto en fase fluida como sobre superficies celulares (donde reconoce polianiones como el ácido siálico, propios de las células del huésped), el factor I (FI), que inactiva proteolíticamente el C3b en presencia de cofactores como FH, MCP o CR1, generando los fragmentos iC3b y C3dg, y el inhibidor de C1 (C1inh). Entre los reguladores de membrana destacan DAF (CD55), que promueve la disociación de las convertasas de C3; MCP (CD46) y CR1 (CD35), que

actúan como cofactores del FI en la inactivación de C3b; y CD59, que inhibe la incorporación de C9 al complejo C5b-8, bloqueando la formación del MAC. La regulación de la VA es especialmente crítica porque, al estar permanentemente activa, requiere una inhibición continua y eficiente que evite el depósito accidental de C3b sobre los tejidos normales. Cuando estos mecanismos reguladores fallan (por factores genéticos, adquiridos o ambientales) se produce una desregulación del complemento que puede desencadenar enfermedades inflamatorias, autoinmunes o hemolíticas, como es el caso de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y el síndrome hemolítico urémico mediado por complemento (CM-SHU).

## MECANISMO PATOGENICO EN LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA: DE LA MUTACIÓN EN *PIGA* A LA HEMÓLISIS

La HPN es una enfermedad hematológica rara caracterizada por hemólisis intravascular mediada por complemento, trombofilia grave y fallo medular. Su origen reside en la expansión clonal de una célula progenitora hematopoyética que porta una mutación somática en el gen *PIGA*, cuyo producto es esencial para la biosíntesis del anclaje glucosilfosfatidilinositol (GPI). La pérdida de este anclaje impide la expresión en la superficie celular de todas las proteínas GPI-dependientes, entre las cuales se encuentran los dos reguladores del complemento de membrana más relevantes para el eritrocito: DAF (CD55) y CD59. En condiciones normales, DAF promueve la disociación de las convertasas de C3 de la VA evitando la amplificación del depósito de C3b, y CD59 bloquea la incorporación de C9 al complejo C5b-8 impidiendo la formación del MAC. Su ausencia en los eritrocitos HPN (E-HPN) hace que estas células sean extraordinariamente vulnerables a la activación del complemento sobre su superficie.

Aunque la ausencia de ambos reguladores contribuye al fenotipo hemolítico, sus papeles son cualitativamente distintos. La deficiencia aislada de DAF (fenotipo Inab) provoca un depósito de C3 unas 20 veces superior al de los eritrocitos normales, pero no da lugar a hemólisis clínicamente relevante, mientras que los individuos con deficiencia congénita de CD59 presentan hemólisis crónica. Esto señala que es la ausencia de CD59 (y la consiguiente formación del MAC) el factor crítico para la lisis intravascular. En ausencia de DAF, el control de la VA sobre los E-HPN recae principalmente sobre el regulador plasmático FH y sobre CR1, cuya expresión en la superficie eritrocitaria varía entre individuos (determinada por el polimorfismo CR1-H/CR1-L) y condiciona en gran medida el grado de opsonización y la respuesta al tratamiento anticomplemento, como veremos más adelante.

La desregulación del complemento sobre los E-HPN tiene dos consecuencias clínicas principales. La primera es la hemólisis intravascular por lisis osmótica mediada por el MAC, responsable de la anemia, la hemoglobinuria y la liberación al torrente sanguíneo de hemoglobina libre y ADP; este último activa las plaquetas y promueve la trombosis, que es la complicación más grave y la principal causa de morbimortalidad en HPN. La segunda consecuencia es la activación de leucocitos y plaquetas GPI-deficientes, que amplifica la respuesta proinflamatoria y el estado protrombótico. La clara implicación de la desregulación del complemento como causa primaria del cuadro clínico justificó el desarrollo de inhibidores del complemento como tratamiento de primera línea en HPN.

## ECULIZUMAB: TRANSFORMACIÓN DEL MANEJO DE LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA Y HALLAZGOS INESPERADOS

La introducción de eculizumab, anticuerpo monoclonal humanizado inhibidor de C5, transformó radicalmente el pronóstico de la HPN al bloquear la vía terminal del complemento, prevenir la hemólisis intravascular y mejorar de forma significativa la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes<sup>(1)</sup>. Sin embargo, el tratamiento con eculizumab reveló una consecuencia imprevista: al impedir la lisis de los E-HPN, permitió la supervivencia de eritrocitos masivamente opsonizados con fragmentos de C3 (C3b, iC3b, C3dg). Estos E-HPN opsonizados se vuelven susceptibles de ser eliminados por opsonofagocitosis en el sistema reticuloendotelial del hígado y el bazo (hemólisis extravascular), lo que explica la persistencia de hemólisis residual y las necesidades transfusionales en una proporción relevante de los pacientes a pesar de un aparente control de la hemólisis intravascular. Risitano *et al.*<sup>(2)</sup> demostraron que el porcentaje de E-HPN opsonizados con C3 es enormemente heterogéneo entre pacientes (desde menos del 1% hasta más del 60%) y se correlaciona con los niveles de reticulocitos y la respuesta hematológica al tratamiento. Los pacientes con respuesta óptima presentaban porcentajes significativamente inferiores de E-HPN opsonizados.

La heterogeneidad en la opsonización de los E-HPN tiene una base genética parcialmente identificada. Se ha demostrado que los niveles de CR1 en los eritrocitos (determinados por el polimorfismo CR1-H/CR1-L) se correlacionan con el porcentaje de E-HPN opsonizados y con el riesgo de dependencia transfusional durante el tratamiento. Asimismo, variantes germinales raras en el gen del factor H (*CFH*) son significativamente más frecuentes en pacientes con HPN que en controles sanos y sus portadores muestran mayor probabilidad de depender de transfusiones bajo tratamiento con eculizumab. La presencia de variantes en C3 (como la mutación Arg505His) también puede interferir directamente con la unión de inhibidores proximales como pegcetacoplán y con la regulación de C3b por el factor H, constituyendo así un mecanismo de resistencia farmacológica<sup>(3)</sup>.

## NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS: INHIBIDORES PROXIMALES Y COMBINADOS

Los inhibidores proximales del complemento actúan aguas arriba de C5, bloqueando la amplificación de la vía alternativa y, con ello, tanto la hemólisis intravascular como la extravascular:

- **Pegcetacoplán** (inhibidor de C3/C3b): en el ensayo *PEGASUS* fase 3, demostró mayor incremento de hemoglobina y reducción de necesidades transfusionales en comparación con eculizumab en pacientes con HPN y anemia persistente. Sin embargo, la frecuencia de episodios de BTH (*breakthrough hemolysis*) bajo pegcetacoplán oscila entre el 20 y el 30%, con una tasa de aproximadamente el 24% en *PEGASUS* y del 27% en cohortes del mundo real (Reino Unido-Francia), frecuentemente desencadenados por infección o inflamación<sup>(4)</sup>.
- **Iptacopán** (inhibidor del factor B): en el ensayo *APPLY-PNH* fase 3, demostró superioridad frente a los inhibidores de C5 como monoterapia oral, controlando tanto la hemólisis intravascular como la extravascular. La incidencia de BTH fue notablemente menor, en torno al 5-7%<sup>(5)</sup>.

- **Ravulizumab + danicopán** (inhibidor de C5 + inhibidor del factor D): el ensayo *ALPHA* fase 3 demostró un incremento significativo de hemoglobina (~2,9 frente a ~0,5 g/dL con placebo) en pacientes con hemólisis extravascular persistente pese a inhibición de C5, con mejoría de la fatiga y la calidad de vida. La estrategia de bloqueo dual C5 + factor D controla eficazmente ambos mecanismos hemolíticos.

A pesar de los avances terapéuticos descritos, los episodios de hemólisis irruptiva o de brecha (BTH) persisten con todos los inhibidores disponibles. Con eculizumab y ravulizumab, la BTH afecta a aproximadamente un 25% de los pacientes, asociada habitualmente a infecciones, cirugía u otras situaciones de activación intensa del complemento. Con pegcetacoplán, la frecuencia de BTH en los ensayos clínicos y en cohortes del mundo real se sitúa en torno al 20-27%<sup>(6)</sup>, con episodios frecuentemente relacionados con infecciones o inflamación. Incluso iptacopán, con la menor tasa registrada, presenta BTH en el 5-7% de los pacientes en los ensayos de fase 3. La combinación ravulizumab + danicopán reduce esta incidencia, aunque no la elimina por completo. Este panorama subraya que ningún inhibidor anticomplemento disponible garantiza una protección absoluta frente a la hemólisis irruptiva en todos los pacientes y que la identificación de los factores individuales que predisponen a estos episodios sigue siendo una necesidad clínica urgente.

## MECANISMO PATOGENÉTICO EN SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO

El síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), actualmente denominado CM-SHU, se manifiesta con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño renal agudo. Su mecanismo patogénico está relacionado en el 60% de los casos con mutaciones en los genes *CFH*, *CFI*, *C3*, *MCP*, *CFB* y *CFHR1* o autoanticuerpos anti-FH que afectan la regulación de la vía alternativa del complemento en las superficies celulares. El mecanismo patogénico en CM-SHU es único independientemente del factor de riesgo. En los pacientes con riesgo genético o autoinmune al SHUa, una situación que active el complemento no se regulará adecuadamente sobre la superficie endotelial, activándose la vía terminal y la formación del MAC, que dañará los endotelios, activando fenómenos protrombóticos. El tratamiento se basa en anticuerpos monoclonales dirigidos contra C5 como eculizumab, ravulizumab o crovalimab, que inhiben la activación del C5 y previenen la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC).

## IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON ECULIZUMAB EN SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO Y RETOS POR RESOLVER

La inhibición terminal del complemento con eculizumab transformó radicalmente el pronóstico del SHUa, convirtiéndolo de una enfermedad frecuentemente fatal en una condición crónica manejable. El bloqueo de C5 permite un control rápido de la actividad TMA, con normalización de plaquetas y marcadores de hemólisis en pocos días, mejora significativa de la función renal

y reducción de la progresión a fallo renal. La profilaxis anti-C5 reduce además la recurrencia postrasplante y mejora los resultados del injerto<sup>(7)</sup>.

Sin embargo, eculizumab no está exento de limitaciones importantes. No es curativo: controla la actividad de la enfermedad, pero no corrige la desregulación genética o adquirida subyacente. El bloqueo terminal del complemento aumenta aproximadamente 500 veces la susceptibilidad a bacterias encapsuladas, especialmente *Neisseria meningitidis*, por lo que la vacunación es obligatoria, aunque no elimina completamente el riesgo. A ello se suma su coste elevado, que condiciona el acceso al tratamiento en muchos sistemas sanitarios.

A pesar de estos avances, quedan retos clínicos relevantes por resolver. El diagnóstico sigue siendo complejo: no existe un único biomarcador fiable y los resultados de la genética del complemento no siempre son concluyentes. En los SHUa secundarios, el beneficio del tratamiento es menos predecible, dado que el complemento puede actuar como amplificador del daño endotelial y no como su impulsor primario. Por último, la duración óptima del tratamiento permanece sin resolver: la interrupción conlleva riesgo de recidiva grave y rápida, por lo que la decisión debe individualizarse en función del perfil genético, la gravedad previa de la enfermedad y el estado renal del paciente.

## EL ESTUDIO GENÉTICO Y MOLECULAR DEL COMPLEMENTO: VALOR CLÍNICO EN SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO O MEDIADO POR COMPLEMENTO Y HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

El análisis completo del sistema del complemento (genética, biomarcadores y autoanticuerpos) es una herramienta imprescindible en el manejo de las enfermedades mediadas por complemento. Su utilidad, sin embargo, es cualitativamente diferente según la enfermedad de que se trate.

**En el CM-SHU**, el estudio genético molecular ha alcanzado un nivel de madurez considerable. Se dispone de paneles de secuenciación que cubren todos los genes relevantes del complemento (NGS, Sanger, MLPA), incluyendo el genotipado de polimorfismos de riesgo y la detección de reordenamientos en la región FH/FHR<sup>(8)</sup>. A esto se suma la determinación de autoanticuerpos anti-FH (IgG e IgM) y de biomarcadores plasmáticos (C3, C4, FH, FI, FB, properdina, sC5b-9, fragmentos activados de C3). El mapa de factores genéticos y adquiridos está, en gran medida, trazado: se conocen las principales variantes patogénicas, su efecto aditivo sobre el riesgo de recidiva y se han descrito causas más raras como las variantes en *C1GALT1C1* (COS-MC), responsables de formas neonatales con dependencia completa de eculizumab. Cabe esperar que en los próximos años el descubrimiento de nuevas causas genéticas sea limitado.

La principal barrera ya no es la detección de variantes, sino su clasificación precisa e interpretación clínica, que sigue siendo un reto mayor incluso en centros con acceso a secuenciación de última generación. En este contexto, el valor diferencial del laboratorio reside hoy en distinguir las formas verdaderamente mediadas por complemento de las formas secundarias de

SHU, en las que la activación del complemento actúa como amplificador y no como mecanismo primario. Esta distinción tiene consecuencias directas sobre el tratamiento: determinar si existe desregulación constitutiva del complemento permite confirmar el diagnóstico, orientar el manejo a corto y largo plazo, evaluar el riesgo de recidiva postrasplante renal y fundamentar la decisión de mantener o interrumpir el tratamiento. Es importante señalar que un 40% de los CM-SHU continúan siendo negativos para variantes genéticas y autoanticuerpos, lo que subraya la necesidad de desarrollar biomarcadores funcionales que permitan detectar activación del complemento incluso en ausencia de causa genética identificable.

**En la HPN**, el papel del estudio genético molecular del complemento es distinto, pero igualmente relevante. No se trata de establecer el diagnóstico –que descansa en la detección del clon GPI-deficiente–, sino de explicar la heterogeneidad en la respuesta al tratamiento y orientar la elección terapéutica. Variantes germinales en *CR1*, *FH* y *C3* modulan el grado de opsonización de los eritrocitos HPN y condicionan tanto la eficacia de los inhibidores terminales como la de los inhibidores proximales. El ejemplo más claro son las variantes de ganancia de función en el anillo MG de C3 (C3R505H, C3R161W, C3R592W), que reducen la afinidad de pegcetacoplán por su diana e impiden la regulación de C3b por FI/FH, constituyendo un mecanismo de resistencia farmacológica con relevancia poblacional directa (~0,8% de la población general)<sup>(3)</sup>. En este escenario, la monitorización funcional de la activación del complemento adquiere especial protagonismo. El ensayo AP50 (que cuantifica la actividad hemolítica de la vía alternativa sobre eritrocitos de conejo en condiciones de activación máxima) ofrece una ventana al estado de inhibición local del complemento sobre la superficie celular, que no siempre se refleja en los parámetros plasmáticos convencionales. Un paciente puede mostrar niveles plasmáticos de C3 normales y ausencia de fragmentos de activación circulantes y, sin embargo, presentar una inhibición incompleta sobre los eritrocitos HPN, con el consiguiente riesgo de hemólisis irruptiva ante cualquier estímulo inflamatorio o infeccioso. La determinación periódica de AP50, junto con los niveles de iC3b + C3dg, properdina, sC5b-9 y el porcentaje de eritrocitos HPN C3<sup>+</sup>, permite identificar a los pacientes con mayor riesgo y guiar los ajustes de dosificación en tiempo real.

En definitiva, tanto en CM-SHU como en HPN, el estudio del complemento se ha convertido en un instrumento de medicina de precisión: clasifica pacientes, anticipa complicaciones, detecta resistencias y orienta la elección y la duración del tratamiento. El reto pendiente es su implementación sistemática y la validación prospectiva de los biomarcadores funcionales que han de guiar estas decisiones.

## CONCLUSIONES

- Tanto en HPN como en CM-HUS, la inhibición terminal del complemento ha supuesto un antes y un después, mejorando drásticamente la supervivencia y la calidad de vida. Sin embargo, en ninguna de las dos enfermedades resulta curativa. En HPN, la inhibición terminal tiene limitaciones inherentes que los inhibidores proximales han venido a resolver, aunque sigue habiendo retos pendientes.
- La genética del complemento es determinante para la respuesta al tratamiento y el riesgo individual.

- El manejo debe individualizarse según el mecanismo patogénico de cada paciente. Tanto en HPN como en CM-HUS, el perfil genético y los biomarcadores funcionales del complemento son herramientas esenciales para seleccionar la estrategia terapéutica óptima, anticipar complicaciones y tomar decisiones sobre la duración del tratamiento.

## Referencias

1. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162(1):62-73. PMID: 23617322.
2. Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood*. 2009;113(17):4094-100. PMID: 19179465.
3. Rodríguez de Córdoba S, Reparaz Suevos A, González Sanz S, Fernández FJ, Vega MC, Varela EC, et al. C3 mutations and poor pegcetacoplan response in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Front Immunol*. 2025;16:1723596. PMID: 41383613.
4. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1028-37. Erratum in: *N Engl J Med*. 2024;390(11):1060. PMID: 33730455.
5. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2024;390(11):994-1008. PMID: 38477987.
6. Griffin M, Kelly R, Brindel I, Maafa L, Trikha R, Muus P, et al. Real-world experience of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2024;99(5):816-23. PMID: 38348608.
7. Vivarelli M, Barratt J, Beck LH Jr, Fakhouri F, Gale DP, Goicoechea de Jorge E, et al.; for Conference Participants. The role of complement in kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2024;106(3):369-91. PMID: 38844295.
8. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(8):543-53. PMID: 33953366.



# Mecanismo y diagnóstico de la hemólisis intra- y extravascular. Cambios del hierro en la hemoglobinuria paroxística nocturna

Miguel Gómez Álvarez

Hospital Clínico San Carlos. Madrid; International PNH Interest Group

## INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal adquirida de la célula progenitora hematopoyética, en la que la mutación del gen *PIG-A* determina la pérdida de la molécula de anclaje glicofosfatidilinositol (GPI). A GPI se unen multitud de moléculas de señalización, entre ellas reguladores del complemento. Dos de estos reguladores son CD55 y CD59, cuya función es crucial para la protección de los eritrocitos autólogos frente a la actividad del complemento. La pérdida de estos reguladores en los pacientes con HPN condiciona hemólisis intravascular (IVH) de los hematíes, que se manifiesta por medio de fatiga/astenia, anemia en grado variable, hemoglobinuria, elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH) y se asocia a un riesgo aumentado de trombosis, incluso en adultos jóvenes.

La HPN está también relacionada estrechamente con fenómenos de fallo medular, especialmente la aplasia medular (AA), y a algunos síndromes mielodisplásicos hipoplásicos (SMD). La incidencia y prevalencia de esta enfermedad son respectivamente, 1-2 casos por millón de habitantes/año y 8-20 casos por millón de habitantes. El diagnóstico es más frecuente entre los 35 y los 40 años de edad, aunque puede presentarse en todas las edades.

El diagnóstico de la HPN se realiza por medio de citometría de flujo, demostrando la presencia de clones celulares con deficiencia de moléculas asociadas a GPI en superficie, pudiendo realizarse esta determinación del tamaño del clon en granulocitos, monocitos y hematíes.

Se puede dividir a los pacientes con clon HPN en distintas categorías, siendo la principal distinción relevante la que divide a los pacientes con HPN clásica o hemolítica y a los pacientes con clones HPN “subclínicos” o en el seno de fallos medulares. A lo largo de esta revisión se hará referencia únicamente al grupo de pacientes con HPN clásica o hemolítica.

**Tabla 1.** Diferencias entre hemólisis intravascular y extravascular en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna

Parámetros	Hemólisis intravascular	Hemólisis extravascular
LDH	Elevada/Muy elevada	Normal/Levemente elevada (< 1,5 límite superior de la normalidad)
Reticulocitos	Elevados	Elevados
Bilirrubina	Normal	Elevada
Test de Coombs directo	Negativo	Positivo para C3
Diferencia entre clon HPN granulocitos/monocitos y clon eritroide	Presente	Presente
Presentación	Paciente <i>naïve</i> Hemólisis de brecha/irruptiva	Paciente bajo tratamiento con inhibidores de C5

## HEMÓLISIS INTRAVASCULAR Y HEMÓLISIS EXTRAVASCULAR

Antes de 2005, no se contaba con un tratamiento específico para la enfermedad y la principal causa de mortalidad en estos pacientes era la trombosis relacionada con la IVH. El desarrollo de eculizumab, el primer inhibidor terminal del complemento, cuya diana es C5, cambió radicalmente la supervivencia de estos pacientes, controlando la IVH y reduciendo el riesgo de trombosis. Desde entonces, se han desarrollado otros inhibidores terminales del complemento, ravulizumab y crovalimab, otros inhibidores dirigidos a C5 con inhibición más completa y duradera.

Los inhibidores terminales del complemento o inhibidores de C5 (iC5) reducen significativamente el riesgo de trombosis en los pacientes con HPN<sup>(1,2)</sup>, pero solo normalizan la hemoglobina en torno a un 20-25% de los pacientes, por lo que un 75% aún se mantienen anémicos a pesar de una adecuada inhibición de C5<sup>(3)</sup>. Este fenómeno podría explicarse en parte por episodios de hemólisis irruptiva o de brecha (BTH), que pueden ocurrir en los pacientes tratados con inhibidores del complemento ante condiciones activadoras del complemento (CAC), pero se ha descrito otra causa como la responsable principal de la ausencia de respuesta completa de la anemia en los pacientes HPN tratados con iC5: la hemólisis extravascular<sup>(4)</sup> (**Tabla 1**).

Esta hemólisis extravascular (EVH) puede ser considerada un efecto no esperado de la inhibición terminal del complemento, en la que se mantiene la activación de la porción proximal del complemento sobre los hematíes sin reguladores del complemento. Los iC5 bloquean de forma adecuada la formación del complejo de ataque de membrana (MAC) pero no impiden el funcionamiento del bucle de amplificación de C3 y la acción de su convertasa. De esta manera, los hematíes, que ya no están siendo lisados intravascularmente por C5-MAC, van acumulando en su superficie C3, ya que son deficitarios para CD55. Esta superficie eritrocitaria marcada con depósitos de C3 es una señal para la opsonización y fagocitosis por medio del sistema reticuloendotelial fagocítico, constituyéndose así el mecanismo de la hemólisis extravascular en los pacientes con HPN tratados con iC5.

La hemólisis extravascular puede ser identificada en los pacientes tratados con iC5 por medio de los siguientes parámetros: anemia en grado variable, reticulocitosis, LDH normal o poco elevada, bilirrubina elevada y test de Coombs directo positivo, con fraccionado positivo para C3<sup>(5)</sup>. En estos pacientes también se puede observar una diferencia entre el tamaño del clon granulocítico y el tamaño del clon eritroide, que refleja que se mantiene un proceso de hemólisis selectiva de los hematíes HPN, aunque se trate de una EVH.

Los inhibidores proximales del complemento solucionan este problema, controlando tanto la IVH como la EVH, por medio de sus distintas dianas: C3 (pegcetacoplán), factor B (iptacopán) y factor D (iptacopán). En los pacientes tratados con inhibidores del complemento proximal se consigue la normalización de la hemoglobina, la desaparición de la reticulocitosis y la normalización de la bilirrubina<sup>(6)</sup>. También se observa una disminución significativa de la diferencia entre los clones HPN granulocítico y eritroide, pudiendo llegar a igualarse, reflejando el control completo de la hemólisis<sup>(7)</sup>.

## CAMBIOS DEL METABOLISMO FÉRRICO EN LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Para hablar sobre el metabolismo del hierro en la HPN conviene diferenciar 3 estados de la enfermedad, ya comentados previamente: el paciente *naïve* (sin tratamiento), el paciente que recibe tratamiento con iC5 y el paciente que recibe tratamiento con inhibidores proximales del complemento.

Los pacientes *naïve* con HPN clásica o hemolítica pueden presentar ferropenia, principalmente debida a la hemoglobinuria que resulta de la hemólisis intravascular de los hematíes. Este fenómeno se asocia a hemosiderosis renal, como ocurre en otras enfermedades con IVH como la enfermedad de células falciformes, como fue demostrado por Hill *et al.*<sup>(8)</sup> y Risitano *et al.*<sup>(9)</sup>. Esta situación de hemosiderosis renal es reversible una vez se controla la IVH por medio del tratamiento con iC5.

Una vez se instaura el tratamiento con iC5, la hemólisis intravascular queda restringida a los episodios de hemólisis irruptiva o de brecha, con lo que desaparece la hemoglobinuria crónica. En esta situación, debería resolverse la ferropenia, aunque algunos pacientes pueden requerir suplementación inicialmente, y debería valorarse la ferropenia en pacientes tratados con iC5 que sufran anemia con reticulocitos disminuidos (además de la falta de otros hematínicos o la presencia de fallo medular).

No obstante, hay evidencia creciente de que, en los pacientes con iC5 no se restablece una homeostasis normal del hierro, sino que en estos pacientes con hemólisis extravascular crónica se establece de forma progresiva una situación de sobrecarga de hierro. Experiencias recientes han demostrado cambios en la ferritina sérica<sup>(10)</sup> y en la concentración hepática de hierro<sup>(11)</sup>, dos de los parámetros de mayor uso para la valoración de la sobrecarga férrica.

Actualmente, seguimos necesitando mayor evidencia al respecto de la conexión entre los mecanismos fisiopatológicos que unen los dos fenómenos de hemólisis extravascular crónica y sobrecarga férrica, así como encontrar los biomarcadores ideales para medir su impacto en estos pacientes.

## Referencias

1. **Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al.** Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-333997>.
2. **Kelly RJ, Holt M, Vidler J, Arnold LM, Large J, Forrest B, et al.** Kulasekararaj, Lindsay Mitchell, Shreyans Gandhi; Treatment outcomes of complement protein C5 inhibition in 509 UK patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2024;143(12):1157-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2023021762>.
3. **Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, Silva BGP, Calado RT, Barone F, et al.;** Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Bone Marrow Transplantation. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(10):2600-2. PMID: 34226670.
4. **Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al.** Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019;10:1157. PMID: 31258525.
5. **Panse J.** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Where we stand. *Am J Hematol*. 2023;98 Suppl 4:S20-S32. PMID: 36594182.
6. **Bienz M, Patriquin CJ.** The varieties of therapeutic experience: navigating treatment options for patients with PNH. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2025;2025(1):154-63. PMID: 41348037.
7. **Morado-Arias M, Ballesteros M, Gómez-Álvarez M, Herrera F, Villegas A.** Response to Pegcetacoplan in Patients with PNH Assessed By Erythroid Clonal Size and Laboratory Markers. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):5679. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-203498>.
8. **Hill A, Reid SA, Rother RP, Gladwin MT, Collinson PO, Gaze DC, et al.** High Definition Contrast-Enhanced MR Imaging in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Suggests a High Frequency of Subclinical Thrombosis. *Blood*. 2006;108(11):979. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.V108.11.979.979>.
9. **Risitano AM, Imbriaco M, Marando L, Seneca E, Soscia E, Malcovati L, et al.** From perpetual haemosiderinuria to possible iron overload: iron redistribution in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria patients on eculizumab by magnetic resonance imaging. *Br J Haematol*. 2012;158(3):415-8. PMID: 22571809.
10. **Risitano A, de Castro C, Frieri C, Han B, Kelly R, Kulasekararaj A, et al.** Serum ferritin changes in iptacoplan-treated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2025;146(Supplement 1):4974. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-4974>.
11. **Gómez Álvarez M, González Fernández FA, Bolaños Calderón E, Nava Muñoz A, Melo Arias AF, Benavente Cuesta C, et al.** Iron overload and iron chelation therapy in PNH patients on complement inhibitors: A single centre experience. *Blood*. 2025;146(Supplement 1):1419. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-1419>.
12. **Castruccio Castracani C, Bright M, Patel J, Peslak S, Cheng A, Breda L, et al.** Real-world comparative effects of curative and disease-modifying therapies on ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia. *Blood*. 2025;146(Supplement 1):176. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-176>.

# Fallo de respuesta: hemólisis irruptiva. Diagnóstico y tratamiento

María de la O Abío Calvete

Hospital Universitario de Toledo

## INTRODUCCIÓN<sup>(1)</sup>

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad rara, clonal y adquirida de la célula progenitora hematopoyética, debida a mutaciones en el gen *PIG-A* localizado en el brazo corto del cromosoma X. Se caracteriza por una activación de la vía alternativa del complemento de manera persistente que produce hemólisis intravascular y hemoglobinuria, así como un estado protrombótico, pudiendo combinarse con insuficiencia de la médula ósea.

En la actualidad, se dispone de diversos fármacos aprobados que inhiben la cascada del complemento a diferentes niveles y que podemos clasificar en dos grupos:

- Tratamientos que actúan a nivel terminal de la vía del complemento (inhiben C5): eculizumab (y sus biosimilares), ravulizumab y crovalimab.
- Tratamientos que actúan a nivel proximal de la vía del complemento: pegcetacoplán, danicopán (unido a eculizumab o ravulizumab) e iptacopán (inhibición a nivel de C3, factor D y factor B respectivamente).

## FALLO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO<sup>(1-3)</sup>

Se ha realizado una tentativa para clasificar la respuesta al tratamiento en pacientes con HPN en función de sus necesidades transfusionales, así como el nivel de LDH y hemoglobina, pero no existen unos criterios establecidos. Pese a ello, la persistencia de anemia y/o hemólisis o su empeoramiento en un paciente afecto de HPN tratado con inhibidor del complemento, es algo que debe evaluarse mediante una revisión completa de posibles causas. Entre ellas está el déficit de factores madurativos eritroides, secreción inadecuada de eritropoyetina, la posible coexistencia de una insuficiencia medular y la existencia de una hemólisis residual, ya sea intravascular (en la que nos vamos a centrar) o extravascular (en el caso de pacientes tratados con inhibidores de C5).

## DEFINICIÓN DE HEMÓLISIS IRRUPTIVA O DE BRECHA<sup>(2,4,5)</sup>

No existe una definición unánime de hemólisis de brecha, así como tampoco una definición de su gravedad y, en los propios ensayos clínicos llevados a cabo, se ha definido esta situación de manera diferente. A pesar de ello, se admite que existen eventos subclínicos y clínicos, y

**Tabla 1.** Definición de hemólisis de brecha

	Criterios clínicos		Criterios de laboratorio
	Nivel de hemoglobina	Signos o síntomas	Nivel LDH
<b>Avance clínico*</b>	Caída $\geq 2$ g/dL (comparado con la última evaluación, en un plazo de 15 días)	Hemoglobinuria grave, crisis dolorosa, disfagia o cualquier otra hallazgo clínico significativo	$> 1,5$ LSN (y aumentado en comparación con el estado estacionario)
<b>Avance subclínico</b>	Reducción de $< 2$ g/dL (comparado con la evaluación anterior, en 15 días)	No hay síntomas clínicos ni signos, salvo hemoglobinuria moderada	$> 1,5$ veces LSN (y aumentado al menos un 50% en comparación con el estado estable)

\* Avance clínico: empeoramiento clínico evidente; avance subclínico: cambios de laboratorio sin síntomas clínico relevantes  
 LDH: lactato deshidrogenasa; LSN: límite superior de la normalidad  
 Modificada de: Risitano AM, *et al.*<sup>(2)</sup>

existe acuerdo en que la hemólisis irruptiva se presenta con aumento de LDH  $> 1,5-2$  veces el límite superior de la normalidad (LSN), disminución de hemoglobina ( $< 1,5-2$  g/dL) y síntomas de la enfermedad (hemoglobinuria, fatiga extrema, dolor abdominal o torácico, disfagia, disnea, etc.) (**Tabla 1**).

En general, algunas de las nuevas terapias reportan una menor tasa de hemólisis irruptiva. No obstante, los pacientes en tratamiento con inhibidores de la vía proximal pueden presentar crisis potencialmente más recurrentes y graves, debido a que tienen una mayor población de clona eritroide HPN<sup>(5)</sup>.

## IDENTIFICACIÓN DE LAS CAUSAS DE HEMÓLISIS IRRUPTIVA Y SU GRAVEDAD<sup>(1,4)</sup>

Generalmente, la aparición de hemólisis irruptiva o de brecha se debe a dos mecanismos, uno farmacocinético y otro farmacodinámico, que en ocasiones pueden ser difíciles de diferenciar.

- Farmacocinético: debido a un bloqueo insuficiente del fármaco (niveles bajos/inhibición subóptima).
- Farmacodinámico: debido a estados generalmente transitorios que activan el complemento de manera masiva y superan el bloqueo farmacológico. Más frecuentemente infecciones, pero puede deberse a estados inflamatorios, cirugías, vacunación, etc.

Se ha intentado clasificar la hemólisis de brecha según su gravedad en asintomática, leve, moderada o grave (**Tabla 2**) en función de la sintomatología y el descenso de la hemoglobina sobre el nivel basal del paciente.

## TRATAMIENTO<sup>(4,5)</sup>

El manejo de la hemólisis irruptiva dependerá de la causa de este episodio y del tipo de inhibidor que reciba el paciente. El esquema de manejo general se muestra en la **Figura 1**.

**Tabla 2.** Clasificación de la hemólisis de brecha o irruptiva en función de su gravedad

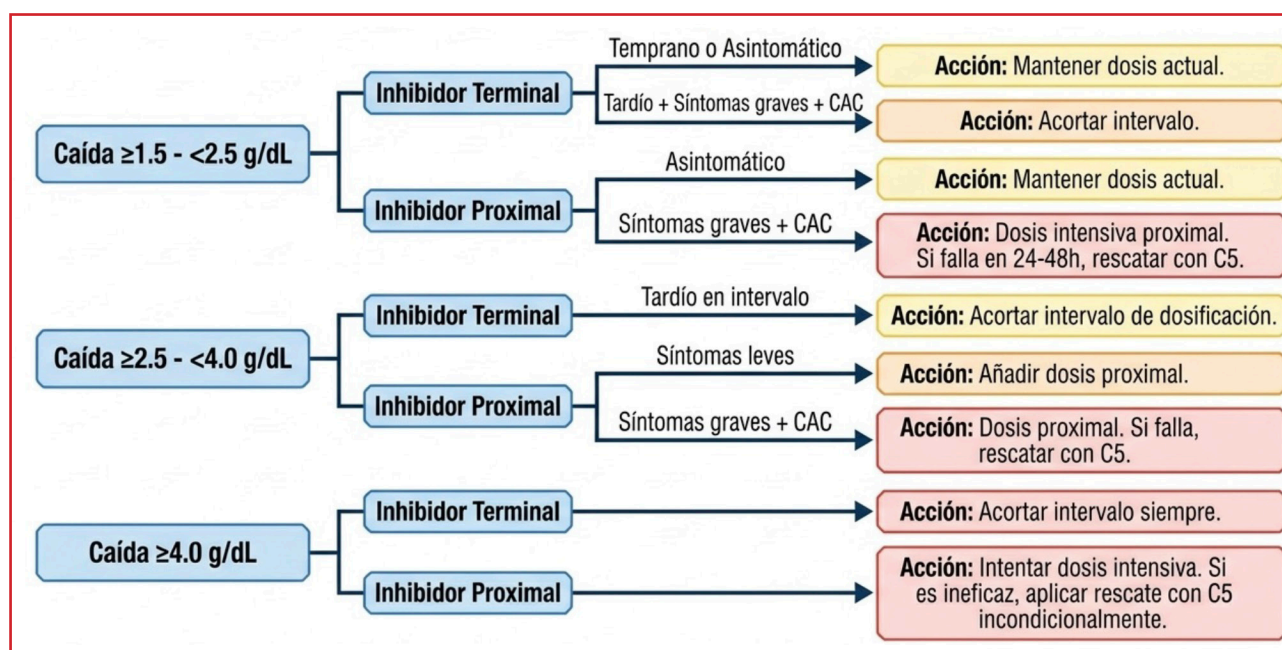
Caída de hemoglobina (g/dL)	Presentación clínica		
	Asintomático	Leve	Grave
↓ ≥ 1,5-< 2,5	Leve	Leve: si mejora el desencadenante Moderada: si empeora el desencadenante	Moderada
↓ ≥ 2,5-< 4	Moderada	Moderada	Grave
↓ ≥ 4	Grave	Grave	Grave

 Modificada de: Dingli D, et al.<sup>(4)</sup>

Cuando existe un mecanismo farmacocinético, es necesario acortar el intervalo de administración del fármaco, aumentar su dosis o valorar un cambio de tratamiento. Cuando el mecanismo es farmacodinámico, es muy importante el tratamiento específico de la causa desencadenante (por ejemplo, una infección) y puede ser necesario administrar alguna dosis extra de fármaco.

De manera general, para eculizumab, ravulizumab y crovalimab, se sugiere anticipar la siguiente dosis en 1 o 2 semanas dependiendo de la gravedad de la hemólisis de brecha, el tiempo de administración de la dosis previa y la vida media del fármaco.

Si el paciente está en tratamiento con inhibidores proximales, la recomendación general para estos fármacos es realizar una dosificación más intensiva, específica para cada uno de ellos y, si esto fallase, se podría valorar añadir temporalmente un inhibidor de C5 como “rescate”. Aunque esta última situación no debería ser necesaria.


**Figura 1.** Esquema orientativo para el manejo de la hemólisis de brecha basado en la disminución del nivel de hemoglobina respecto al basal. Modificada de: Dingli D, et al.<sup>(4)</sup>

Para pegcetacoplán, se ha propuesto aumentar la dosis o la frecuencia a 3 dosis subcutáneas consecutivas o infusión intravenosa, y luego cambiar a pegcetacoplán 3 veces por semana, pudiendo añadir un fármaco inhibidor de C5 si la hemólisis empeora en las siguientes 48-72 horas. No se recomienda la trasfusión en los casos de hemólisis irruptiva leve o moderada, aunque puede estar indicada en casos graves<sup>(5)</sup>. En estos casos, se recomienda seguimiento más estrecho de la sintomatología clínica, cifra de hemoglobina, LDH, etc.

En el caso de iptacopán (aunque no figura este manejo en su ficha técnica), se está trabajando en un esquema similar, con aumento de dosis del fármaco, puesto que ya se dispone de estudios de seguridad con dosis más altas a las indicadas para el tratamiento habitual.

En el caso de danicopán, su uso es en combinación con un inhibidor de C5 y se asemeja a lo ya descrito previamente.

Existen además situaciones especiales en las que, para prevenir el riesgo de hemólisis irruptiva en los pacientes, se debe realizar una programación exhaustiva, con una muy buena comunicación multidisciplinaria entre los diferentes servicios médicos que atiendan al paciente. Este es el caso del embarazo, una cirugía (menor o mayor) y la administración de vacunas.

- En el caso de la vacunación o una cirugía, se recomienda programarlas al inicio del intervalo de dosis del inhibidor para asegurar niveles máximos de protección. En cirugías mayores donde el paciente estará ingresado se debe monitorizar la LDH y la hemoglobina diariamente y realizar un control estrecho.
- En el caso del embarazo, se prefiere el uso de eculizumab por su experiencia de uso y seguridad. El seguimiento obstétrico debe realizarse desde la unidad de alto riesgo y debe monitorizarse estrechamente la hemólisis y aumentar la dosis del fármaco cuando sea necesario.

## Referencias

1. **Villegas Martínez A, Gaya Valls A (coords.)**. HPN guía clínica: consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Madrid: FEHH, SEHH; 2023. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones/guia-clinica-en-hpn>.
2. **Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al**. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019;10:1157. PMID: 31258525.
3. **Versino F, Fattizzo B**. Progress in the use of biological therapies to treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: focus on patient profiling. *Expert Opin Biol Ther*. 2025;25(10):1071-85. PMID: 41082261.
4. **Dingli D, De Castro Iii C, Koprivnikar J, Kulasekararaj A, Maciejewski J, Mulherin B, et al**. Expert consensus on the management of pharmacodynamic breakthrough-hemolysis in treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology*. 2024;29(1):2329030. PMID: 39665683.
5. **Fattizzo B, Pedone GL, Metafuni E, et al**. Characterization of Breakthrough Hemolysis in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: An International Multicenter Experience. *Am J Hematol*. 2025 Nov;100(11):1963-1971. doi: 10.1002/ajh.70032.

# Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con inhibidores terminales del complemento: eculizumab, ravulizumab y crovalimab

Silvia Monsalvo Saornil

Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid

## INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal adquirida de la célula madre hematopoyética caracterizada por hemólisis intravascular mediada por complemento, insuficiencia medular y elevada predisposición trombótica. La enfermedad se produce por mutaciones adquiridas del gen *PIG-A*, responsables de la pérdida de proteínas reguladoras del complemento ancladas mediante glucosilfosfatidilinositol, especialmente CD55 y CD59. La ausencia de estos reguladores conduce a la activación descontrolada de la vía terminal del complemento y hemólisis intravascular crónica mediada por el complejo de ataque a la membrana.

Antes del desarrollo de los inhibidores del complemento, la HPN presentaba una elevada morbimortalidad, con trombosis frecuentes, insuficiencia renal y una supervivencia claramente reducida. La introducción de los inhibidores terminales de C5 transformó radicalmente la historia natural de la enfermedad, convirtiéndose en el tratamiento estándar de los pacientes con hemólisis clínicamente significativa.

Sin embargo, la experiencia clínica ha demostrado que muchos pacientes mantienen anemia residual secundaria a hemólisis extravascular, insuficiencia medular o episodios de hemólisis de brecha. Estas limitaciones han impulsado el desarrollo de nuevas moléculas con mejores propiedades farmacocinéticas, mayor duración de acción y posibilidades de administración subcutánea y domiciliaria.

## ECULIZUMAB

Eculizumab fue el primer inhibidor terminal del complemento aprobado para la HPN y supuso un cambio de paradigma terapéutico. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente a C5 que impide su escisión y evita la formación del complejo de ataque de membrana.

Los estudios pivotaes demostraron una reducción sostenida de la hemólisis intravascular, disminución de los requerimientos transfusionales, estabilización de la hemoglobina y reducción significativa del riesgo trombótico. Asimismo, el tratamiento con eculizumab se asoció a una mejoría de la calidad de vida y de la supervivencia global.

Con el seguimiento prolongado se observó que únicamente una proporción de pacientes alcanzaba independencia transfusional completa (50-60%) o normalización de la hemoglobina (20-25%). Entre las causas de respuesta insuficiente destacan la hemólisis extravascular mediada por C3, polimorfismos de C5, la insuficiencia medular concomitante y los episodios de hemólisis de brecha. La hemólisis de brecha puede clasificarse en farmacocinética o farmacodinámica. La hemólisis farmacocinética aparece por concentraciones insuficientes del fármaco antes de la siguiente dosis y puede corregirse reduciendo el intervalo de administración o aumentando la dosis. La hemólisis farmacodinámica se relaciona con situaciones de intensa activación del complemento, como infecciones, cirugía, inflamación o embarazo.

Además, la administración intravenosa cada 2 semanas supone una carga asistencial importante para pacientes y el sistema hospitalario. A pesar de estas limitaciones, eculizumab continúa representando el inicio de la era moderna del tratamiento de la HPN y la referencia histórica para el desarrollo de nuevos inhibidores terminales del complemento. Recientemente, se han desarrollado biosimilares del eculizumab, que están diseñados para tener una función y una estructura similares. Estos son considerados una opción terapéutica por el potencial para reducir costes; sin embargo, requieren estudios de comparabilidad, farmacovigilancia y planes de control de riesgos posteriores a su aprobación con seguimiento poscomercialización.

## RAVULIZUMAB

Ravulizumab representa una evolución farmacológica de eculizumab diseñada para prolongar la vida media del anticuerpo mediante modificaciones estructurales que optimizan el reciclaje mediado por el receptor Fc neonatal.

Los ensayos fase III demostraron la no inferioridad de ravulizumab frente a eculizumab tanto en pacientes *naïve* como previamente tratados, manteniendo un adecuado control de la hemólisis intravascular, estabilización de la hemoglobina y prevención de hemólisis de brecha.

La principal ventaja clínica de ravulizumab es su administración intravenosa cada 8 semanas, reduciendo más del 70% del número de infusiones anuales respecto a eculizumab. Esta característica mejora la calidad de vida, reduce la carga hospitalaria y favorece la adherencia terapéutica.

Además, ravulizumab ha demostrado una inhibición más sostenida y profunda de C5, asociándose a menor incidencia de hemólisis de brecha farmacocinética. Su perfil de seguridad es comparable al de eculizumab, manteniéndose el riesgo aumentado de infecciones por *Neisseria meningitidis*, motivo por el cual la vacunación antimeningocócica continúa siendo obligatoria antes del inicio del tratamiento.

Actualmente, ravulizumab constituye una de las principales opciones terapéuticas para pacientes con HPN, especialmente en aquellos en los que la reducción de la carga logística del tratamiento intravenoso resulta prioritaria.

## CROVALIMAB

Crovalimab es un anticuerpo monoclonal humano anti-C5aR1, dirigido específicamente contra el receptor 1 del componente 5a del complemento. Se ha desarrollado mediante tecnología SMART-Ig (*sequential monoclonal antibody recycling technology*), diseñada para favorecer el reciclaje del anticuerpo y permitir una administración subcutánea de bajo volumen y larga duración.

A diferencia de eculizumab y ravulizumab, crovalimab se une a un epítipo diferente de C5, permitiendo actividad incluso en pacientes portadores de la mutación Arg885His, asociada a resistencia a otros inhibidores terminales del complemento.

En el programa *COMPOSER* se evaluaron la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica de crovalimab en pacientes *naïve* y previamente tratados con eculizumab. Los resultados demostraron una inhibición sostenida de la vía terminal del complemento, adecuado control de la hemólisis intravascular y elevadas tasas de independencia transfusional. Además, la administración subcutánea cada 4 semanas permitió la autoadministración domiciliaria en una proporción importante de los pacientes. En el estudio de extensión abierto que incluyó 43 pacientes, el 32% de los pacientes experimentaron acontecimientos adversos y se registraron 5 hemólisis de brecha.

Posteriormente, el estudio fase III *COMMODORE* confirmó la no inferioridad frente a eculizumab en el control de hemólisis intravascular y prevención de transfusiones, manteniendo un perfil de seguridad comparable. Los estudios disponibles sugieren que crovalimab puede representar un avance relevante en flexibilidad terapéutica y calidad de vida, especialmente por su administración subcutánea y menor dependencia hospitalaria.

La aparición de crovalimab refleja la evolución progresiva de los inhibidores terminales del complemento hacia estrategias más cómodas, sostenidas y adaptadas a las necesidades de los pacientes con HPN.

## CONCLUSIONES

- Los inhibidores terminales del complemento han transformado el pronóstico de la HPN durante las últimas dos décadas. Eculizumab redujo de manera significativa la hemólisis intravascular y el riesgo trombótico. Posteriormente, ravulizumab optimizó la farmacocinética y disminuyó de forma considerable la frecuencia de administración manteniendo una eficacia comparable.
- Más recientemente, crovalimab ha introducido el concepto de inhibición terminal subcutánea y autoadministrable, ampliando las posibilidades terapéuticas y mejorando potencialmente la experiencia del paciente.
- En la **Tabla 1** se presenta una comparación entre los 3 inhibidores terminales del complemento en HPN.

**Tabla 1. Comparación entre inhibidores terminales del complemento en hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)**

Característica	Eculizumab	Ravulizumab	Crovalimab
Diana terapéutica	C5	C5	C5aR1
Tipo de molécula	Anticuerpo (Ac) monoclonal humanizado	Ac monoclonal vida media prolongada	<i>Recycling monoclonal antibody</i>
Administración	Intravenosa	Intravenosa	Subcutánea
Frecuencia	Cada 2 semanas	Cada 8 semanas	Cada 4 semanas
Ensayos clínicos	<i>TRIUMPH, SHEPHERD</i>	<i>301 y 302</i>	<i>COMPOSER, COMMODORE</i>
Hemólisis de brecha	Posible	Menor incidencia que con eculizumab	Posible, faltan datos
Autoadministración	No	No	Sí
Actividad en mutación C5 Arg885His	No	No	Sí
Impacto clínico	Cambio historia natural HPN	Optimización logística	Flexibilidad y tratamiento domiciliario

- A pesar de los avances alcanzados, persisten retos clínicos relevantes, como la anemia residual, la hemólisis extravascular y el acceso global a estas terapias. El tratamiento de la HPN continúa evolucionando hacia estrategias más individualizadas, sostenidas y orientadas a mejorar tanto el control biológico de la enfermedad como la calidad de vida de los pacientes.

## Referencias

- Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233-43. PMID: 16990386.
- Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood.* 2019;133(6):530-9. PMID: 30510080.
- Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol.* 2019;10:1157. PMID: 31258525.
- Röth A, Nishimura JI, Nagy Z, Gaàl-Weisinger J, Panse J, Yoon SS, et al. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2020;135(12):912-20. PMID: 31978221.
- Villegas-Martínez A, Ballesteros-Andrés M, Bonanad-Boix S, González-Fernández FA, Hernández-Rodríguez I, Jarque-Ramos I, et al. Estado actual del diagnóstico y el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Sangre.* 2024;43(3):116-134.

# Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con inhibidores proximales del complemento: danicopán, pegcetacoplán, iptacopán

Mónica Ballesteros Andrés

Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal no maligna definida por una mutación somática en el gen *PIGA*, lo que conlleva a la pérdida de proteínas reguladoras del complemento ancladas por glicosilfosfatidilinositol (GPI). La ausencia de CD59 (inhibidor de la formación del complejo de ataque a la membrana o MAC) resulta en una hemólisis intravascular (HIV) crónica, mientras que la deficiencia de CD55 (factor acelerador de la degradación de C3-convertasa) facilita la opsonización de eritrocitos por fragmentos de C3<sup>(1,2)</sup>.

Si bien los inhibidores de C5 (eculizumab, ravulizumab, crovalimab) controlan eficazmente la HIV, un elevado porcentaje de los pacientes experimentan anemia persistente debido a hemólisis extravascular (HEV) residual, mediada por el aclaramiento esplénico y hepático de eritrocitos opsonizados con C3.

En la práctica clínica actual, es imperativo distinguir los dos mecanismos de hemólisis:

- **HIV:** mediada por la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC) debido a la deficiencia de CD59. Aunque los inhibidores de C5 (eculizumab/ravulizumab) controlan eficazmente la HIV, no impiden la activación proximal. La HIV es la responsable de la elevación de la LDH, la clínica de alta actividad de enfermedad (AAE) y el riesgo de trombosis.
- **HEV:** es una consecuencia del tratamiento con inhibidores de C5. Al bloquearse la vía terminal, los eritrocitos deficientes en CD55 acumulan opsoninas C3 en su superficie. Estas células son posteriormente reconocidas y fagocitadas por macrófagos en el sistema reticuloendotelial (hígado y bazo). Aunque hasta el 80% de los pacientes van a presentar HEV, se estima que entre el 10 y el 20% de los pacientes tratados con inhibidores de C5 presentan HEV clínicamente significativa, manifestada como anemia persistente y requerimientos transfusionales.

Los nuevos agentes proximales buscan mitigar esta limitación, el desarrollo de HEV, bloqueando la cascada del complemento en estadios superiores.

- **Pegcetacoplán:** péptido pegilado dirigido a la fracción C3 del complemento.
- **Iptacopán:** inhibidor oral del factor B de la vía alternativa.
- **Danicopán:** inhibidor oral del factor D de la vía alternativa.

A continuación, se abordan los ensayos clínicos que han llevado a la aprobación de esos agentes.

El estudio **PEGASUS**<sup>(3)</sup> con pegcetacoplán, es un ensayo aleatorizado (1:1), abierto. Población: pacientes con hemoglobina (Hb) < 10,5 g/dL a pesar de eculizumab durante  $\geq 3$  meses. Tras 4 semanas de terapia dual, se aleatorizó a monoterapia con pegcetacoplán frente a eculizumab. Duración: 16 semanas. Pegcetacoplán fue superior a eculizumab, con una diferencia de Hb de 3,84 g/dL en la semana 16. El 85% de los pacientes consiguió independencia transfusional<sup>(3)</sup>.

Pegcetacoplán también ha sido evaluado en pacientes *naïve* (sin tratamiento previo) en el estudio **PRINCE**. El 85,7% logró estabilizar la hemoglobina, con una reducción de la LDH de  $-1.870,5$  U/L<sup>(4)</sup>.

Posología: 1.080 mg 2 veces en semana en administración subcutánea con bomba de infusión.

El estudio **APPLY-PNH**<sup>(5)</sup> con iptacopán es un estudio aleatorizado (8:5) en pacientes con anemia persistente (Hb < 10 g/dL) a pesar de tratamiento estable con anti-C5  $\geq 6$  meses. Comparador: continuación de anti-C5 (eculizumab/ravulizumab). Duración: 24 semanas. Iptacopán fue superior a anti-C5, el 82% logró un aumento de Hb  $\geq 2$  g/dL sin transfusiones, frente al 0% de los que continuaron con anti-C5. El 95% de los pacientes consiguió independencia transfusional.

El estudio **APPOINT-PNH**<sup>(5)</sup> con iptacopán es un estudio de un solo brazo en pacientes *naïve* a inhibidores del complemento con LDH > 1,5 veces el límite superior normal (LSN). Duración: 24 semanas. El 92% de los pacientes consiguió independencia transfusional.

Posología: 1 c/12 h por vía oral.

El estudio **ALPHA**<sup>(6)</sup> con danicopán es un ensayo aleatorizado (2:1), doble ciego. Población: pacientes con HEV clínicamente significativa definida por Hb  $\leq 9,5$  g/dL y un recuento absoluto de reticulocitos  $\geq 120 \times 10^9/L$  bajo tratamiento estable con eculizumab o ravulizumab. Diseño: adición de danicopán versus placebo al inhibidor de C5. Duración: 12 semanas. Existen diferencias en el cambio de la hemoglobina desde la semana 1 que son clínicamente relevantes a partir de la semana 2 en el grupo de danicopán comparado con el grupo de placebo.

Posología: 1 c/8 h por vía oral en asociación con eculizumab o ravulizumab.

Las siguientes son algunas consideraciones acerca de los inhibidores proximales:

1. Requieren vacunación frente a todos los gérmenes encapsulados (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* de tipo B si esta última vacuna está disponible).
2. . Consiguen normalizar el nivel de hemoglobina al controlar la HIV sin desarrollar HEV.
3. . El control de la hemólisis provoca el incremento del clon eritroide.
4. . El clon eritroide cobra importancia en el seguimiento de los pacientes con inhibidores de la vía proximal del complemento.
5. Debido a la vida media de estos fármacos, a la amplificación de la cascada del complemento (una sola C3 puede generar múltiples convertasas C5 y los MAC resultantes) y el incremento del clon eritroide, las hemólisis irruptivas pueden ser más graves que bajo iC5 y pueden requerir mayor atención y tratamiento adicional.

## Referencias

1. **Villegas-Martínez A, Ballesteros-Andrés M, Bonanad-Boix S, González-Fernández FA, Hernández-Rodríguez I, Jarque-Ramos I, et al.** Estado actual del diagnóstico y el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Sangre*. 2024;43(3):116-34.
2. **Risitano AM, Peffault de Latour R.** How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol*. 2022;196(2):288-303. PMID: 34355382.
3. **Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al.** Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1028-37. PMID: 33730455.
4. **Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D, et al.** Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv*. 2023;7(11):2468-78. PMID: 36848639.
5. **Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al.** Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2024;390(11):994-1008. PMID: 38477987.
6. **Lee JW, Griffin M, Kim JS, Lee Lee LW, Piatek C, Nishimura JI, et al.** Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(12):e955-65. PMID: 38030318.



## NOTAS

A series of horizontal dotted lines for taking notes, spanning the width of the page.

# Hemoglobinuria paroxística nocturna y embarazo

Inés Hernández Rodríguez

Institut Català d'Oncologia-Badalona; Laboratori Clínic Metropolitana Nord; Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Barcelona

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad hematológica adquirida caracterizada por hemólisis intravascular mediada por complemento, trombosis y un grado variable de fallo medular. La edad media de diagnóstico se sitúa en la cuarta década de la vida, lo que implica que un número significativo de pacientes se encuentra en edad reproductiva en el momento del diagnóstico. En consecuencia, el manejo del embarazo en mujeres con HPN representa un desafío clínico relevante.

Históricamente, el embarazo en pacientes con HPN se consideraba de alto riesgo y, en muchos casos, se desaconsejaba debido a la elevada morbilidad materna y fetal. Antes de la introducción de los inhibidores del complemento, la mortalidad materna oscilaba entre el 6 y el 20%, siendo la trombosis la principal causa de muerte. El riesgo trombotico era especialmente elevado durante el periodo posparto. A diferencia de otros estados protrombóticos, en la HPN predominan los eventos venosos frente a los arteriales, con una marcada predilección por localizaciones inusuales, como los senos venosos cerebrales, la vena porta, las venas mesentéricas y las suprahepáticas, dando lugar al síndrome de Budd-Chiari. En este contexto, antes del uso de inhibidores de C5, el tromboembolismo complicaba entre el 16 y el 30% de los embarazos, con predominio de trombosis en territorios intraabdominales<sup>(1)</sup>.

El pronóstico fetal también se encontraba comprometido. La mortalidad fetal se situaba entre el 4 y el 9%, y la prematuridad constituía una de las complicaciones más frecuentes, afectando aproximadamente al 30-50% de los embarazos. Esta elevada tasa de prematuridad representa uno de los principales determinantes de morbilidad neonatal en este grupo de pacientes<sup>(1)</sup>.

Además, la coexistencia de fallo medular en muchas pacientes con HPN condiciona trombocitopenia, que puede tener relevancia clínica durante el embarazo. Más de una cuarta parte de los embarazos se complican con trombocitopenia significativa, lo que plantea dificultades en el manejo hemostático, especialmente en el momento del parto y en relación con la anestesia neuroaxial. En este contexto, las transfusiones de plaquetas son frecuentes y las complicaciones hemorrágicas, tanto en el periodo anteparto como posparto, se describen en aproximadamente el 10-14% de los casos<sup>(1)</sup> (**Tabla 1**).

Desde el punto de vista fisiopatológico, el sistema del complemento desempeña un papel fundamental en el embarazo. En condiciones normales, existe un delicado equilibrio entre la activación del complemento, necesaria para la defensa frente a infecciones, y los mecanismos reguladores que permiten la tolerancia inmunológica al feto, que es parcialmente alogénico. Durante el embarazo normal, se observa un aumento progresivo de la actividad del complemento, reflejado en niveles elevados de productos de activación como C3a y C3c. Este incre-

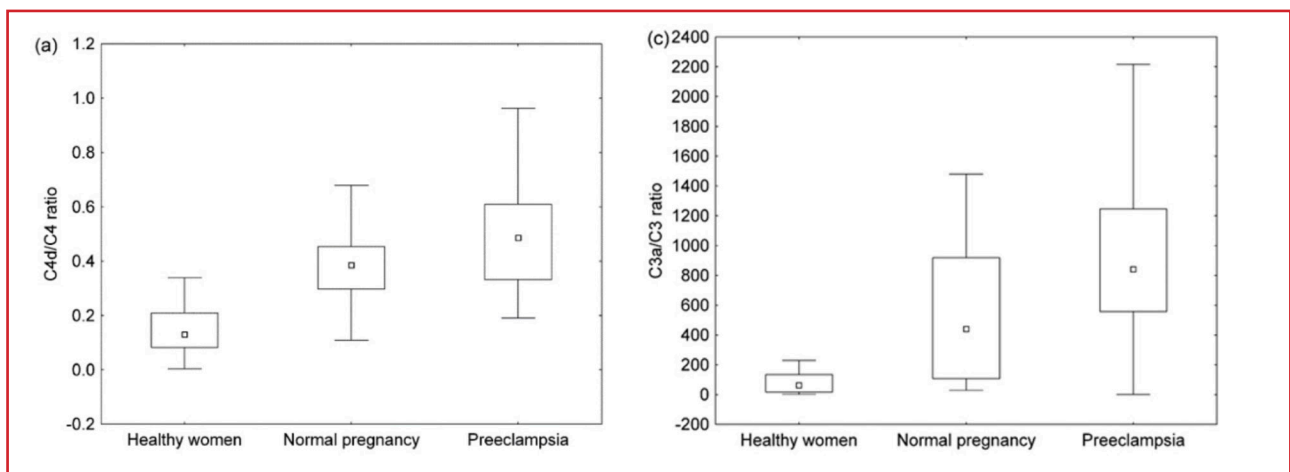
**Tabla 1.** Frecuencia aproximada de complicaciones maternas y fetales en la gestación en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna no tratadas con inhibidores de complemento

Complicación	Frecuencia aproximada
Mortalidad materna	6-20%
Tromboembolismo	16-30%
Trombocitopenia materna	> 25%
Hemorragia (ante/posparto)	10-14%
Mortalidad fetal	4-9%
Prematuridad	30-50%

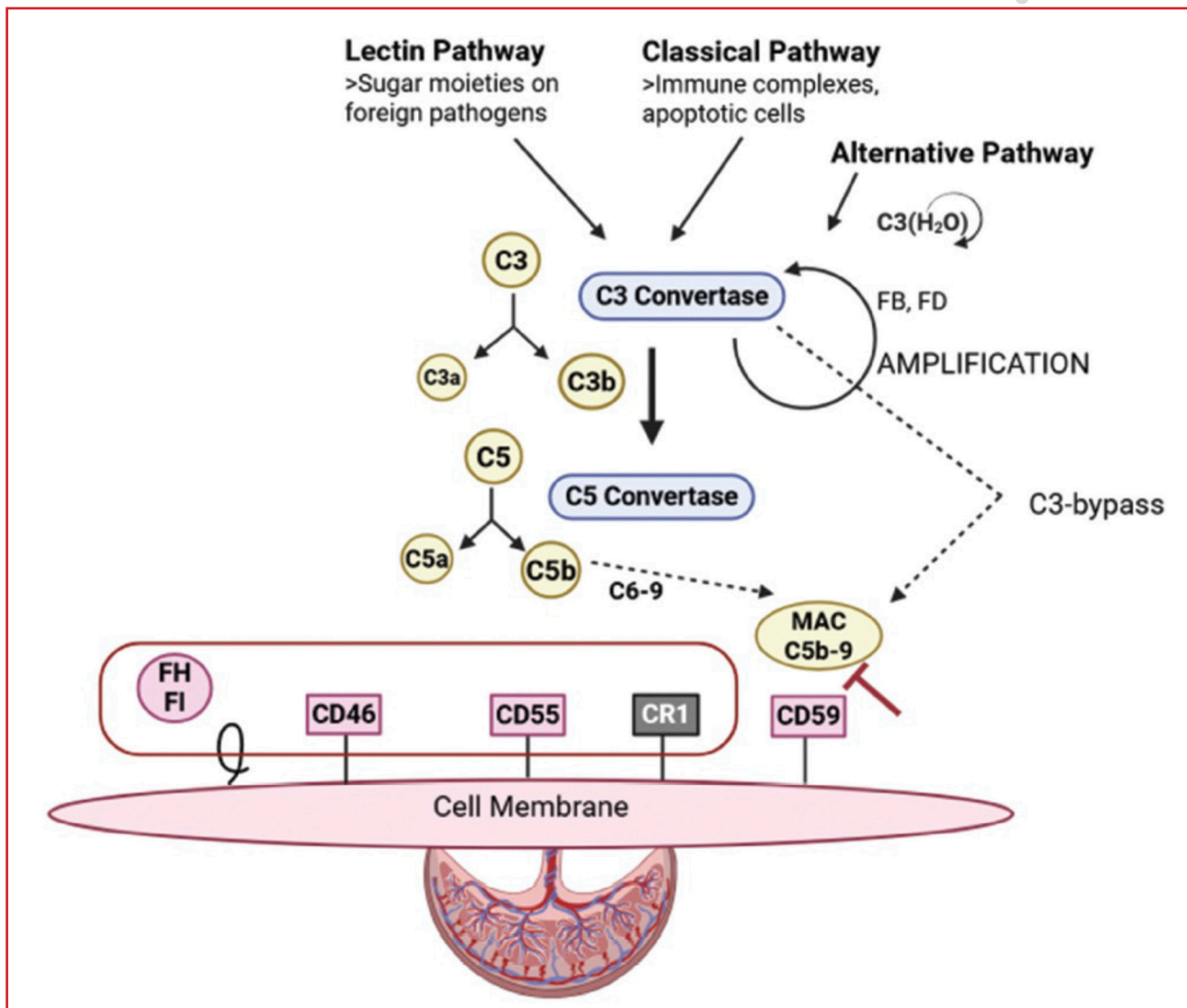
mento se acompaña de un aumento paralelo de proteínas reguladoras, como el factor H, lo que demuestra un equilibrio homeostático<sup>(1,2)</sup> (Figura 1).

En la interfaz maternofetal, los trofoblastos expresan reguladores del complemento, como CD46, CD55 y CD59, desde fases tempranas del embarazo. Además, el complemento participa activamente en procesos esenciales para el desarrollo placentario, como la remodelación de las arterias espirales, mediada en parte por C1q, y la invasión trofoblástica<sup>(1,2)</sup> (Figura 2). Sin embargo, una activación excesiva o desregulada del complemento puede tener consecuencias deletéreas, tanto para la madre como para el feto. La desregulación del complemento se ha implicado en la exacerbación de enfermedades mediadas por complemento, como la HPN y las microangiopatías trombóticas, así como en el desarrollo de complicaciones obstétricas, como la preeclampsia, el síndrome HELLP, la pérdida gestacional y el parto prematuro.

El embarazo constituye, por tanto, un estado amplificador de la activación del complemento, especialmente a partir del segundo y tercer trimestre, lo que puede agravar las manifestaciones clínicas de la HPN. Este hecho explica la mayor frecuencia de hemólisis irruptivas en pacientes previamente estables bajo tratamiento.



**Figura 1.** El sistema del complemento se activa a través de las vías clásica y/o de las lectinas, con un aumento de la formación del complejo terminal en el tercer trimestre del embarazo humano normal y de forma aún mayor en la preeclampsia, como lo demuestran las concentraciones elevadas de marcadores de activación en la circulación sistémica<sup>(2)</sup>.



**Figura 2.** El sistema del complemento y los principales reguladores en fase soluble y en la membrana celular de la placenta<sup>(1)</sup>.

El manejo de la HPN durante el embarazo ha experimentado un cambio sustancial gracias al uso de inhibidores del complemento, particularmente los inhibidores de C5. El embarazo se considera en sí mismo una indicación para iniciar tratamiento en pacientes con HPN clásica, incluso en ausencia de indicaciones previas. El uso de eculizumab ha demostrado reducir de manera significativa la mortalidad materna y la incidencia de eventos trombóticos, aunque su impacto sobre la prematuridad es más limitado.

Los datos procedentes del Registro Internacional de HPN, que incluyen 75 embarazos en 61 mujeres tratadas con eculizumab, no muestran muertes maternas, lo que supone una mejora notable respecto a la era previa. Sin embargo, se registraron 3 muertes fetales relacionadas con la prematuridad, lo que indica que el riesgo fetal persiste. Asimismo, aproximadamente el 54% de las pacientes requirieron un aumento en la dosis o la frecuencia de administración de eculizumab durante el embarazo y se observó un incremento en la necesidad de transfusiones de concentrados de hemáties. Estos hallazgos reflejan el impacto del aumento de la activación del complemento durante la gestación, que puede superar la capacidad de bloqueo del fármaco y dar lugar a hemólisis irruptivas tanto por mecanismos farmacodinámicos como farmacocinéticos<sup>(3)</sup>.



La experiencia acumulada durante más de una década y más de un centenar de embarazos documentados proporciona una evidencia tranquilizadora respecto a la seguridad de eculizumab, sin aumento en la tasa de malformaciones congénitas ni de infecciones neonatales graves.

A pesar del tratamiento, la prematuridad sigue siendo frecuente, con tasas cercanas al 30%. No obstante, análisis comparativos han demostrado una mayor supervivencia fetal en embarazos tratados con eculizumab en comparación con aquellos sin tratamiento, así como una reducción en la tasa de pérdidas gestacionales precoces. La incidencia de preeclampsia sigue siendo elevada, aunque algunos estudios sugieren una tendencia a su reducción en pacientes tratadas. En conjunto, los beneficios del tratamiento superan claramente los riesgos potenciales<sup>(3)</sup>.

Más recientemente, se han introducido nuevos inhibidores del complemento, como ravulizumab, que presenta una vida media más prolongada y permite una administración menos frecuente. Los datos disponibles en embarazo son aún limitados, pero sugieren resultados maternos y fetales favorables, con nacidos vivos en la mayoría de los casos y sin complicaciones graves en el seguimiento a corto plazo. Sin embargo, se ha demostrado el paso transplacentario del fármaco y se requieren más estudios para establecer su perfil de seguridad de forma definitiva<sup>(4)</sup>.

Por otro lado, los inhibidores proximales del complemento, como pegcetacoplán, iptacopán y danicopán, cuentan con una experiencia muy limitada en el embarazo. Los datos disponibles se restringen a casos aislados y estudios preclínicos, que no han mostrado indicios de toxicidad embriofetal, pero son insuficientes para establecer recomendaciones firmes.

En cuanto a la seguridad de los inhibidores del complemento, la evidencia disponible indica que eculizumab no se acumula de forma significativa en el feto ni altera la actividad del complemento en el recién nacido. Aunque puede detectarse en sangre de cordón umbilical en algunos casos, las concentraciones son generalmente bajas y no alcanzan niveles suficientes para inhibir el complemento neonatal. Asimismo, no se ha detectado en la leche materna en la mayoría de los estudios.

El principal riesgo asociado a la inhibición del complemento es el aumento de infecciones por *Neisseria meningitidis*. Aunque la incidencia es significativamente mayor que en la población general, no se han descrito casos en el contexto de embarazo en pacientes tratadas con eculizumab. En pacientes embarazadas, como en el resto de los pacientes que van a iniciar un tratamiento inhibitor del complemento, se recomienda la vacunación antimeningocócica y, en algunos casos, la profilaxis antibiótica.

El manejo terapéutico de estas pacientes no se limita a la inhibición del complemento. La profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular es ampliamente recomendada durante el embarazo y el periodo posparto, aunque existe variabilidad en cuanto al momento de inicio y la dosis. Asimismo, en algunos casos se considera el uso de ácido acetilsalicílico para reducir el riesgo de preeclampsia. Las transfusiones de concentrados de hematíes son frecuentes, ya que se recomienda mantener niveles de hemoglobina superiores a 8 g/dL. La monitorización fetal estrecha es esencial debido al riesgo aumentado de complicaciones<sup>(1)</sup>.

El manejo óptimo requiere un enfoque multidisciplinario que incluya especialistas en hematología, medicina maternofoetal y anestesia, con el fin de abordar de forma integral las complejidades de estos embarazos.

Es prioritario disponer de marcadores funcionales que permitan evaluar la actividad del complemento durante el embarazo, para ajustar la dosis de los inhibidores o incluso plantear un cambio de inhibidor.

En conclusión, el embarazo en pacientes con HPN sigue siendo una situación de alto riesgo, pero los avances terapéuticos en la inhibición del complemento han transformado de manera significativa el pronóstico. El uso de eculizumab se asocia a una reducción marcada de la mortalidad materna y a una mejora en la supervivencia fetal, aunque persisten retos importantes, como la prematuridad y la necesidad de ajustar el tratamiento durante la gestación. El manejo debe ser individualizado y multidisciplinario y los nuevos tratamientos ofrecen perspectivas prometedoras, aunque requieren mayor evidencia para su uso generalizado en este contexto.

## Referencias

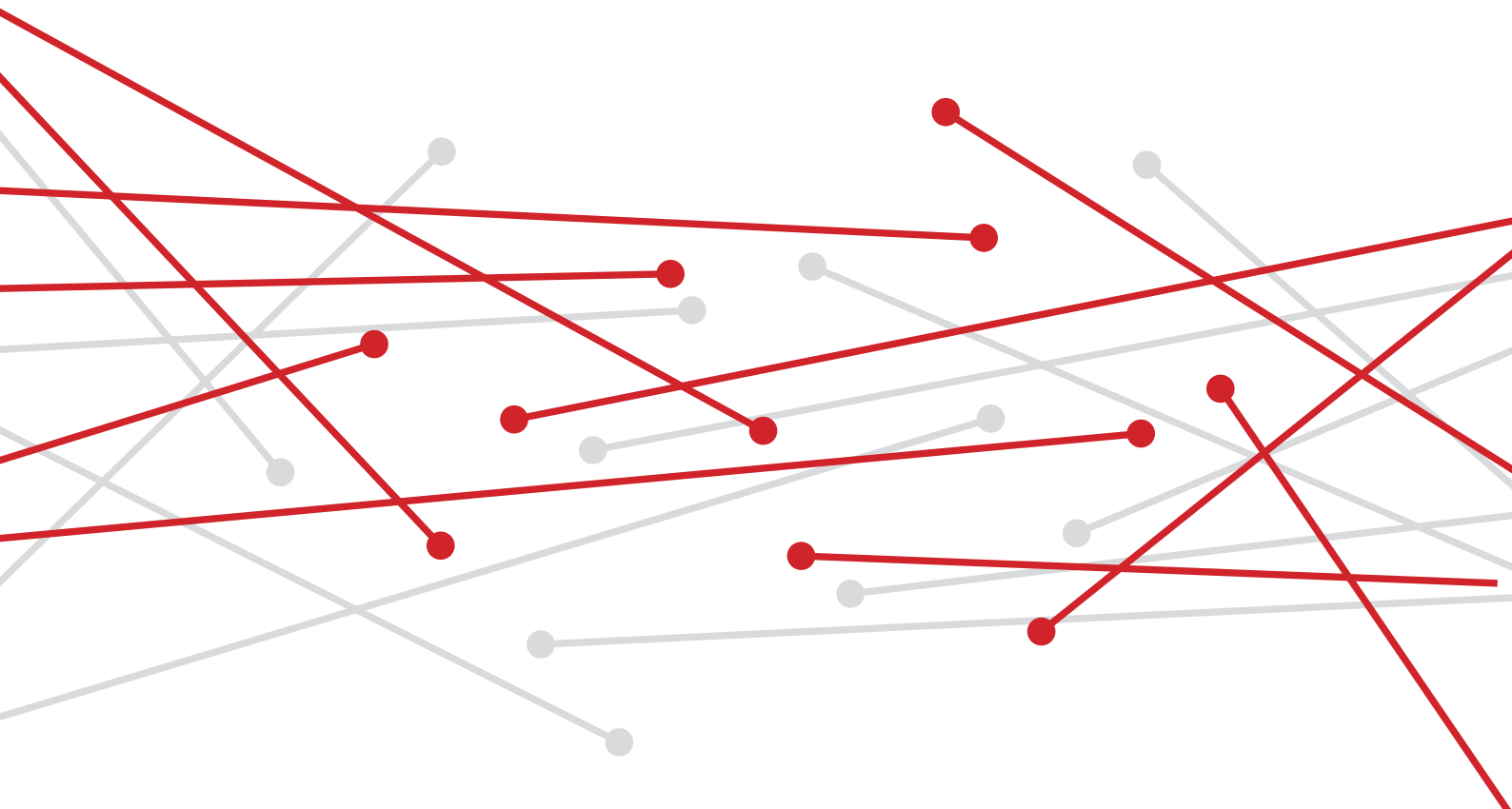
1. **Story CM, Chaturvedi S, Gerber GF.** Hematologic disorders in pregnancy: the role of the complement system. *Expert Rev Hematol.* 2026;19(5):491-506. PMID: 41784357.
2. **Derzsy Z, Prohászka Z, Rigó J Jr, Füst G, Molvarec A.** Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol.* 2010;47(7-8):1500-6. PMID: 20181396.
3. **Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Röth A, et al.** Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1032-9. PMID: 26352814.
4. **Höchsmann B, Gerber GF, Leopold W, Patel BJ, Gavriilaki E, Hefter A, et al.** Ravulizumab for treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during pregnancy. *Blood Adv.* 2026;10(9):3067-74. PMID: 41610317.
5. **Manning JE, Ciantar E, Griffin M, Kelly RJ.** Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in pregnancy-a systematic review with meta analysis. *Ann Hematol.* 2025;104(4):2517-25. PMID: 40244439.



## NOTAS

A series of horizontal dotted lines for taking notes, spanning the width of the page.

# MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS





# Scores para el diagnóstico precoz de la púrpura trombótica trombocitopénica: avances con inteligencia artificial

Jorge Martínez Nieto

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Esta ponencia trata sobre las distintas herramientas de las que disponemos para facilitar el diagnóstico temprano de una emergencia hematológica, la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT). Revisaremos los distintos métodos de puntuación (*scores*) que permiten asignar la probabilidad de que un paciente con microangiopatía trombótica (MAT) tenga una PTT, analizando su utilidad actual, tras haberse producido el desarrollo de distintos fármacos que son específicos para la PTT. Finalmente, proponemos un *score* desarrollado por inteligencia artificial (IA) a partir de una de las cohortes de MAT más amplias del mundo, que se ajusta a las necesidades actuales que no cubren los *scores* clásicos.

## PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA

La PTT es una de las pocas emergencias hematológicas que existen y es casi siempre letal sin tratamiento, lo que contrasta con que, si se inicia el tratamiento completo de forma temprana, las últimas series hablan de una mortalidad en torno al 2%<sup>(1)</sup>. De hecho, la mayoría de las muertes hoy en día ocurren al inicio del cuadro, antes de que se inicie el tratamiento o en las horas/días siguientes.

Todo esto condiciona que el tratamiento de la PTT se inicie cuando se establece la sospecha de esta enfermedad, que posteriormente se va a confirmar o descartar con la prueba de la actividad de ADAMTS13, cuyo resultado va a estar disponible *a posteriori*, generalmente uno o varios días después.

La sospecha de PTT comienza cuando se observa un cuadro de MAT, que no es más que una oclusión de la microcirculación causada por trombos. La MAT se caracteriza por presentar datos de anemia o hemólisis microangiopática, porque hay fragmentación de los eritrocitos al atravesar los trombos y eso implica un Coombs directo negativo, aumento de bilirrubina, haptoglobina baja y la presencia de esquistocitos. Este cuadro se acompaña de un aumento de la LDH, que en las MAT ocurre principalmente por el daño isquémico, y, por último, estos pacientes presentan también trombocitopenia por consumo.

La PTT es una enfermedad causada por un fallo a la hora de degradar los multímeros ultralargos de factor de von Willebrand (FvW). Estos multímeros tienen una afinidad muy alta por las plaquetas, de forma que, si existe un exceso de multímeros, se favorece la formación de trombos que terminan produciendo la MAT. Por ahora, la única molécula que conocemos que regule este proceso es ADAMTS13, que va a reducir el tamaño de estos multímeros evitando la formación de trombos.

En la PTT lo que ocurre es que hay una reducción drástica de la actividad de esta enzima; habría dos formas de la enfermedad, la congénita, que es por mutaciones en el gen de ADAMTS13, o la adquirida, que es mucho más frecuente y se produce porque hay autoanticuerpos anti-ADAMTS13.

En estos pacientes, los recambios plasmáticos van a conseguir introducir una gran cantidad de ADAMTS13 y probablemente también ayuden a eliminar anticuerpos junto a la inmunosupresión; por último, el caplacizumab va a evitar la unión de las plaquetas al FvW, por lo que es un fármaco que va a ser específico para la PTT y no es válido en otras causas de MAT.

## SCORES PARA LA PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA

La sospecha de PTT es difícil de establecer en la práctica clínica, ya que es una enfermedad ultrarrara en la que es complicado tener experiencia. Además, se manifiesta con un cuadro de MAT, que es muy inespecífico y se encuentra también en otras enfermedades. La prueba (ADAMTS13) que confirma la sospecha clínica de la PTT no está disponible en un entorno de urgencias, por lo que actualmente se utilizan dos scores (Plasmic y francés) que se fijan en puntos de corte de distintas variables para evaluar la probabilidad de que un paciente con MAT tenga una PTT (**Tabla 1**).

Según la puntuación obtenida, los scores clasifican a los pacientes en riesgo bajo, intermedio o alto de ser PTT, de manera que la sospecha de PTT se establece cuando el paciente tiene un riesgo intermedio (1 punto en el score francés o 5 puntos con el Plasmic). Al establecer la

**Tabla 1.** Variables, puntos de corte y rendimiento de los scores francés y Plasmic

Variables	Score francés (n = 214)	Score PLASMIC (n = 214)
Plaquetas	< 30 × 10 <sup>9</sup> /L (+1)	< 30 × 10 <sup>9</sup> /L (+1)
Creatinina	< 2,25 mg/dL (+1)	< 2 mg/dL (+1)
Sin TPH o trasplante de órgano sólido	–	(+1)
Sin cáncer activo (sin tratamiento en último año)	–	(+1)
Hemólisis Bilirrubina Indirecta > 2 mg/dL Reticulocitos > 2,5% o Haptoglobina indetectable	–	(+1)
INR < 1,5	–	(+1)
VCM < 90 fL	–	(+1)
Sensibilidad (S) y valor predictivo positivo (VPP) para las <b>puntuaciones altas</b>	Score = 2 S: 57-83% VPP: 16-48%	Score ≥ 6 S: 78,6-92% VPP: 12-82,4%
S y VPP para las <b>puntuaciones intermedias</b> o superiores	Score ≥ 1 S: 94,6-99% VPP: 26-71%	Score ≥ 5 S: 93-100% VPP: 6-76%

sospecha de PTT, los *scores* muestran sensibilidades muy altas (> 93%), lo que permite identificar casi todos los casos de PTT e iniciar el tratamiento con recambios plasmáticos e inmunosupresión de forma precoz. No obstante, esto se consigue a expensas de clasificar muchos casos con otras MAT como si fuesen PTT.

Posteriormente al desarrollo de los *scores* han aparecido nuevos fármacos muy eficaces, pero que son específicos para la PTT, lo que ha generado nuevas necesidades, en concreto la de identificar de forma precisa y rápida a los pacientes que tienen una probabilidad muy alta de ser PTT. Las guías internacionales recomiendan considerar el uso de los fármacos específicos si la probabilidad de ser PTT es mayor al 90% (valor predictivo positivo –VPP– > 90%), pero los *scores* actuales están muy lejos de llegar al valor sugerido por las guías, encontrándose precisiones/VPP menores al 60% en las validaciones externas que tienen proporciones de PTT realistas en sus cohortes<sup>(2-5)</sup> (Tabla 2).

Ambos *scores* se desarrollaron en cohortes pequeñas de adultos con MAT (214 pacientes) y con proporciones de PTT muy elevadas e irreales (29 y 70%, respectivamente), lo que ha podido influir negativamente en su rendimiento al ser evaluados en cohortes externas.

## UN SCORE POR INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA CUBRIR LAS NUEVAS NECESIDADES

Recientemente hemos generado y validado internamente un *score* de clasificación por IA para estratificar a los pacientes con MAT, según su probabilidad de ser PTT (riesgo bajo, intermedio o alto). El objetivo inicial era conseguir una alta sensibilidad para detectar PTT al clasificar a los pacientes en la categoría de riesgo intermedio, favoreciendo que la inmensa mayoría de las PTT reciban tratamiento. El segundo objetivo era el de alcanzar una precisión o VPP > 90% al clasificar en el grupo de alto riesgo, para evitar utilizar los fármacos específicos para la PTT en otras MAT (tal y como recomiendan las guías internacionales).

Para desarrollar y validar este *score* por IA hemos utilizado una de las cohortes de MAT más amplias en el mundo, que se ha recopilado en el Hospital Clínico San Carlos desde el año 2011. La cohorte final se compone de 1.660 casos de debut de MAT en mayores de 15 años, seleccionados entre las 5.397 determinaciones de actividad de ADAMTS13 enviadas a nuestro centro desde 82 hospitales distintos. El 17% de los casos se etiquetaron como “PTT” y el resto como “no PTT” según los resultados de las pruebas relacionadas con ADAMTS13 (actividad,

**Tabla 2.** Capacidad de los *scores* para clasificar a los pacientes con alto riesgo de ser púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)

	Francés		Plasmic	
	Fage <i>et al.</i>	Paydary <i>et al.</i>	Tufano <i>et al.</i>	Lee <i>et al.</i>
n total	225	970	52	50
PTT, n (%)	14 (6,2%)	15%	13 (25%)	10 (20%)
Tarea 2 Alta probabilidad				
S	57,0%	ND	92,3%	60,0%
VPP	<b>16,0%</b>	<b>57,0%</b>	<b>60,0%</b>	<b>34,0%</b>

S: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo

autoinmunidad y estudio genético). Se recogieron distintas variables clínicas y analíticas que están siempre disponibles al inicio del cuadro de MAT.

La cohorte se ha dividido en un conjunto de entrenamiento (80% de los pacientes) y en un conjunto test (20% restante). El conjunto de entrenamiento se ha utilizado para seleccionar las variables que incluir en los análisis a partir de este punto. Con estos datos se generaron modelos de predicción a partir de distintos algoritmos de IA y se seleccionó el modelo con mejor rendimiento.

La validación interna se realizó en el conjunto test, con el que el modelo final no había tenido contacto durante su entrenamiento, lo que permite evaluar la capacidad de generalización del score resultante. Los resultados que describimos de rendimiento del score son los que se han obtenido en este conjunto test.

## RESULTADOS

El score por IA se basa en un algoritmo *random forest classifier* (RFC) y utiliza 200 árboles de decisión para clasificar a los pacientes por su riesgo de tener PTT. Las decisiones se toman según la información de 11 variables (plaquetas, creatinina, LDH, edad, hemoglobina, presencia de afectación neurológica, trasplante de progenitores, cáncer activo, sepsis, trasplante de órgano y sexo).

Valores más bajos de plaquetas, creatinina y edad, la presencia de alteraciones neurológicas y el sexo femenino empujan el resultado a favor de la PTT. Mientras que niveles más bajos de LDH y hemoglobina, estar séptico o trasplantado o tener un cáncer activo empujan hacia el diagnóstico de otras MAT.

Al establecer la sospecha de PTT (probabilidad  $\geq$  intermedia), el score por IA consigue una sensibilidad del 96,6%, similar al francés y al Plasmic, manteniendo un VPP del 35,6% (ligera-mente superior al que muestran los scores actuales al realizar esta tarea).

En la tarea de identificar a los pacientes con alta probabilidad de ser PTT, se ha alcanzado un 95,7% de VPP, superando el 90% recomendado por las guías internacionales de diagnóstico y muy por encima del rendimiento de los scores actuales. La sensibilidad mostrada en esta segunda tarea fue de un 38,6%.

## CONCLUSIONES

- El score por IA presenta una sensibilidad similar a la de los scores clásicos al establecer la sospecha de PTT (puntuaciones intermedias). Por otro lado, cuando clasifica a los pacientes en la categoría de alto riesgo de ser PTT, consigue una precisión del 95,7%, superando las recomendaciones de las guías internacionales de diagnóstico y mejorando sustancialmente el rendimiento de los scores actuales al realizar esta tarea.
- Se ha utilizado una cohorte casi un orden de magnitud mayor que las utilizadas para desarrollar los scores francés y Plasmic, con una prevalencia de PTT similar a la de los registros

de MAT más importantes, lo que podría ayudar a que el score por IA rinda bien al exponerse a casos nuevos de MAT. La aplicación del score por IA ayudará especialmente a que el tratamiento precoz de las MAT sea más preciso, facilitando el uso de terapias dirigidas a la causa de la MAT en cada caso.

- Dada la complejidad para aplicar manualmente el score por IA, actualmente estamos desarrollando una herramienta web para utilizar el score de forma sencilla y rápida.

## Referencias

1. **Coppo P, Bubenheim M, Benhamou Y, Völker L, Brinkkötter P, Kühne L, et al.** Caplacizumab use in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an international multicentre retrospective Cohort study (The Capla 1000+ project). *eClinicalMedicine*. 2025;82. PMID: 40235949.
2. **Fage N, Orvain C, Henry N, Mellaza C, Beloncle F, Tuffigo M, et al.** Proteinuria Increases the PLASMIC and French Scores Performance to Predict Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Patients With Thrombotic Microangiopathy Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2022;7(2):221-31. PMID: 35155861.
3. **Paydary K, Banwell E, Tong J, Chen Y, Cuker A.** Diagnostic accuracy of the PLASMIC score in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion (Paris)*. 2020;60(9):2047-57. PMID: 32757237.
4. **Tufano A, Polimeno M, Matani B, Cardillo G, Capasso F, Mormile R, et al.** Validation of PLASMIC score in a cohort of patients with suspected thrombotic microangiopathy in an academic medical centre. *Blood Transfus Trasfus Sangue*. 2023;21(4):345-9. PMID: 35969133.
5. **Lee JA, Lin MH, Kang CM, Chuang MK, Fung CKB, Lo SC.** A validation and modification of PLASMIC score by adjusting the criteria of mean corpuscular volume and international normalized ratio. *J Clin Apheresis*. 2023;38(5):582-9. PMID: 37325919.



## NOTAS

A series of horizontal dotted lines for taking notes, spanning the width of the page.

# Púrpura trombótica trombocitopénica inmune y congénita. Tratamiento con ADAMTS13 recombinante

Inés Gómez Seguí

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

## INTRODUCCIÓN

La púrpura trombótica trombocitopénica hereditaria (PTTh) es una enfermedad ultrarrara, grave y con una morbilidad acumulativa muy significativa. Su origen fisiopatológico es bien conocido: una deficiencia congénita y grave de la enzima ADAMTS13, encargada de escindir los multímeros de factor de von Willebrand. Cuando esta actividad enzimática falta, los multímeros “persisten en la circulación y trombosan los pequeños vasos de manera diseminada”, generando episodios agudos y daño orgánico progresivo a lo largo de la vida.

A pesar de tratarse de una enfermedad congénita, el espectro clínico es extraordinariamente variable. Muchos pacientes debutan en el periodo neonatal, mientras que otros no presentan síntomas hasta la edad adulta, a menudo desencadenados por infecciones, cirugías o, de forma muy característica, el embarazo. Esta variabilidad, unida a la rareza de la enfermedad, explica los retrasos diagnósticos frecuentes, que en algunos registros alcanzan más de una década entre los primeros síntomas y el diagnóstico definitivo. Este retraso tiene consecuencias claras: mayor daño neurológico, renal y cardíaco, complicaciones obstétricas y, en algunos casos, fallecimiento en etapas tempranas de la vida.

## LIMITACIONES DEL TRATAMIENTO ACTUAL BASADO EN PLASMA

Durante décadas, la única opción terapéutica disponible ha sido la reposición enzimática mediante infusiones de plasma fresco congelado. Aunque este tratamiento ha permitido mejorar la supervivencia, presenta limitaciones importantes que condicionan tanto la eficacia como la calidad de vida de los pacientes.

En primer lugar, la capacidad del plasma para mantener niveles protectores de ADAMTS13 es muy limitada. La vida media del ADAMTS13 plasmático oscila entre 3 y 8 días, y los estudios farmacocinéticos muestran que sería imposible alcanzar niveles normales (> 50 UI/dL) con las dosis tolerables de plasma. Incluso en el mejor de los casos, los niveles protectores (> 10%) solo se mantienen durante una semana y el pico postinfusión rara vez supera el 20-30%<sup>(1)</sup>. Esto explica que muchos pacientes continúen presentando episodios agudos o subclínicos y acumulen daño orgánico a pesar de recibir profilaxis regular.

En segundo lugar, el plasma es un tratamiento incómodo y con una carga asistencial elevada. Las infusiones requieren acudir al hospital, esperar la descongelación del hemoderivado y permanecer recibiendo las infusiones de 2 a 5 horas. Además, más del 65% de los pacientes experimentan reacciones alérgicas, que van desde urticaria hasta anafilaxia, obligando a una premedicación frecuente y, en algunos casos, a evitar la profilaxis por completo.

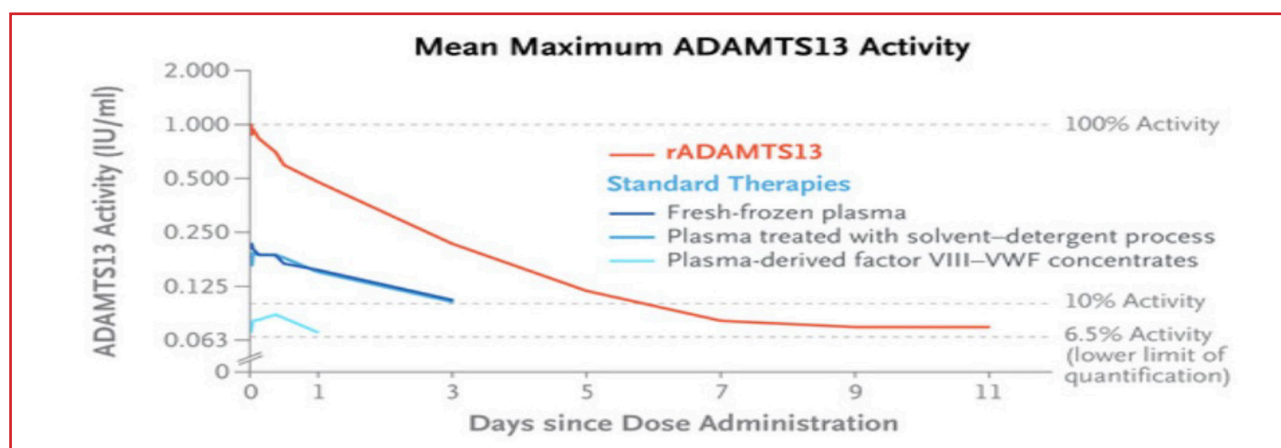
Por último, la variabilidad en el contenido de ADAMTS13 entre unidades de plasma hace que la dosis administrada sea imprecisa, lo que añade incertidumbre a un tratamiento ya de por sí limitado. En este contexto, el desarrollo de ADAMTS13 recombinante representa un avance comparable al que supuso la llegada de los factores recombinantes en hemofilia.

## EL DESARROLLO DE ADAMTS13 RECOMBINANTE

El ADAMTS13 recombinante –conocido sucesivamente como BAX930, TAK-755, rADAMTS13 y actualmente comercializado como Adzynma®– fue desarrollado inicialmente por Baxalta Innovations GmbH (Viena), posteriormente adquirida por Shire y finalmente por Takeda. El objetivo del programa era crear una forma recombinante pura, segura y estandarizada de ADAMTS13 para reemplazar la dependencia del plasma en la PTT congénita. El desarrollo se basó en la secuencia de referencia completa del ADAMTS13 humano, expresada en un sistema recombinante estable, con el fin de reproducir la actividad fisiológica de la enzima.

El desarrollo preclínico demostró que la actividad enzimática de la molécula recombinante era equivalente a la humana, que presentaba eficacia en modelo murino de PTT y que la farmacocinética era proporcional en ratón, rata y mono, con un excelente perfil de seguridad<sup>(2)</sup>. Posteriormente, estos resultados fueron confirmados en humanos, incluyendo la ausencia de desarrollo de inhibidores<sup>(3)</sup>.

Finalmente, el ensayo clínico fase III, recientemente publicado, comparó de forma directa rADAMTS13 con el tratamiento estándar mediante un diseño cruzado en el que todos los pacientes recibieron ambos tratamientos durante periodos equivalentes<sup>(4)</sup>. Los resultados son



**Figura 1.** Farmacocinética de las distintas terapias disponibles para púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) hereditaria en el ensayo clínico fase III del desarrollo de ADAMTS13 recombinante. Tomada de Scully *et al.*<sup>(4)</sup>.

consistentes y clínicamente relevantes. Durante los periodos tratados con rADAMTS13 no se registraron crisis agudas y las crisis subagudas fueron menos frecuentes que con plasma. El recuento plaquetario medio fue superior y, en el tratamiento a demanda, la recuperación hematológica fue igual de rápida, pero con niveles de ADAMTS13 6 veces más altos tras la infusión recombinante (**Figura 1**)<sup>(4)</sup>.

Desde el punto de vista farmacocinético, el beneficio es aún más evidente. El pico postinfusión alcanzó el 101% con rADAMTS13, frente al 19% con plasma y los pacientes permanecieron con actividad  $\geq 10\%$  durante más de 5 días, en comparación con menos de 2 días con el tratamiento estándar. Esto implica una protección más prolongada frente a la microangiopatía, un aspecto crucial en una enfermedad donde el daño orgánico se acumula de forma silenciosa durante años.

## SEGURIDAD, TOLERANCIA Y CALIDAD DE VIDA

El perfil de seguridad de rADAMTS13 es notablemente superior al del plasma. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron 5 veces menos frecuentes y ningún paciente desarrolló anticuerpos neutralizantes. Además, pese a que la administración del fármaco es intravenosa, esta es extraordinariamente rápida: una media de 5 minutos, frente a las más de 2 horas necesarias para una infusión de plasma. Este simple hecho tiene un impacto directo en la vida de los pacientes. La posibilidad de recibir el tratamiento en el domicilio e incluso de autoadministrarlo abre la puerta a un manejo más autónomo, menos medicalizado y con menor carga emocional y logística.

Pese a que no se disponen todavía de estudios del fármaco en la vida real, son ya centenares los pacientes que han sido expuestos al fármaco. Nuestro propio grupo comunicó en el congreso nacional la experiencia de los pacientes españoles en el programa de acceso precoz al fármaco de agosto de 2022 a enero de 2024, mostrando que su uso fue eficaz, muy bien tolerado y valorado por los pacientes (CO-244, Congreso de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia de 2024).

Sin embargo, se han notificado 2 casos recientes –uno informado a la U.S. Food and Drug Administration (FDA) por Takeda y otro publicado por el grupo japonés (Sakai K *et al.* 2026)– de pacientes con PTTh tratados con Adzynma® que desarrollaron anticuerpos neutralizantes frente a ADAMTS13, uno de ellos con desenlace fatal, aunque aún no se dispone de toda la información clínica y analítica para establecer una relación causal definitiva. Por tanto, pese a que miles de dosis se han administrado en ensayos y programas de uso compasivo sin detectarse anticuerpos clínicamente significativos, estos casos obligan a extremar la vigilancia y monitorizar a los pacientes que actualmente reciben este tratamiento.

## SITUACIÓN REGULATORIA ACTUAL DE RADAMTS13

Adzynma® fue aprobado en noviembre de 2023 por la FDA como la primera y única terapia recombinante de reemplazo enzimático para PTTh, tanto para su uso en profilaxis como para el tratamiento a demanda. La European Medicines Agency (EMA) concluyó con igual aproba-

ción en agosto de 2024. Las guías de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) de 2025 (actualización de las guías 2020) reconocen a rADAMTS13 como nuevo estándar de profilaxis en PTTh en remisión, con una recomendación fuerte a favor de rADAMTS13 frente a plasma, basada en evidencia de calidad moderada<sup>(5)</sup>. El plasma sigue siendo la opción cuando el recombinante no está disponible y los concentrados de FVIII se desaconsejan, como ya se hacía en la publicación de 2020. El uso fuera del contexto de remisión y durante el embarazo queda aún poco definido en las guías. El motivo no es que el fármaco sea inseguro, sino que no existe evidencia clínica suficiente en gestantes y los episodios a demanda fueron muy escasos en el citado ensayo clínico<sup>(4)</sup>.

Varios países europeos, como Alemania y Francia, han incorporado ya este tratamiento a sus sistemas sanitarios. En España, el proceso de negociación para su financiación comenzó en 2025, pero la reciente decisión del Ministerio de Sanidad de no aprobarla (marzo de 2026) genera una situación de clara inequidad y limita nuestra capacidad de ofrecer a los pacientes una terapia dirigida, eficaz y segura, plenamente alineada con los avances actuales en las enfermedades congénitas por déficit enzimático. Dado que no se prevé una nueva negociación con la compañía farmacéutica a corto plazo, la única vía disponible por el momento para acceder a rADAMTS13 es solicitar su adquisición como medicación extranjera.

## USO DE RADAMTS13 EN PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE

Dado que el recambio plasmático es el tratamiento estándar en la PTT inmune (PTTi) y que su objetivo principal es reponer la actividad enzimática deficitaria, el desarrollo de rADAMTS13 abrió la posibilidad de utilizar también esta terapia en la forma inmune de la enfermedad. Además del reemplazo enzimático, se ha propuesto un mecanismo adicional basado en la formación de inmunocomplejos que saturarían el autoanticuerpo y favorecerían su aclaramiento. Con esta premisa, Takeda inició 2 ensayos clínicos en PTTi: el fase IIa (*TAK-755-2001/NCT03922308*), ya completado pero pendiente de resultados, y el fase IIb (*TAK-755-2002/NCT04683003*), cuyo reclutamiento se ha detenido de forma prematura. Aunque Takeda no ha comunicado los motivos de esta interrupción, sí ha concretado que no se ha debido a problemas de seguridad. Es probable que se haya percibido la integración de este fármaco en el algoritmo terapéutico actual de la PTTi como compleja y arriesgada económicamente. Es una lástima, porque existen escenarios clínicos –como pacientes refractarios a caplacizumab o aquellos con hemorragias graves– en los que rADAMTS13 podría resultar especialmente útil.

## CONCLUSIÓN

La llegada de ADAMTS13 recombinante marca un punto de inflexión en el tratamiento de la PTT hereditaria. Por primera vez, disponemos de una terapia diseñada específicamente para corregir el defecto fisiopatológico central de la enfermedad, capaz de alcanzar niveles enzimáticos adecuados, mantenerlos durante más tiempo y hacerlo con un perfil de seguridad y comodidad claramente superior al del plasma. Su uso en la forma inmune de la enfermedad no parece que vaya a llegar a la clínica a medio plazo. Lamentablemente, la única opción para

disponer de este fármaco en nuestro país actualmente es solicitando su compra como medicación extranjera.

## Referencias

1. **Taylor A, Vendramin C, Oosterholt S, Della Pasqua O, Scully M.** Pharmacokinetics of plasma infusion in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2019;17(1):88-98. PMID: 30475428.
2. **Kopić A, Benamara K, Piskernik C, Plaimauer B, Horling F, Höbarth G, et al.** Preclinical assessment of a new recombinant ADAMTS-13 drug product (BAX930) for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1410-9. PMID: 27371116.
3. **Scully M, Knöbl P, Kentouche K, Rice L, Windyga J, Schneppenheim R, et al.** Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;130(19):2055-63. PMID: 28912376.
4. **Scully M, Antun A, Cataland SR, Coppo P, Dossier C, Biebuyck N, et al.;** cTTP Phase 3 Study Investigators. Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2024;390(17):1584-96. PMID: 38692292.
5. **Zheng XL, Al-Housni Z, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Germini F, et al.;** International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2025;23(11):3711-32. PMID: 40533296.



# Microangiopatía postrasplante de progenitores hematopoyéticos

Fermín Sánchez-Guijo Martín

Universidad de Salamanca; Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Salamanca

La microangiopatía trombótica asociada al trasplante de progenitores hematopoyéticos (MAT post-TPH), habitualmente denominada en la literatura anglosajona *transplant-associated thrombotic microangiopathy* (TA-TMA), es una complicación grave del trasplante, especialmente del trasplante alogénico, y constituye una de las expresiones clínicas más relevantes del daño endotelial postrasplante<sup>(1-7)</sup>. Se caracteriza por hemólisis microangiopática, trombocitopenia, lesión microvascular y afectación orgánica variable, con predominio renal, neurológico, gastrointestinal y pulmonar<sup>(1-5,8)</sup>. Su importancia no radica solo en su morbimortalidad intrínseca, sino también en que con frecuencia coexiste o se superpone con otras complicaciones del trasplante, como la enfermedad injerto contra receptor (EICR), las infecciones graves, el síndrome de obstrucción sinusoidal y otros síndromes de lesión endotelial, lo que dificulta su reconocimiento precoz<sup>(1,2,6,7)</sup>.

En los últimos años, la comprensión de la MAT post-TPH ha cambiado de forma sustancial. Tradicionalmente, se interpretaba como una entidad poco frecuente y estrechamente vinculada a la toxicidad por inhibidores de calcineurina. Actualmente, se entiende como un síndrome complejo y heterogéneo de lesión endotelial postrasplante, en el que confluyen múltiples agresiones sobre un endotelio vulnerable y en el que la activación del complemento desempeña un papel amplificador central<sup>(1-5,7,9)</sup>. Esta nueva visión ha permitido mejorar la aproximación diagnóstica, la estratificación pronóstica y el desarrollo de terapias dirigidas<sup>(1-5)</sup>.

La incidencia de la MAT post-TPH es muy variable y depende en gran medida de la población analizada y, sobre todo, de los criterios diagnósticos empleados. En la literatura se han comunicado cifras extremadamente amplias, desde incidencias muy bajas en registros que exigen diagnósticos clínicos estrictos hasta tasas mucho más elevadas cuando se aplican estrategias activas de cribado o criterios más sensibles<sup>(8,10-13)</sup>. Una revisión sistemática y metaanálisis reciente estimó una incidencia agrupada del 12%, con una heterogeneidad muy elevada atribuible principalmente a la definición diagnóstica utilizada<sup>(8)</sup>. En series contemporáneas de adultos, las cifras útiles para la práctica suelen situarse aproximadamente en torno al 10-16%, aunque grandes registros han comunicado incidencias más bajas cuando se aplican criterios restrictivos<sup>(10-13)</sup>. Por tanto, la MAT post-TPH no debe considerarse una complicación excepcional, sino probablemente infraestimada.

## FISIOPATOLOGÍA

La MAT post-TPH se considera hoy un síndrome de daño endotelial mediado por “múltiples impactos” (*multi-hit model*)<sup>(1,5-7,14)</sup>. El acondicionamiento, la irradiación corporal total, la toxicidad farmacológica, las infecciones, la alorreactividad y la EICR contribuyen a activar el endotelio, favorecer un fenotipo proinflamatorio y procoagulante y desencadenar trombosis microvascular<sup>(1,6,7,14)</sup>. La lesión endotelial resultante altera la homeostasis vascular, favorece la adhesión celular y la generación de trombos plaquetarios, y acaba produciendo isquemia tisular y disfunción orgánica<sup>(6,7,14)</sup>.

En este contexto, la desregulación del complemento, especialmente de la vía terminal, tiene un papel central como mecanismo amplificador<sup>(1-5,14,15)</sup>. Este modelo explica la relevancia de biomarcadores como sC5b-9, la asociación de la MAT post-TPH con formas más graves y multiorgánicas, y la eficacia observada con el bloqueo del complemento en pacientes seleccionados<sup>(2-5,15)</sup>. Además, la posible implicación de la vía de las lectinas ha abierto nuevas dianas terapéuticas, en particular MASP-2<sup>(3,16)</sup>.

La MAT post-TPH no debe entenderse como un proceso aislado, sino como parte de un espectro de complicaciones de origen endotelial postrasplante. Se ha relacionado con síndrome de obstrucción sinusoidal, hemorragia alveolar difusa, síndrome de neumonía idiopática, síndrome de fuga capilar y otras formas de endotelitis<sup>(6,7,17)</sup>. Esta perspectiva integradora resulta útil para el hematólogo, porque ayuda a interpretar muchos cuadros postrasplante complejos como manifestaciones superpuestas de una misma biología de daño vascular.

## FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo más consistentemente asociados incluyen el trasplante alogénico, los regímenes mieloablativos, la irradiación corporal total, la disparidad HLA, el uso de donantes alternativos, la EICR aguda, las infecciones virales, la exposición a inhibidores de calcineurina y/o sirolimus, y la coexistencia de otros síndromes de daño endotelial<sup>(1,8,10-13)</sup>. La revisión sistemática de Van Benschoten identificó como factores repetidamente descritos la EICR aguda previa, la infección, el donante no emparentado o con incompatibilidad, el acondicionamiento mieloablativo y el trasplante previo<sup>(8)</sup>. En la práctica clínica, rara vez existe un único desencadenante; lo habitual es una acumulación de agresiones sobre un endotelio ya lesionado<sup>(1,7,12)</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica es heterogénea. En muchos pacientes las primeras señales son anemia y trombocitopenia desproporcionadas o refractarias, aumento de LDH, descenso de haptoglobina y presencia de esquistocitos<sup>(1-3,13,18)</sup>. Sin embargo, en fases precoces o en el contexto de citopenias complejas del postrasplante, la expresión hematológica puede ser incompleta, lo que contribuye al infradiagnóstico<sup>(1,2,5,18)</sup>. Por ello, el diagnóstico no debe descansar exclusivamente en la presencia de una hemólisis microangiopática “florida”.

La afectación renal es la manifestación orgánica más característica e incluye hipertensión arterial de nueva aparición o de difícil control, proteinuria, hematuria y deterioro de la función renal<sup>(2,5,10,14)</sup>. La hipertensión y la proteinuria tienen especial interés porque pueden preceder al ascenso de creatinina y constituir señales tempranas de lesión endotelial sistémica<sup>(2,5)</sup>. En una serie amplia de adultos, la MAT post-TPH se asoció de forma independiente con peor supervivencia y peores resultados renales, incluido un mayor riesgo de terapia renal sustitutiva<sup>(10)</sup>.

La afectación gastrointestinal puede manifestarse con dolor abdominal, diarrea, sangrado digestivo o íleo, y puede confundirse con EICR intestinal<sup>(1,5,18)</sup>. La afectación pulmonar puede expresarse como hipoxemia, infiltrados o hemorragia alveolar difusa, y a menudo aparece en un contexto de daño endotelial más amplio<sup>(6,7,17)</sup>. La revisión sistemática de signos y síntomas subraya precisamente que la MAT post-TPH es un síndrome multiorgánico y que la afectación extrarrenal debe incorporarse de forma activa a la sospecha diagnóstica<sup>(18)</sup>.

La afectación neurológica merece una consideración específica. Se han descrito cefalea, encefalopatía, crisis epilépticas, síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), alteración del nivel de conciencia y otros hallazgos compatibles con lesión microvascular cerebral<sup>(4)</sup>. La revisión de Liu destaca que la neuro-MAT post-TPH probablemente está infradiagnosticada por la superposición con infecciones del sistema nervioso central, alteraciones metabólicas y toxicidad por calcineurínicos, y subraya además que la disfunción neurológica se asocia a peor supervivencia<sup>(4)</sup>. En consecuencia, la aparición de síntomas neurológicos en un paciente con hipertensión, proteinuria, hemólisis o trombocitopenia no explicada debe hacer considerar activamente este diagnóstico.

## DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la MAT post-TPH es clínico-biológico y exige excluir causas alternativas de MAT o de citopenias postrasplante, entre ellas púrpura trombótica trombocitopénica con déficit grave de ADAMTS13, síndrome urémico hemolítico mediado por toxina Shiga, coagulación intravascular diseminada, recaída de la enfermedad de base, sepsis y toxicidad farmacológica aislada<sup>(1,14-16)</sup>. Durante años coexistieron múltiples definiciones, como las de la Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT-CTN), el International Working Group y los criterios de Cho, lo que limitó la comparación entre estudios y favoreció el infradiagnóstico<sup>(13-15)</sup>. De hecho, la validación de Cho mostró que la incidencia variaba notablemente según la definición aplicada y que las formas “probables” podían pasar desapercibidas con criterios más restrictivos<sup>(15)</sup>.

El principal avance reciente ha sido la armonización internacional propuesta por la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT), el Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) y la Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation (APBMT)<sup>(2)</sup>. Según este consenso, el diagnóstico clínico puede establecerse cuando se documentan al menos 4 de 7 características en 2 ocasiones dentro de 14 días: anemia, trombocitopenia, elevación de LDH, esquistocitos, hipertensión, proteinuria y elevación de sC5b-9<sup>(2)</sup>. Además, el documento define rasgos de alto riesgo asociados a peor pronóstico, entre ellos elevación de sC5b-9,

LDH al menos 2 veces por encima del límite superior de la normalidad, cociente proteína/creatinina urinario  $\geq 1$  mg/mg, disfunción multiorgánica, infección concomitante y EICR aguda de grado II-IV<sup>(2,5)</sup>.

Desde un punto de vista práctico, conviene mantener una estrategia de vigilancia seriada en pacientes de riesgo, especialmente durante los primeros 100 días postrasplante, con monitorización periódica de presión arterial, hemograma, LDH, creatinina y proteinuria<sup>(2,5,19)</sup>. La ausencia de determinación inmediata de sC5b-9 no debe retrasar la actuación cuando la sospecha clínica es alta<sup>(2,5)</sup>. Además, la revisión sistemática de biomarcadores apoya el valor de una aproximación multimodal más que el uso aislado de un único marcador<sup>(19)</sup>.

## TRATAMIENTO

El manejo debe ser rápido, individualizado y multidisciplinario. La primera prioridad es corregir o mitigar los desencadenantes: control de infecciones, tratamiento de la EICR, ajuste de la exposición a fármacos potencialmente lesivos para el endotelio, control estricto de la hipertensión, soporte transfusional y manejo de la insuficiencia renal u otras disfunciones orgánicas<sup>(1,3,16,20)</sup>. La retirada automática de los inhibidores de calcineurina ya no se considera una medida universal. Aunque en algunos pacientes puede ser razonable reducir o retirar la exposición, una suspensión brusca puede empeorar el control de la EICR y no ha demostrado de forma consistente mejorar el pronóstico<sup>(12,16,20)</sup>. La plasmaféresis, por su parte, ha perdido protagonismo y actualmente no se considera tratamiento estándar salvo en escenarios diagnósticos concretos<sup>(16,20)</sup>.

La inhibición del complemento es actualmente la estrategia dirigida con mayor respaldo clínico. Eculizumab es el fármaco con más experiencia: las primeras series pediátricas mostraron respuestas hematológicas y orgánicas, y estudios posteriores demostraron que el aclaramiento del fármaco puede ser muy variable en el contexto del trasplante, lo que obliga a una monitorización farmacodinámica y, con frecuencia, a pautas más intensivas. El estudio prospectivo multicéntrico más reciente confirmó mejoría de la supervivencia y la recuperación orgánica en pacientes con MAT post-TPH de alto riesgo tratados precozmente con bloqueo de C5 y monitorización en tiempo real<sup>(21-23)</sup>.

Narsoplimab, inhibidor de MASP-2 y dirigido frente a la vía de las lectinas del complemento, ha mostrado actividad clínica en pacientes con MAT post-TPH de alto riesgo<sup>(24)</sup>. Además, este escenario ha cambiado recientemente, ya que la U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó a finales del pasado año este fármaco para el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos de 2 años o más con MAT post-TPH, constituyendo la primera terapia específicamente aprobada para esta entidad. Este hecho supone un cambio de paradigma, aunque siguen abiertas cuestiones sobre su posicionamiento relativo frente a otras estrategias de inhibición del complemento, la secuenciación terapéutica y su aplicabilidad en distintos entornos regulatorios.

La evaluación de la respuesta terapéutica también se ha beneficiado del consenso internacional, que recientemente ha propuesto criterios armonizados para respuesta completa, respuesta parcial clínicamente significativa y ausencia de respuesta, valorando por separado el

componente hematológico-bioquímico y la afectación orgánica<sup>(3)</sup>. Este enfoque resulta particularmente útil porque muchos pacientes mejoran de manera relevante sin normalización inmediata de todos los parámetros<sup>(3)</sup>.

La monitorización evolutiva debe integrar parámetros hematológicos, bioquímicos y orgánicos, incluyendo presión arterial, proteinuria y función renal, además del seguimiento específico de la afectación neurológica cuando exista sospecha de compromiso del sistema nervioso central<sup>(3-5,18)</sup>.

## CONCLUSIONES

La MAT post-TPH es una complicación grave y probablemente infradiagnosticada del trasplante hematopoyético. Su fisiopatología se articula en torno a la lesión endotelial y la activación del complemento; su presentación clínica es heterogénea y multiorgánica; y su pronóstico empeora con el retraso diagnóstico, la afectación renal, la disfunción multiorgánica o la afectación neurológica. La disponibilidad de criterios diagnósticos armonizados y de criterios de respuesta terapéutica consensuados ha supuesto un cambio relevante en su abordaje. Para el hematólogo clínico, el mensaje esencial es mantener un alto índice de sospecha ante citopenias inexplicadas, hipertensión *de novo*, proteinuria o disfunción orgánica en el postrasplante, e iniciar una actuación precoz y coordinada.

## Referencias

1. **Lazana I.** Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy in the Context of Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Where We Stand. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1159. PMID: 36674666.
2. **Schoettler ML, Carreras E, Cho BS, et al.** Harmonizing Definitions for Diagnostic Criteria and Prognostic Assessment of Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Report on Behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, American Society for Transplantation and Cellular Therapy, Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group, and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(3):151-g63. PMID: 36442770.
3. **Schoettler ML, Gavriilaki E, Carreras E, et al.** An ASTCT, CIBMTR, EBMT, and APBMT Consensus Statement Defining Response Criteria for Hematopoietic Cell Transplantation Associated Thrombotic Microangiopathy (TA-TMA) Directed Therapy. *Transplant Cell Ther.* 2025;31(9):610-23. PMID: 40514012.
4. **Liu W, Zhu X, Xiao Y.** Neurological Involvement in Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Ann Hematol.* 2024;103(9):3303-13. PMID: 38763940.
5. **Jodele S, Dandoy CE, Sabulski A, et al.** Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy Risk Stratification: Is There a Window of Opportunity to Improve Outcomes? *Transplant Cell Ther.* 2022;28(7):392.e1-392.e9. PMID: 35490975.
6. **Pagliuca S, Michonneau D, de Fontbrune FS, et al.** Allogeneic Reactivity-Mediated Endothelial Cell Complications after HSCT: A Plea for Consensual Definitions. *Blood Adv.* 2019;3(15):2424-35. PMID: 31409584.

7. **Luft T, Dreger P, Radujkovic A.** Endothelial Cell Dysfunction: A Key Determinant for the Outcome of Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(10):2326-35. PMID: 34253879.
8. **Van Benschoten V, Roy C, Gupta R, Ouellette L, Hingorani S, Li A.** Incidence and Risk Factors of Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy After Pediatric and Adult Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(5):266.e1-266.e8. PMID: 35042011.
9. **Gavriilaki E, Sakellari I, Batsis I, et al.** Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy: Incidence, Prognostic Factors, Morbidity, and Mortality in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Transplant.* 2018;32(9):e13371. PMID: 30080283.
10. **Postalcioglu M, Kim HT, Obut F, et al.** Impact of Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy on Renal Outcomes and Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(11):2344-53. PMID: 29758394.
11. **Epperla N, Li A, Logan B, et al.** Incidence, Risk Factors for and Outcomes of Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1171-81. PMID: 32124435.
12. **Li A, Wu Q, Davis C, et al.** Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy Is Associated with Poor Survival and Use of Immunosuppressant Withdrawal Does Not Improve Outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(6):894-902. PMID: 30940363.
13. **Ho VT, Cutler C, Carter S, et al.** Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Toxicity Committee Consensus Summary: Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(8):571-5. PMID: 16041306.
14. **Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, et al.** Diagnostic Criteria for Hematopoietic Stem Cell Transplant-Associated Microangiopathy: Results of a Consensus Process by an International Working Group. *Haematologica.* 2007;92(1):95-100. PMID: 17229640.
15. **Cho BS, Yahng SA, Lee SE, et al.** Validation of Recently Proposed Consensus Criteria for Thrombotic Microangiopathy after Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Transplantation.* 2010;90(8):918-26. PMID: 20717073.
16. **Young JA, Marsh RA.** Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(3):570-80. PMID: 33875812.
17. **Carreras E, Díaz-Ricart M.** The Role of the Endothelium in the Short-Term Complications of Hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(12):1495-502. PMID: 21460864.
18. **Dandoy CE, Tsong WH, Sarikonda K, et al.** Systematic Review of Signs and Symptoms Associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(4):282.e1-282.e9. PMID: 36592719.
19. **Schoettler ML, Bhatt H, Vasu S.** A Systematic Review of Diagnostic, Prognostic, and Risk Blood and Urine Biomarkers of Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Front Immunol.* 2023;13:1064203. PMID: 36818475.

20. **Mahmoudjafari Z, Alencar MC, Alexander MD, et al.** Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy and the Role of Advanced Practice Providers and Pharmacists. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(6):625-34. PMID: 37059738.
21. **Jodele S, Fukuda T, Vinks AA, et al.** Eculizumab Therapy in Children with Severe Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(4):518-25. PMID: 24370861.
22. **Jodele S, Fukuda T, Mizuno K, et al.** Variable Eculizumab Clearance Requires Pharmacodynamic Monitoring to Optimize Therapy for Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(2):307-15. PMID: 26456258.
23. **Jodele S, Dandoy CE, Aguayo-Hiraldo P, et al.** A Prospective Multi-Institutional Study of Eculizumab to Treat High-Risk Stem Cell Transplantation-Associated TMA. *Blood.* 2024;143(12):1112-23. PMID: 37946262.
24. **Khaled SK, Claes K, Goh YT, et al.** Narsoplimab, a Mannan-Binding Lectin-Associated Serine Protease-2 Inhibitor, for the Treatment of Adult Hematopoietic Stem-Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy. *J Clin Oncol.* 2022;40(22):2447-57. PMID: 35439028.



# Manejo actual del síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). Valoración de la suspensión del tratamiento con inhibidores del complemento

Enrique Morales Ruiz

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

## 1. INTRODUCCIÓN

El síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) es una microangiopatía trombótica (MAT) grave, rara y potencialmente letal, causada fundamentalmente por una desregulación de la vía alternativa del complemento. Esta activación incontrolada conduce a daño endotelial, con especial afectación renal, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática. A diferencia del SHU asociado a toxina Shiga, el SHUa se caracteriza por una evolución progresiva y tendencia a la recurrencia si no se instaura tratamiento específico.

En aproximadamente el 60-70% de los pacientes se identifican variantes genéticas patogénicas o probablemente patogénicas en genes reguladores del complemento (CFH, CFI, CD46/MCP, C3, CFB) o autoanticuerpos frente al factor H. Sin embargo, la penetrancia es incompleta y suele ser necesario un “segundo golpe” desencadenante –como infecciones, embarazo, hipertensión maligna, trasplante o fármacos– para precipitar la enfermedad. La ausencia de alteraciones genéticas demostrables no excluye el diagnóstico, lo que refleja la complejidad biológica y clínica del SHUa.

## 2. DIAGNÓSTICO Y ORIENTACIÓN ETIOLÓGICA

El diagnóstico del SHUa sigue siendo un diagnóstico de exclusión, especialmente en la fase aguda. Es imprescindible descartar otras causas de MAT, en particular la púrpura trombótica trombocitopénica (actividad de ADAMTS13  $\geq$  10%), el SHU asociado a toxina Shiga y las MAT secundarias (infecciones, neoplasias o fármacos).

Las guías KDIGO y los consensos internacionales recomiendan iniciar tratamiento sin esperar los resultados genéticos cuando existe una sospecha clínica elevada, dado que el retraso terapéutico se asocia a peor recuperación renal y mayor mortalidad. Aunque se han propuesto diversos biomarcadores (C3, CH50, sC5b-9 o ensayos *ex vivo* sobre endotelio), ninguno está universalmente validado y los niveles normales de complemento no excluyen la enfermedad. En la práctica clínica, el CH50 y en algunos centros el sC5b-9 se utilizan fundamentalmente para monitorizar el grado de bloqueo del complemento.

## 3. TRATAMIENTO ACTUAL DEL SHUa

### 3.1. Inhibición del complemento como estándar terapéutico

La introducción de los inhibidores del complemento C5, principalmente eculizumab y posteriormente ravulizumab, ha transformado de forma decisiva el pronóstico del SHUa. Estos fármacos bloquean la activación terminal del complemento, evitando la formación del complejo de ataque a membrana (C5b-9) y el daño endotelial persistente.

La evidencia acumulada demuestra que el tratamiento precoz con inhibidores de C5 induce una rápida remisión hematológica, mejora significativamente la recuperación de la función renal, reduce la necesidad de diálisis y trasplante renal y disminuye la mortalidad en comparación con la era pre-eculizumab. Ravulizumab, con una vida media más prolongada, ha demostrado eficacia y seguridad comparables, permitiendo pautas de administración más espaciadas y mejorando la calidad de vida y la adherencia.

### 3.2. Aspectos prácticos del tratamiento

El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, idealmente en las primeras 24 horas tras la sospecha diagnóstica. En entornos donde los inhibidores del complemento no están disponibles de forma inmediata, puede utilizarse la plasmaféresis de manera transitoria. Es obligatoria la profilaxis frente a *Neisseria meningitidis* mediante vacunación –y en muchos casos antibioterapia profiláctica– dada la elevación sustancial del riesgo infeccioso asociado al bloqueo del complemento.

## 4. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y CONTROVERSIAS ACTUALES

Uno de los principales desafíos en el manejo del SHUa es definir la duración óptima del tratamiento con inhibidores del complemento. Inicialmente se recomendaba tratamiento indefinido; sin embargo, la experiencia clínica acumulada, el elevado coste económico y el riesgo infeccioso han impulsado una reevaluación crítica de esta estrategia.

Los consensos actuales proponen un enfoque individualizado basado en el perfil genético, la gravedad del episodio inicial, la recuperación renal, la presencia de manifestaciones extrarrenales y el contexto clínico (embarazo, trasplante, hipertensión maligna). De forma general, se recomienda mantener el tratamiento al menos 6-12 meses, tras alcanzar una fase de estabilidad clínica y renal completa, aunque este aspecto sigue siendo controvertido.

En este contexto, estudios prospectivos han cuestionado el paradigma del tratamiento indefinido. En particular, el estudio *CUREiHUS* demostró que una estrategia de retirada precoz, tras aproximadamente 3 meses de tratamiento, es factible y segura en pacientes con SHUa en riñón nativo que alcanzan remisión hematológica y estabilidad funcional renal. Aunque el

22% presentó recaídas, estas se detectaron precozmente y no se asociaron a secuelas renales irreversibles cuando el tratamiento se reinstauró de inmediato. Además, esta estrategia se asoció a una reducción de costes cercana al 70%.

## 5. SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO: EVIDENCIA Y CRITERIOS CLÍNICOS

### 5.1. Riesgo de recaída

Diversos estudios prospectivos y registros internacionales coinciden en que el riesgo global de recaída tras la suspensión de eculizumab se sitúa en torno al 20-30%, concentrándose la mayoría de los episodios en los primeros 6-12 meses. En pacientes sin variantes genéticas patogénicas, el riesgo es significativamente menor (< 5%). Por el contrario, los pacientes con mutaciones en CFH, C3, CFB o CFI, antecedentes familiares, enfermedad renal crónica avanzada o trasplante renal presentan un riesgo claramente más elevado.

Un aspecto clave es que no todas las recaídas tienen el mismo impacto clínico. Los estudios prospectivos muestran que las recaídas diagnosticadas precozmente y tratadas de forma inmediata no se asocian a deterioro renal progresivo, incluso en pacientes con variantes genéticas del complemento. De este modo, el principal riesgo no es la recaída en sí, sino su detección y tratamiento tardíos, especialmente en pacientes con escasa reserva renal.

### 5.2. Candidatos a suspensión

De acuerdo con KDIGO y los consensos europeos, la suspensión puede considerarse en pacientes con recuperación completa o estabilidad sostenida de la función renal, remisión hematológica completa, ausencia de variantes genéticas de alto riesgo, no trasplantados, sin ERC avanzada y con capacidad para un seguimiento estrecho y acceso inmediato al tratamiento en caso de recaída. La decisión debe tomarse siempre en un marco de decisión compartida con el paciente.

### 5.3. Monitorización tras la suspensión

La discontinuación exige un protocolo estricto de seguimiento que incluya controles analíticos periódicos, monitorización de la presión arterial, autoevaluación domiciliaria con tiras de orina y reintroducción inmediata del inhibidor del complemento ante los primeros signos de recaída. La implicación activa del paciente, adecuadamente instruido para reconocer síntomas precoces, es un determinante clave de seguridad clínica.

#### 5.4. Retirada precoz y medicina de precisión

Los datos actuales respaldan que, en determinados pacientes, el objetivo terapéutico no debe ser evitar toda recaída, sino minimizar la exposición innecesaria al bloqueo del complemento garantizando una respuesta rápida ante la recurrencia. La retirada precoz, incluso tras 3-4 meses, puede considerarse en pacientes seleccionados con remisión hematológica, estabilización renal clara y acceso inmediato al sistema sanitario. La genética debe interpretarse como un modulador del riesgo y no como un criterio absoluto, integrándose con parámetros clínicos y evolutivos. Este enfoque representa un avance hacia una auténtica medicina de precisión en el SHUa.

### 6. NUEVAS TERAPIAS Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a distintos niveles de la cascada del complemento (C3, factor B, factor D, MASP-2) abre la puerta a estrategias más flexibles, potencialmente orales y con menor riesgo infeccioso. No obstante, su papel actual se limita fundamentalmente a contextos de mantenimiento o ensayos clínicos. La identificación de biomarcadores predictivos de recaída sigue siendo una prioridad de investigación.

### 7. BLOQUEO DEL COMPLEMENTO EN LAS FORMAS SECUNDARIAS DE MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

La distinción entre SHUa primario y MAT secundarias es cada vez más difusa y ambas entidades pueden entenderse como parte de un espectro continuo de daño endotelial. En las MAT secundarias, aunque la frecuencia de variantes genéticas del complemento es similar a la población general, la activación del complemento terminal puede actuar como un “segundo impacto”, perpetuando la microangiopatía tras el control del desencadenante inicial.

Estudios recientes han demostrado que el uso precoz y de corta duración de eculizumab en MAT secundarias graves se asocia a una mejor recuperación renal, sin incremento de eventos adversos ni necesidad de tratamiento prolongado. En la mayoría de los casos bastaron pocas dosis y una retirada temprana, sin recaídas posteriores, apoyando un uso racional y temporal del bloqueo del complemento. Dichos hallazgos concuerdan con recomendaciones que proponen reservar esta estrategia para situaciones con afectación renal grave o persistencia de la MAT pese al tratamiento etiológico, evitando su uso sistemático.

### 8. CONCLUSIONES

- El manejo del SHUa ha cambiado radicalmente gracias a los inhibidores del complemento, que hoy constituyen el tratamiento de referencia. Sin embargo, la evidencia actual demuestra que la duración óptima del tratamiento y su suspensión segura deben individualizarse. La retirada del tratamiento es posible y segura en pacientes cuidadosamente seleccionados, siempre que exista una monitorización estrecha y acceso rápido a la reintroducción terapéutica.

- Más que una estrategia rígida, la inhibición del complemento debe entenderse como una herramienta dinámica, integrada en un modelo de medicina de precisión que combine genética, evolución clínica y respuesta renal. Este enfoque permite maximizar la protección renal, reducir riesgos infecciosos y favorecer un uso racional y sostenible de terapias altamente eficaces, consolidando un nuevo paradigma en el tratamiento de las microangiopatías trombóticas.

## Referencias

- **Ávila A, Cao M, Espinosa M, Manrique J, Morales E.** Recommendations for the individualised management of atypical hemolytic uremic syndrome in adults. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1264310. PMID: 38105887.
- **Cavero T, Rabasco C, López A, Román E, Ávila A, Sevillano Á, et al.** Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3):466-74. PMID: 28339660.
- **Cordero L, Cavero T, Gutiérrez E, Trujillo H, Sandino J, Auñón P, et al.** Rational use of eculizumab in secondary atypical hemolytic uremic syndrome. *Front Immunol*. 2024;14:1310469. PMID: 38274833.
- **Fakhouri F, Fila M, Hummel A, Ribes D, Sellier-Leclerc AL, Ville S, et al.** Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood*. 2021;137(18):2438-49. PMID: 33270832.
- **Fakhouri F, Schwotzer N, Frémeaux-Bacchi V.** How I diagnose and treat atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2023;141(9):984-95. PMID: 36322940.
- **Hockman A, Anuskiewicz S, Brennan E, Chowdhury SR, Coltoff A, Poston JN, et al.** Efficacy of eculizumab discontinuation in atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2025;9(23):6096-107. PMID: 40795230.
- **Java A.** Atypical hemolytic uremic syndrome: diagnosis, management, and discontinuation of therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024;2024(1):200-5. PMID: 39644051.
- **Vujović A, Sellier-Leclerc AL, Mancuso MC, Boyer O, Awan A, Gargiulo A, et al.; ERKNet TMA Working Group.** Real-world use of complement inhibitors for haemolytic uraemic syndrome: an analysis of the European Rare Kidney Disease Registry cohort. *EClinicalMedicine*. 2025;82:103159. PMID: 40224677.



## NOTAS

A series of horizontal dotted lines for taking notes, spanning the width of the page.

# Paciente con mutación en C3: crisis hemolíticas recurrentes en hemoglobinuria paroxística nocturna asociada a mutación de ganancia de función como mecanismo de resistencia

Ana Pilar González Rodríguez

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias; Universidad de Oviedo

## INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal adquirida de la célula madre hematopoyética caracterizada por hemólisis intravascular mediada por complemento, trombosis y fallo medular. Se produce como consecuencia de mutaciones somáticas en el gen *PIGA*, que condicionan la ausencia de proteínas ancladas a glicosilfosfatidilinositol (GPI), entre ellas CD55 y CD59, reguladoras fisiológicas del complemento.

En los últimos años, el tratamiento de la HPN ha experimentado un cambio radical con la introducción de inhibidores del complemento frente a C5 o proximales. Sin embargo, la variabilidad interindividual en la respuesta terapéutica ha puesto de manifiesto la complejidad de los mecanismos reguladores del complemento y la posible existencia de mecanismos de resistencia farmacológica.

Se presenta el caso de un paciente con HPN de larga evolución, con múltiples líneas de tratamiento y crisis hemolíticas recurrentes bajo inhibición proximal, en el que se identifica una mutación heterocigota en C3 como mecanismo patogénico clave.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un varón actualmente de 35 años, sin antecedentes de interés, que en el año 2004, a los 16 años, fue diagnosticado de aplasia medular grave. Recibió tratamiento inmunosupresor (TIS), alcanzando respuesta completa mantenida durante 18 meses. En el seguimiento posterior presentó discreto aumento de LDH y bilirrubina indirecta, con detección por citometría de flujo de un clon HPN del 1%, en el contexto de fallo medular.

Durante los años siguientes se objetivó expansión progresiva del clon HPN, que llegó a ser superior al 80%, y datos de alta actividad hemolítica, caracterizada por aumento de LDH, y clínica de astenia, coluria, dolores abdominales e ictericia. En abril de 2019 se inició tratamien-

to con eculizumab, presentando a los 3 meses mejoría clínica, con desaparición de datos de hemólisis intravascular y reducción significativa de la astenia, lo que le permitió reincorporarse a la actividad laboral.

Sin embargo, a los 6 meses reaparecieron síntomas como coluria e ictericia, pese a mantener hemoglobinas superiores a 12 g/dL y LDH menor 1,5 veces el valor normal, con un buen control de la actividad lítica del complemento (CH50 suprimido) pero con aumento de la bilirrubina indirecta (3 mg/dL) y Coombs directo positivo por CD3d. Este perfil bioquímico sugería hemólisis extravascular (HEV), fenómeno descrito en pacientes bajo inhibición de C5, donde persiste la opsonización por C3 al no bloquearse la activación proximal del complemento.

Posteriormente, el paciente participó en el ensayo clínico *COMMODORE I* con crovalimab, otro inhibidor de C5. Durante el seguimiento se objetivó aumento progresivo de datos compatibles con HEV, con incremento de bilirrubina indirecta por ese motivo que llegó a superar los 8 mg/dL.

Debido a esto, en enero de 2023 se inició pegcetacoplán que, al actuar a nivel de C3, podría controlar esta situación. A los 6 meses del inicio del tratamiento el paciente se encontraba asintomático, con gran mejoría de todos los datos de hemólisis, alta satisfacción subjetiva (5/5) y reincorporación laboral.

No obstante, al cabo de 9 meses comienza a presentar múltiples hemólisis de brecha tras infecciones documentadas o sin causa aparente caracterizadas por descenso brusco de hemoglobina, reticulocitosis, elevación de la LDH y bilirrubina, y, en ocasiones, con deterioro del aclaramiento de creatinina y aumento del dímero D. La actividad lítica del complemento por la vía clásica y alternativa CH50 y AH50 eran frecuentemente normales en estos episodios. El manejo incluyó administración de 3 dosis diarias consecutivas seguidas de intensificación de pegcetacoplán (hasta 3 dosis semanales), en una ocasión se transfundió un concentrado de hematíes y en otra se administró puntualmente eculizumab, asociado a profilaxis con heparina de bajo peso molecular. El paciente requirió 38 visitas a consulta externa en este periodo, reflejando el elevado impacto clínico y asistencial del cuadro.

Ante la recurrencia de crisis hemolíticas bajo inhibición proximal se realizó un estudio exhaustivo del sistema del complemento, incluyendo niveles de C3, C4, factor H, factor I, factor B, properdina, biomarcadores de activación (iC3b, C3dg, sC5b-9), actividad AH50, análisis genético mediante panel NGS de 50 genes, estudio de fragmentos C3 en hematíes HPN y estudios de detección de anticuerpos.

No se detectaron anticuerpos neutralizantes frente a pegcetacoplán y en el análisis genético se identificaron:

1. Mutación patogénica en *PIGA*, confirmando el diagnóstico de HPN.
2. Heterocigosidad para el alelo CR1-L, asociado a menor expresión del receptor CR1 eritrocitario, favoreciendo opsonización por C3 y HEV bajo inhibición de C5.
3. Mutación heterocigota rara en C3 (c.1514G>A; p. Arg505His), descrita como mutación de ganancia de función y previamente asociada a síndrome hemolítico urémico atípico. Esta mutación fue heredada de su madre, también heterocigota.

La mutación C3 p. Arg505His se localiza en el dominio MG5 del denominado *MG-ring* (dominios MG1-MG6) de la proteína C3. Esta región es clave tanto para la interacción con el factor H con mayor resistencia del C3 mutado a la inactivación por este factor favoreciendo la activación sostenida del complemento, así como para la unión de pegcetacoplán, disminuyendo la afinidad de su unión y su eficacia.

Este doble mecanismo explica la persistencia de hemólisis aguda pese a tratamiento con pegcetacoplán y constituye un modelo de resistencia farmacológica mediada por alteración estructural en la diana terapéutica. Se han descrito otras mutaciones en el *MG-ring* con comportamiento similar, lo que sugiere que esta región podría representar una zona estructuralmente vulnerable cuya alteración condiciona resistencia funcional a inhibidores de C3.

Ante la evidencia de resistencia funcional al bloqueo de C3, en septiembre de 2025 se inició iptacopán, inhibidor del factor B de la vía alternativa. La evolución posterior mostró mejoría progresiva de hemoglobina, descenso de LDH y estabilización de la bilirrubina, lo que apoya la hipótesis de que el bloqueo en un punto diferente de la cascada del complemento puede superar el defecto estructural de C3 mutado.

## DISCUSIÓN

Este caso pone de manifiesto 2 fenómenos clave en la HPN tratada con inhibidores del complemento: la HEV asociada a inhibición terminal de C5 y las crisis hemolíticas de brecha (*break-through hemolysis* –BTH–), descritas tanto con inhibidores terminales como proximales<sup>(1)</sup>.

Bajo inhibición terminal (anti-C5), el bloqueo del complejo de ataque a membrana controla la hemólisis intravascular, pero no evita la activación proximal ni la deposición de fragmentos de C3 sobre el eritrocito HPN. La opsonización por C3b/iC3b/C3d condiciona su aclaramiento esplénico y hepático, generando HEV clínicamente caracterizada por anemia persistente, hiperbilirrubinemia indirecta y Coombs directo positivo para C3d, con LDH relativamente controlada<sup>(2,3)</sup>. En nuestro paciente, este patrón fue evidente durante el tratamiento con inhibidores terminales, apoyando que la anemia residual no obedecía al menos únicamente a un fallo del bloqueo de C5, sino a un cambio en el mecanismo de destrucción eritrocitaria<sup>(1,3)</sup>.

Las crisis hemolíticas de brecha constituyen un fenómeno dinámico y heterogéneo. Con inhibidores terminales se distinguen clásicamente formas farmacocinéticas (niveles valle insuficientes) y farmacodinámicas, estas últimas desencadenadas por condiciones amplificadoras del complemento (CAC), especialmente infecciones, inflamación o cirugía<sup>(2,4)</sup>. En cohortes recientes, más de la mitad de los episodios de BTH se asociaron a infección y una proporción relevante requirió transfusión y ajustes terapéuticos<sup>(5)</sup>.

La inhibición proximal (anti-C3 o bloqueo de la vía alternativa) pretende prevenir tanto hemólisis intravascular como la HEV. Sin embargo, la experiencia acumulada demuestra que la BTH no desaparece con estos fármacos, sino que puede manifestarse de forma distinta<sup>(2,6)</sup>. En particular, se ha descrito que algunos pacientes bajo inhibición proximal pueden presentar episodios de hemólisis clínicamente significativos, en parte relacionados con intensa activación del complemento o con factores biológicos individuales<sup>(5,6)</sup>. Además, al aumentar el número de

eritrocitos HPN circulantes viables (al evitar su destrucción extravascular previa), una pérdida transitoria de control puede traducirse en una hemólisis más abrupta<sup>(2,6)</sup>.

En este contexto, la identificación en nuestro paciente de una variante de ganancia de función en C3 (p.Arg505His) aporta una explicación mecánica sólida para las crisis recurrentes bajo pegcetacoplán. En este caso, hemos demostrado que determinadas variantes de C3 no solo alteran la regulación fisiológica, sino que pueden comprometer la eficacia de inhibidores dirigidos contra esta molécula, configurando un mecanismo de resistencia *on-target*<sup>(6)</sup>. Este hallazgo apoya la realización de estudios genéticos del complemento ante respuesta subóptima o pérdida secundaria de eficacia con inhibidores proximales.

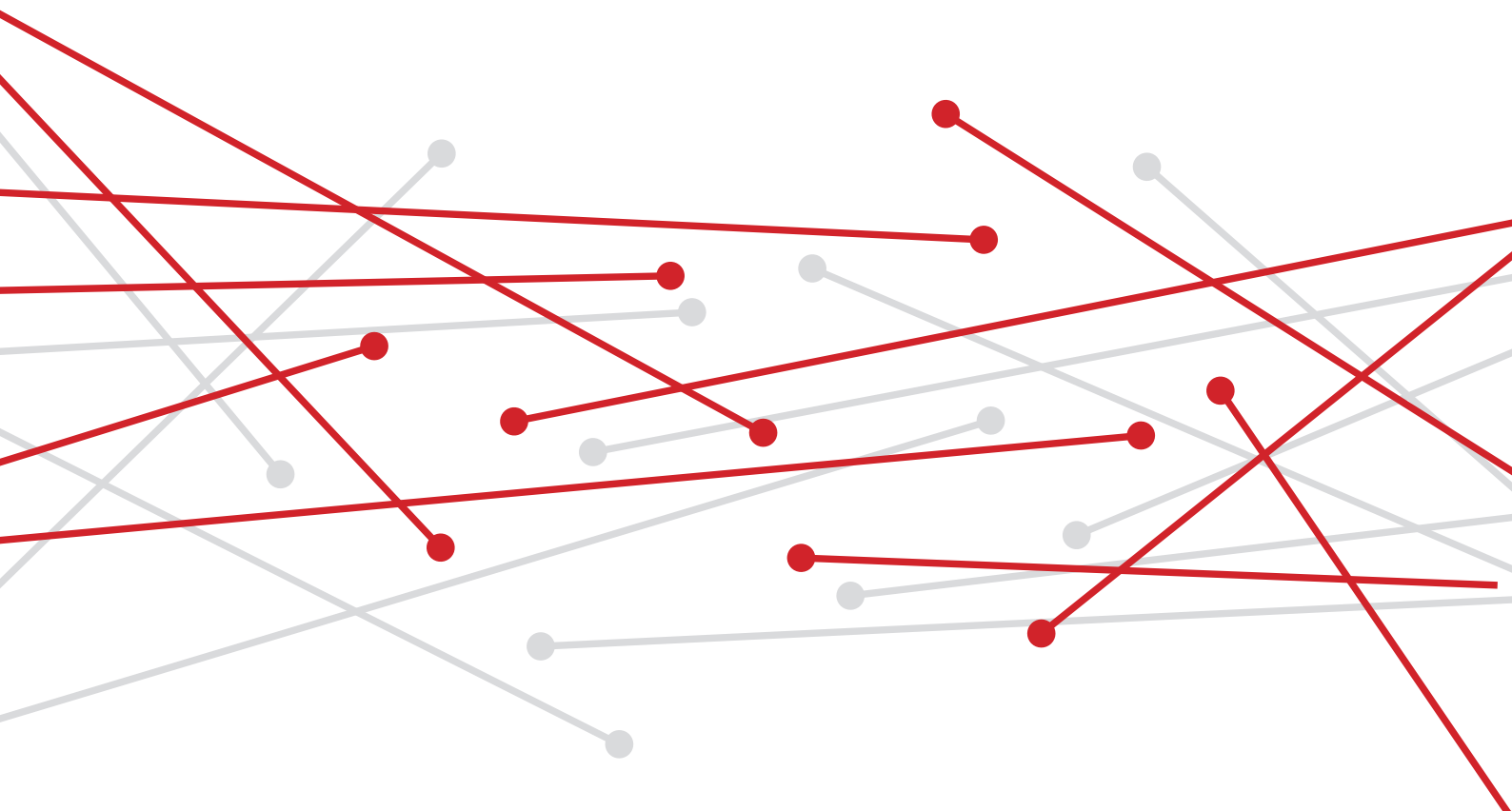
El cambio a un inhibidor de factor B (iptacopán) permitió recuperar el control hematológico, lo que resulta coherente con el bloqueo de la amplificación de la vía alternativa sin depender de la interacción directa con C3 mutado. Casos similares de cambio exitoso tras BTH repetidas bajo pegcetacoplán han sido comunicados recientemente<sup>(7)</sup>.

Este caso subraya la importancia de integrar clínica, inmunología funcional y genética avanzada en el abordaje de pacientes con HPN refractaria y abre la puerta a nuevas estrategias terapéuticas basadas en el perfil molecular individual y refuerza el concepto de medicina personalizada en enfermedades raras, demostrando cómo la caracterización molecular detallada puede guiar decisiones terapéuticas en situaciones de fracaso aparente.

## Referencias

1. **Notaro R, Luzzatto L.** Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *N Engl J Med.* 2022;387(2):160-6. PMID: 35830642.
2. **Versino F, Fattizzo B.** Complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From biology to therapy. *Int J Lab Hematol.* 2024;46 Suppl 1:43-54. PMID: 38622956.
3. **Dingli D, De Castro Iii C, Koprivnikar J, Kulasekararaj A, Maciejewski J, Mulherin B, et al.** Expert consensus on the management of pharmacodynamic breakthrough-hemolysis in treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology.* 2024;29(1):2329030. PMID: 39665683.
4. **Fattizzo B, Pedone GL, Metafuni E, Beggiato E, Giai V, Natalie Oliva E, et al.** Characterization of Breakthrough Hemolysis in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: An International Multicenter Experience. *Am J Hematol.* 2025;100(11):1963-71. PMID: 40785544.
5. **Fattizzo B, Versino F, Barcellini W.** Breakthrough hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria throughout clinical trials: from definition to clinical practice. *Blood.* 2025;146(4):411-21. PMID: 40233322.
6. **Rodríguez de Córdoba S, Reparaz Suevos A, González Sanz S, Fernández FJ, Vega MC, Varela EC, et al.** C3 mutations and poor pegcetacoplan response in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Front Immunol.* 2025;16:1723596. PMID: 41383613.
7. **Füreder W, Reinisch A.** Successful switch from pegcetacoplan to iptacopan after repeated severe breakthrough hemolysis events - case report. *Hematology.* 2025;30(1):2559333. PMID: 40974609.

# TEST DE EVALUACIÓN





## ASPECTOS PUNTUALES DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS

**Diagnóstico general de la talasemia dependiente de transfusión (TDT) y la talasemia no dependiente de transfusión (TNDT). Estudios genéticos**

1. En el algoritmo diagnóstico de la talasemia, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta respecto al segundo nivel (presunción diagnóstica)?:

- a) Permite identificar el genotipo exacto del paciente
- b) Se basa fundamentalmente en técnicas de biología molecular
- c) Se apoya en estudios electroforéticos como la cuantificación de HbA<sub>2</sub> y HbF
- d) Permite establecer la clasificación definitiva en TDT o TNDT
- e) Sustituye al estudio hematológico inicial

2. ¿Cuál de los siguientes factores explica principalmente la variabilidad fenotípica en pacientes con el mismo genotipo de beta-talasemia?:

- a) El tipo de técnica utilizada en el diagnóstico
- b) La edad en el momento del diagnóstico
- c) La presencia de modificadores genéticos como la regulación de HbF
- d) El número de transfusiones recibidas previamente
- e) El tipo de estudio hematológico realizado

**Tratamiento transfusional en talasemia. Otros tratamientos sin fines curativos**

3. La cifra de hemoglobina objetivo pretransfusional recomendada para la mayoría de los pacientes talasémicos en un régimen transfusional crónico es:

- a) 8-9 g/dL
- b) 12 g/dL
- c) 9,5-10,5 g/dL
- d) 7,5-8,5 g/dL
- e) No existe ninguna recomendación al respecto

4. La aloinmunización antieritrocitaria en talasemia es más frecuente en:

- a) Niños que inician la terapia transfusional a los 6 meses
- b) En pacientes no esplenectomizados
- c) En la gestación
- d) Respetando el fenotipo eritrocitario extendido
- e) Niños que inician la terapia transfusional a los 8 meses



## Tratamiento quelante

### 5. Señale la respuesta correcta:

- a) En talasemia dependiente de transfusión, el hierro procede sobre todo de la eritropoyesis ineficaz
- b) El hierro que no se une a la transferrina no es nocivo
- c) En talasemia dependiente de transfusión el hierro procede sobre todo de las transfusiones
- d) La ferritina sérica no se ve influida por la inflamación
- e) La concentración hepática de hierro por resonancia magnética no es un buen parámetro de estimación de las reservas corporales totales

### 6. En relación con los diferentes quelantes, señale la respuesta INCORRECTA:

- a) Deferoxamina es de uso subcutáneo, intramuscular o intravenoso
- b) Deferiprona es de uso oral, 2-3 tomas al día y como efectos adversos puede presentar agranulocitosis, neutropenia y síntomas gastrointestinales
- c) Deferasirox es de uso oral con una toma diaria y como efectos adversos puede presentar síntomas gastrointestinales, aumento de creatinina y enzimas hepáticas
- d) Deferasirox no presenta toxicidad renal
- e) Deferasirox proporciona cobertura continua frente al hierro no unido a transferrina

## Papel del trasplante y de la terapia génica. Elección de pacientes

### 7. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta respecto al TPH en TDT?:

- a) Los resultados son comparables a cualquier edad
- b) Los resultados hoy en día se consideran equiparables en el donante es familiar HLA idéntico y el donante no emparentado 10/10
- c) La fuente ideal de progenitores es la sangre periférica
- d) El acondicionamiento no mieloablativo es equiparable hoy en día al mieloablativo
- e) La sobrecarga férrica no controlada no aumenta la toxicidad.

### 8. ¿Qué criterio NO se considera clave a la hora de elegir indicar terapia génica con exa-cel en TDT?:

- a) La edad y disponer de un donante familiar HLA-idéntico
- b) Antecedentes de transfusiones significativas de más de 10 CH/año
- c) La cantidad de CD34 recolectada por kg de peso del paciente
- d) Pruebas normales de función ventricular y respiratoria
- e) El genotipo de la TDT

## Optimizando terapéuticas no curativas en enfermedad de células falciformes y procesos afines. Tratamiento de la hemoglobinopatía SC

9. ¿Cuál es el mecanismo principal por el cual la HbC contribuye a la vasooclusión en la hemoglobinopatía SC?:

- a) Mediante la inhibición directa de la formación de hemoglobina fetal
- b) Provocando una activación anómala del cotransportador K-Cl, lo que induce deshidratación eritrocitaria y aumenta la CHCM
- c) Aumentando la afinidad de la hemoglobina S por el oxígeno de forma irreversible
- d) Generando una hemólisis intravascular superior a la observada en el genotipo HbSS
- e) Bloqueando la síntesis de óxido nítrico endotelial de forma más potente que la HbS libre

10. Según los resultados y el diseño del ensayo *PIVOT* sobre el uso de hidroxiurea en HbSC, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?:

- a) El ensayo fue interrumpido precozmente por toxicidad hematológica inaceptable en el brazo de intervención
- b) La hidroxiurea no demostró impacto en la reducción de crisis dolorosas, confirmando que solo es útil en HbSS
- c) El estudio alcanzó su *endpoint* primario de eficacia clínica con una alta potencia estadística
- d) La hidroxiurea mostró un perfil de seguridad comparable al placebo (*endpoint* primario) y una reducción significativa de crisis vasooclusivas como *endpoint* secundario
- e) Se recomienda alcanzar una dosis de 35 mg/kg para maximizar la inducción de HbF en todos los pacientes con SC

## Tratamiento con fines curativos. Trasplante de intensidad reducida y terapia génica. Elección de pacientes

11. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?:

- a) La terapia génica (TG) elimina el riesgo de EICH, pero mantiene la necesidad de acondicionamiento mieloablativo
- b) El TPH haploidéntico tiene menor coste que la TG
- c) La única terapia génica aprobada en Europa no requiere busulfán, evitando completamente la toxicidad hematológica grave
- d) El TPH de hermano compatible tiene muy buenos resultados de supervivencia, especialmente en menores de 16 años
- e) El principal limitante actual del TPH es la ausencia de donante ideal



12. En un paciente de 24 años con enfermedad de células falciformes grave (genotipo SS), sin donante hermano HLA-idéntico, con donante haploidéntico disponible y daño orgánico significativo, ¿cuál es la estrategia curativa más apropiada?:

- a) Terapia genética con exagamglogene autotemcel, por evitar enfermedad injerto contra huésped y lograr > 97% libre de CVO
- b) TPH haploidéntico con régimen no mieloablativo, priorizado por comorbilidad y menor toxicidad relativa
- c) TPH alogénico mieloablativo de donante no emparentado, por mayor experiencia histórica
- d) Lovotibeglogene autotemcel, por respuesta del 100% en CVO y disponibilidad europea
- e) Continuar exclusivamente con hidroxiurea hasta disponer de terapia *in vivo*

## ENZIMOPATÍAS

### Diagnóstico molecular del déficit de piruvato cinasa. Sorpresas diagnósticas

13. En cuanto al diagnóstico de DPK:

- a) Su sospecha clínica es fácil de realizar
- b) Es necesaria la confirmación genética para asegurar el diagnóstico
- c) No es necesaria la confirmación por genética, la prueba enzimática es suficiente
- d) El tipo de variante más prevalente son las deleciones, por eso siempre tiene que realizarse un MLPA
- e) No es necesario estudiar genéticamente el promotor

14. Atendiendo a las sorpresas diagnósticas del DPK:

- a) Son más importantes de cara al tratamiento los cambios diagnósticos de DPK a otras anemias congénitas
- b) No se detectan cambios diagnósticos en el DPK, solo se confirma o se descarta su diagnóstico
- c) Son más importantes de cara al tratamiento los cambios diagnósticos de otras anemias congénitas a DPK
- d) Son importantes para el tratamiento los cambios diagnósticos en los que estén implicados tratamientos específicos y/o contraindicados en alguna patología
- e) Solo se detectan cambios de diagnóstico de sospechas de anemias distintas a DPK hacia el diagnóstico de DPK

## Tratamiento de las deficiencias de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y piruvato cinasa. Guías internacionales de manejo de piruvato cinasa

15. Respecto al diagnóstico del déficit de PK, es FALSO:

- a) Puede realizarse por métodos enzimáticos o genéticos
- b) Debe sospecharse ante una anemia hemolítica no inmune
- c) Siempre hay antecedentes familiares
- d) El diagnóstico enzimático debe corroborarse con diagnóstico genético
- e) Puede cursar sin anemia

**Comentario:** Al ser autosómica recesiva, puede no haber antecedentes familiares con clínica ni diagnóstico de déficit de PK.

16. Respecto al tratamiento de los pacientes con déficit de PK, es verdadero:

- a) Se debe transfundir con una cifra de Hb < 8 g/dL
- b) Todos los pacientes anémicos deben someterse a esplenectomía
- c) El mitapivat está indicado en todos los pacientes adultos
- d) El mitapivat debe suspenderse en si no se consigue un nivel de Hb > 10 g/dL
- e) La esplenectomía debe realizarse previa al tratamiento con mitapivat

**Comentario:** Está indicado en pacientes adultos con déficit de PK, tanto si son dependientes de transfusión o no, pero no en niños (pendiente de resultados de ensayos clínicos).

### Caso clínico: paciente con grupo McLeod

17. En relación con el fenotipo McLeod, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?:

- a) Se caracteriza por una sobreexpresión de los antígenos del sistema Kell en la membrana eritrocitaria
- b) Está causado por mutaciones en el gen XK, con ausencia del antígeno eritrocitario Kx
- c) Afecta por igual a hombres y mujeres, con mayor gravedad en mujeres
- d) Se asocia típicamente a esferocitosis en sangre periférica
- e) La penetrancia en varones es incompleta y rara vez presenta manifestaciones clínicas

18. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre el síndrome de McLeod es cierta?:

- a) Suele debutar en la infancia con anemia hemolítica grave
- b) La presencia de acantocitos en sangre periférica es patognomónica
- c) Afecta predominantemente a varones y suele manifestarse a partir de la cuarta década de la vida
- d) No tiene implicaciones en la práctica transfusional
- e) Es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia variable



## Secuestro esplénico agudo con infartos esplénicos en un adulto con drepanocitosis HbSC

19. En un adulto con drepanocitosis HbSC y sospecha de secuestro esplénico agudo, ¿qué patrón analítico resulta más orientador?:

- a) Elevación de LDH con hiperbilirrubinemia indirecta
- b) Anemia aguda con trombocitopenia asociada
- c) Leucocitosis con neutrofilia y PCR elevada
- d) Reticulocitosis con estabilidad del recuento plaquetario
- e) Anemia progresiva sin cambios en el tamaño esplénico

20. En un paciente con HbSC que presenta secuestro esplénico agudo tratado con transfusión simple, ¿cuál es el principal riesgo fisiopatológico de una sobretransfusión?:

- a) Inhibición de la eritropoyesis mediada por hepcidina
- b) Aumento relativo de HbS circulante
- c) Sobrecarga férrica aguda clínicamente significativa
- d) Hiperviscosidad con hipoperfusión
- e) Hemólisis intravascular mediada por complemento

## POST ASH EN ERITROPATOLOGÍA

### Anemias. Anemias hemolíticas

21. En la enfermedad por crioaglutininas (CAD), ¿cuál es el mecanismo principal de hemólisis?:

- a) Hemólisis intravascular mediada por IgG y MAC
- b) Hemólisis extravascular mediada por IgG en el bazo
- c) Activación del complemento por IgM con eliminación hepática de eritrocitos opsonizados con C3b
- d) Destrucción eritrocitaria mediada por linfocitos T citotóxicos
- e) Inhibición directa de la eritropoyesis en médula ósea

22. ¿Cuál de los siguientes hallazgos orienta más hacia hemólisis extravascular crónica bajo tratamiento con inhibidores de C5 que hacia hemólisis irruptiva?:

- a) Elevación brusca de LDH
- b) Hemoglobinuria macroscópica
- c) DAT positivo para C3d con LDH normal o discretamente elevada
- d) Caída aguda de hemoglobina en horas
- e) Asociación con infección aguda

## Talasemias

23. En relación con el riesgo trombótico en la  $\beta$ -talasemia, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta según lo presentado en el programa educativo del ASH 2025?:

- a) La trombofilia hereditaria es el principal determinante del riesgo trombótico en pacientes con talasemia
- b) Los eventos tromboembólicos son más frecuentes en la talasemia dependiente de transfusiones y predominan los eventos venosos
- c) La esplenectomía se asocia a un aumento del riesgo trombótico, especialmente en pacientes mayores de 35 años
- d) La sobrecarga férrica no influye en el riesgo trombótico de los pacientes con talasemia
- e) La fibrilación auricular no tiene impacto en el riesgo cerebrovascular de los pacientes con talasemia

24. Según lo expuesto en las comunicaciones orales del ASH 2025, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?:

- a) El tratamiento con luspatercept se asocia a una elevación significativa de los marcadores de eritropoyesis ineficaz y a niveles bajos de hepcidina, lo que indica una corrección incompleta del proceso patológico de base
- b) El tratamiento con luspatercept mostró normalización completa de la eritropoyesis y del metabolismo del hierro
- c) Los pacientes sometidos a trasplante alogénico presentaron valores intermedios de eritropoyesis ineficaz, similares a los pacientes con transfusiones regulares
- d) En la  $\beta$ -talasemia dependiente de transfusión, exagamnglogene autotemcel no permitió alcanzar independencia transfusional sostenida durante al menos 12 meses
- e) El injerto hematopoyético tras exagamnglogene autotemcel fue incompleto y de corta duración

## Avances en la enfermedad de células falciformes: principales novedades del ASH 2025

25. En el estudio *NOHARM-MTD*, ¿cuál de las siguientes afirmaciones describe con mayor precisión el impacto de la estrategia de escalada a dosis máxima tolerada (MTD de hidroxiaurea frente a dosis fija en pacientes pediátricos con ECF?:

- a) La MTD (~30 mg/kg/día) mostró diferencias significativas en parámetros hematológicos respecto a dosis fija, pero sí incrementó eventos adversos graves
- b) La MTD se asoció a una mayor proporción de pacientes alcanzando  $Hb \geq 9$  g/dL y/o  $HbF \geq 20\%$ , con reducción significativa de eventos adversos graves, hospitalizaciones y mortalidad
- c) La MTD incrementó el riesgo de neoplasias mieloides tras 10 años de seguimiento, limitando su uso prolongado
- d) La MTD redujo la HbF, pero mejoró el volumen corpuscular medio (VCM), siendo su beneficio principalmente morfológico
- e) La MTD mostró beneficios clínicos únicamente en pacientes con HbSS, sin impacto en parámetros hematológicos



26. Respecto a la hematopoyesis clonal (Hen la enfermedad de células falciformes, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta según los datos presentados en ASH 2025?:

- a) La HC en ECF aparece exclusivamente en la edad adulta y no se detecta en población pediátrica
- b) La HC en ECF está principalmente impulsada por mutaciones en genes de la coagulación, similares a las trombofilias hereditarias
- c) La ECF se asocia a un incremento precoz de HC mediado por mutaciones en la vía de respuesta al daño del ADN (DDR), detectables desde la infancia y ausentes en rasgo falciforme
- d) La HC en ECF no se relaciona con estrés replicativo ni envejecimiento de células madre hematopoyéticas
- e) Los modelos murinos muestran una reducción de la carga mutacional en HSPC en ECF respecto a controles

### Metabolismo del hierro. Sobrecarga férrica

27. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?:

- a) El TPH aumenta de forma significativa el NTBI y LPI, que amplifican el daño oxidativo
- b) La administración de deferasirox cada 12 h podría mejorar su efecto quelante
- c) Se han observado mejorías clínicas a nivel cardiaco en pacientes con SMD y sobrecarga férrica tras quelación con deferasirox
- d) La forma más tóxica de hierro es el hierro férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ )
- e) En condiciones normales el hierro circula unido a la transferrina

28. ¿Cuál es el objetivo de fármacos como la rusfertida y el sapablursen?:

- a) Aumentar la hepcidina
- b) Disminuir la hepcidina
- c) Estimular la Tmprss6
- d) Disminuir la ferritina
- e) Ninguna de las anteriores es correcta

## COMPLEMENTOPATÍAS. DIAGNÓSTICO Y MANEJO TERAPÉUTICO

**Papel del complemento en hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome hemolítico urémico atípico mediado por complemento. Qué hemos aprendido del tratamiento con inhibidores del complemento**

29. ¿Qué hallazgo inesperado reveló el tratamiento con eculizumab en pacientes con HPN?:

- a) La aparición de trombosis acelerada por inhibición de la vía clásica del complemento
- b) La reducción del clon GPI-deficiente por apoptosis espontánea de las células HPN
- c) La supervivencia de eritrocitos HPN masivamente opsonizados con fragmentos de C3, susceptibles de ser eliminados por hemólisis extravascular
- d) La normalización completa de los niveles de hemoglobina en todos los pacientes tratados
- e) La inducción de autoanticuerpos anti-FH como efecto secundario del tratamiento prolongado

**Comentario:** Al bloquear la lisis intravascular, eculizumab permitió la supervivencia de eritrocitos opsonizados con C3b/iC3b/C3dg, que son eliminados por opsonofagocitosis en el sistema reticuloendotelial, generando hemólisis extravascular residual.

30. ¿Cuál es el mecanismo patogénico principal del CM-SHU (SHUa)?:

- a) Una mutación somática en células hematopoyéticas que elimina el anclaje GPI de los eritrocitos
- b) La deficiencia de CD59 en el endotelio, que provoca lisis osmótica vascular directa
- c) Una desregulación de la vía alternativa del complemento sobre las superficies endoteliales, con activación de la vía terminal y formación del MAC, que daña el endotelio y activa fenómenos protrombóticos
- d) La activación exclusiva de la vía clásica por inmunocomplejos circulantes en el glomérulo renal
- e) La producción excesiva de C3a y C5a que provoca inflamación sistémica sin daño endotelial directo

**Comentario:** En el CM-SHU, mutaciones en genes como *CFH*, *CFI*, *C3*, *MCP*, *CFB* o autoanticuerpos anti-FH impiden la adecuada regulación de la vía alternativa sobre las superficies endoteliales, lo que activa la vía terminal, forma el MAC y desencadena daño endotelial y trombosis.



## Mecanismo y diagnóstico de la hemólisis intra- y extravascular. Cambios del hierro en la hemoglobinuria paroxística nocturna

31. Respecto a las diferencias entre la hemólisis intravascular y extravascular en pacientes con HPN, ¿cuál es la opción correcta?:

- a) La hemólisis extravascular ocurre en pacientes sin tratamiento inhibitor del complemento
- b) La hemólisis intravascular ocurre exclusivamente en pacientes sin tratamiento inhibitor del complemento
- c) Tanto la hemólisis intravascular como la extravascular cursan con reticulocitosis, en ausencia de aplasia medular
- d) En ambos tipos de hemólisis la LDH está muy elevada
- e) La hemólisis extravascular se asocia a riesgo trombótico

32. Respecto a los inhibidores del complemento, ¿cuál es la respuesta INCORRECTA?:

- a) Los inhibidores terminales del complemento reducen el riesgo de trombosis
- b) Los inhibidores proximales del complemento controlan tanto la hemólisis intravascular como la extravascular
- c) Los inhibidores proximales del complemento no asocian riesgo infeccioso por microorganismos encapsulados
- d) Los pacientes con inhibidores terminales del complemento pueden desarrollar hemólisis extravascular
- e) Los inhibidores proximales del complemento pueden normalizar la cifra de hemoglobina en una gran proporción de pacientes

## Fallo de respuesta: hemólisis irruptiva. Diagnóstico y tratamiento

33. Ante una disminución del nivel basal de hemoglobina en un paciente diagnosticado de HPN en tratamiento con un inhibidor de C5, ¿qué entidad cree que habría que descartar?:

- a) Déficit de hierro
- b) Hemólisis intravascular de mecanismo farmacocinético
- c) Hemólisis intravascular de mecanismo farmacodinámico.
- d) Hemólisis extravascular
- e) Todas son correctas

34. Ante un paciente con diagnóstico de HPN, en tratamiento con inhibidor del complemento y que presenta un episodio de hemólisis de brecha relacionado con una infección, ¿cuál sería la estrategia más correcta?:

- a) Lo habitual es que se trate de un episodio de hemólisis de brecha farmacodinámica
- b) Se recomienda, dado que presenta una infección, suspender el tratamiento con el inhibidor del complemento
- c) Identificar y tratar la condición amplificadora del complemento (infección) y realizar un seguimiento estrecho clínico y analítico del paciente
- d) Iniciar tratamiento con corticoides sistémicos
- e) y son correctas

### Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con inhibidores terminales del complemento: eculizumab, ravulizumab y crovalimab

35. ¿Cuál fue el principal impacto clínico de eculizumab en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)?:

- a) Eliminación completa de la hemólisis extravascular
- b) Reducción significativa de la hemólisis intravascular y del riesgo trombótico
- c) Curación definitiva de la enfermedad
- d) Sustitución del trasplante hematopoyético en todos los pacientes

36. Respecto a crovalimab, señale la afirmación correcta:

- a) Es un inhibidor proximal de C3
- b) Se administra exclusivamente por vía intravenosa
- c) Permite administración subcutánea y autoadministración
- d) No inhibe la vía terminal del complemento

### Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con inhibidores proximales del complemento: danicopán, pegcetacoplán, iptacopán

37. ¿Qué NO es característico de los inhibidores de la vía proximal del complemento?:

- a) El incremento del clon eritroide
- b) El incremento del nivel de hemoglobina
- c) La normalización del nivel de bilirrubina
- d) El incremento del clon en leucocitos
- e) La normalización del nivel de reticulocitos

38. Respecto a las hemólisis irruptivas en pacientes en tratamiento con inhibidores proximales del complemento, ¿qué respuesta es FALSA?:

- a) No se producen
- b) Debido al incremento del clon eritroide, pueden ser más graves que con inhibidores de la vía terminal
- c) Debido a la amplificación de la activación de la cascada del complemento, pueden ser más graves que con inhibidores de la vía terminal
- d) Pueden requerir dosis adicional de inhibidor y en algunos casos asociar dosis de iC5
- e) Se pueden producir por no adherencia al tratamiento



## Hemoglobinuria paroxística nocturna y embarazo

39. Una mujer con HPN en tratamiento estable con eculizumab desde hace 2 años se queda embarazada. En el tercer trimestre presenta aumento de LDH, anemia progresiva y necesidad de transfusiones pese a dosis estándar cada 14 días. ¿Cuál es el mecanismo más probable?:

- a) Disminución de la expresión placentaria de CD55 y CD59
- b) Aumento del catabolismo hepático del eculizumab
- c) Incremento de la activación del complemento con consumo farmacodinámico del bloqueo de C5
- d) Formación de anticuerpos neutralizantes contra eculizumab
- e) Disminución de la síntesis de C5 en el embarazo

40. En una paciente con HPN tratada con ravulizumab durante el embarazo, se detecta fármaco en sangre de cordón a niveles similares al 25-30% de los maternos, sin evidencia de hemólisis neonatal. ¿Cuál es la explicación más probable?:

- a) Inactivación del fármaco por proteasas placentarias
- b) Inmadurez del sistema del complemento neonatal con baja actividad basal
- c) Saturación del receptor Fc neonatal impidiendo transferencia funcional
- d) Unión irreversible del fármaco al C5 fetal sin efecto funcional por baja actividad del complemento en el recién nacido
- e) Degradación acelerada del complejo C5-ravulizumab en circulación fetal

## MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

### Scores para el diagnóstico precoz de la púrpura trombótica trombocitopénica: avances con inteligencia artificial

41. En cuanto a los scores francés y Plasmic, señale la opción correcta:

- a) Usan variables clínicas y otras como la edad y el sexo para clasificar a los pacientes según su riesgo de ser PTT
- b) Permiten obtener un riesgo de mortalidad en el paciente
- c) Ambos utilizan los valores de creatinina y de plaquetas para evaluar la probabilidad de ser PTT
- d) Se desarrollaron en cohortes de aproximadamente 1.000 pacientes con MAT
- e) Son útiles para diagnosticar la PTT en niños

42. En cuanto a los scores francés y Plasmic, señale la respuesta correcta:

- a) Tienen sensibilidades altas (> 90%) para detectar los casos de PTT cuando se obtiene una puntuación intermedia
- b) Con las puntuaciones altas detectan exclusivamente a pacientes con PTT
- c) Tienen precisiones/VPP > 90% en la mayoría de las validaciones externas, al establecer el alto riesgo de ser PTT
- d) Son aplicables en pacientes sin esquistocitos
- e) Distinguen entre las formas adquiridas y congénitas de PTT

### Púrpura trombótica trombocitopénica inmune y congénita. Tratamiento con ADAMTS13 recombinante

43. ¿Cuál es la principal ventaja farmacocinética de ADAMTS13 recombinante frente al plasma en la PTTh?:

- a) Aumenta la vida media del factor de von Willebrand
- b) Alcanza picos postinfusión > 100% y mantiene actividad  $\geq$  10% durante más tiempo
- c) Reduce la necesidad de tratamiento inmunosupresor
- d) Disminuye la producción endógena de ADAMTS13
- e) Evita completamente la aparición de anticuerpos neutralizantes

44. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la seguridad de rADAMTS13 es correcta?:

- a) Muchos pacientes desarrollaron anticuerpos neutralizantes en el ensayo fase III
- b) El perfil de seguridad fue similar al del plasma, sin diferencias relevantes
- c) Los efectos adversos fueron mucho menos frecuentes que con plasma
- d) La administración requiere hospitalización prolongada por riesgo de anafilaxia
- e) La aparición de anticuerpos neutralizantes no se ha descrito todavía



## Microangiopatía postrasplante de progenitores hematopoyéticos

45. En la fisiopatología actual de la MAT post-TPH, el modelo más aceptado interpreta la entidad como:

- a) Un síndrome de lesión endotelial multifactorial en el que la activación del complemento amplifica el daño microvascular
- b) Una forma de púrpura trombótica trombocitopénica adquirida por déficit grave de ADAMTS13
- c) Una toxicidad farmacológica aislada y exclusivamente dependiente de inhibidores de calcineurina
- d) Una complicación exclusivamente infecciosa secundaria a reactivación viral
- e) Una forma de coagulación intravascular diseminada limitada al riñón

46. En el consenso internacional de 2023, la elevación de sC5b-9:

- a) Es obligatoria para el diagnóstico de MAT post-TPH
- b) Sustituye a la necesidad de valorar hipertensión y proteinuria
- c) Se incluye entre los 7 criterios diagnósticos y además forma parte de los rasgos de alto riesgo
- d) Solo tiene valor en pacientes con trasplante autólogo
- e) Se considera útil únicamente como marcador de respuesta y no de diagnóstico

## Manejo actual del síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). Valoración de la suspensión del tratamiento con inhibidores del complemento

47. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones describe mejor el mecanismo fisiopatológico fundamental del síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)?:

- a) Activación predominante de la vía clásica del complemento secundaria a complejos inmunes
- b) Deficiencia aislada de ADAMTS13 con formación de multímeros de von Willebrand
- c) Desregulación de la vía alternativa del complemento con daño endotelial persistente
- d) Activación directa del complemento por toxina Shiga
- e) Microangiopatía trombótica mediada exclusivamente por autoanticuerpos antifosfolípido

48. Según la evidencia actual sobre la suspensión del tratamiento con inhibidores del complemento en SHUa, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es más correcta?:

- a) La suspensión conlleva un riesgo inaceptable de recaída y debe evitarse siempre
- b) Las recaídas tras la suspensión se asocian inevitablemente a deterioro renal irreversible
- c) El riesgo de recaída es similar independientemente del perfil genético del paciente
- d) La mayoría de las recaídas ocurren en los primeros 6-12 meses tras la suspensión
- e) La presencia de variantes genéticas patogénicas excluye cualquier posibilidad de retirada

**Paciente con mutación en C3: crisis hemolíticas recurrentes en hemoglobinuria paroxística nocturna asociada a mutación de ganancia de función como mecanismo de resistencia**

49. Tras el fracaso de pegcetacoplán debido a la mutación en C3, el paciente fue tratado con éxito con iptacopán. ¿Cuál es el mecanismo de acción de este fármaco?:

- a) Inhibidor del factor D de la vía alternativa
- b) Anticuerpo monoclonal bloqueante de la fracción C3b
- c) Inhibidor oral selectivo del factor B de la vía alternativa
- d) Inhibidor de la fracción C1q de la vía clásica
- e) Análogo de la vitamina K que modula la síntesis de proteínas del complemento

50. La localización de la mutación p.Arg505His en el dominio MG5 de la proteína C3 es crítica porque esta región interviene en:

- a) La formación del enlace tioéster con la membrana del eritrocito
- b) La escisión de C3 en C3a y C3b por la C3-convertasa
- c) Tanto la interacción con el factor H como la unión de ciertos inhibidores terapéuticos como el pegcetacoplán
- d) La polimerización de C9 para formar el poro transmembrana
- e) El transporte de C3 a través de la barrera hematoencefálica



## NOTAS

A series of horizontal dotted lines for taking notes, spanning the width of the page.



# ENTIDADES COLABORADORAS

ORO



PLATA



BRONCE



COLABORADOR



Solicitada la acreditación  
como actividad de formación continuada

Secretaría técnica

**FEHH** Fundación Española de  
Hematología y Hemoterapia

c/ Aravaca, 12. 1º B. 28040 Madrid  
[www.sehh.es](http://www.sehh.es)

+info:

**Victoria Rodríguez Romero**  
e-mail: [victoria.rodriguez@sehh.es](mailto:victoria.rodriguez@sehh.es)  
Tel.: +34 681 03 92 36