



Otsuka y los autores©
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3o 2a. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es
DL B 16173-2025
ISSN 3081-703X (Internet)

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Índice

CASO CLÍNICO 01

Neutropenia en varón de 75 años

Dra. Ángela Gil Pérez

Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. Madrid.

p. 04

CASO CLÍNICO 02

Paciente vulnerable con leucemia mieloide aguda con mutación de *TP53*

Dra. Mar Tormo Díaz

Hospital Clínico Universitario de Valencia. Instituto de Investigación biomédica INCLIVA. Valencia.

p. 08

Abreviaturas

ABVD: actividades básicas de la vida diaria
AHM: agente hipometilante
AMO: aspirado de médula ósea
AZA: azacitidina
DEC: decitabina
DM: diabetes *mellitus*
ECOG/PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ELN: European LeukemiaNet
EPO: eritropoyetina
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERM: enfermedad residual medible

Hb: hemoglobina
HBP: hipertrofia benigna de próstata
HBPM: heparina de bajo peso molecular
HCT-CI: índice de comorbilidad para trasplante de células hematopoyéticas
HTA: hipertensión arterial
ICC: International Consensus Classification
IFT: inmunofenotipo
IV: intravenosa
LMA: leucemia mieloide aguda
MO: médula ósea
mSG: mediana supervivencia global
NGS: secuenciación de nueva generación

OD: orientación diagnóstica
OMS: Organización Mundial de la Salud
QI: quimioterapia intensiva
RC: remisión completa
SC: subcutánea
SG: supervivencia global
SP: sangre periférica
TP53: proteína tumoral 53
VAF: fracción de variantes alélicas
VEN: venetoclax
VO: vía oral

CASO CLÍNICO 01

Neutropenia en varón de 75 años

Dra. Ángela Gil Pérez

Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. Madrid.

Palabras clave: LMA, unfit, decitabina oral, domiciliario.

INTRODUCCIÓN

- Varón de 75 años.
- Autónomo para las AVBD e instrumentales.
- Estado cognitivo conservado.
- Noviembre 2024: ingreso para estudio de neutropenia, refiere astenia y pérdida de apetito.

ANTECEDENTES PERSONALES

- Síndrome ansioso-depresivo (más de 40 años de evolución). Impacto significativo en su funcionamiento global y calidad de vida.
 - HBP.
- Tratamiento habitual:**
- Bromazepam 3 mg/8 h.
 - Paroxetina 20 mg/8 h.
 - Mirtazapina 15 mg/24 h.
 - Lormetazepam 1 mg.
 - Denubil.
 - Finasterida 5 mg/24 h.
 - Tamsulosina 0,4 mg/24 h.
 - Omeprazol 20 mg/24 h.

RESUMEN

- Diagnóstico de LMA.
 - Antecedente de cuadro depresivo con impacto en calidad de vida. **Rechaza tratamientos y controles.**
- Tratamiento con decitabina oral:**
- 3^{er} ciclo: recuperación de la cifra de neutrófilos.
 - 4^o ciclo: remisión morfológica.
 - Actualmente realiza un **séptimo ciclo, con excelente tolerabilidad**, controles cada 2 semanas y RC.

DIAGNÓSTICO Y CARACTERIZACIÓN

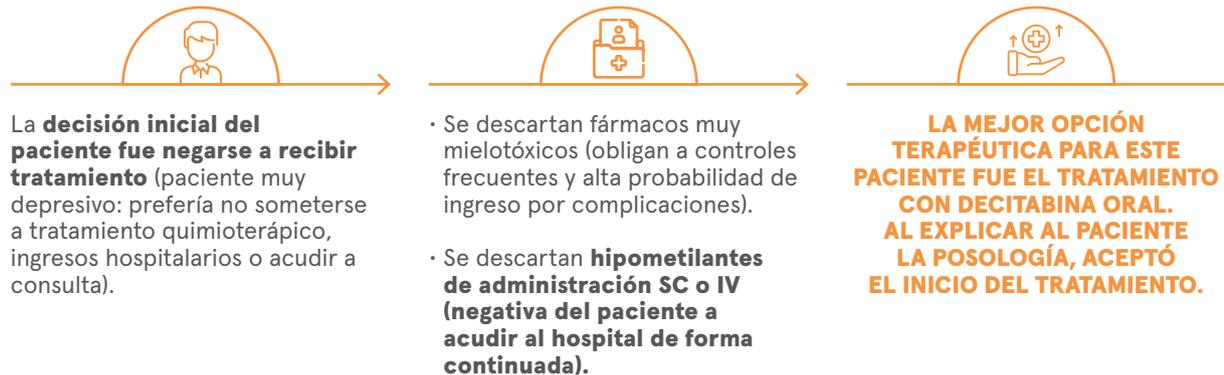
- **Hemograma inicial:** leucopenia (1.600/ μ L), neutropenia (300/ μ L). Hb y plaquetas normales.
- **Frotis de SP. Confirmó la neutropenia y observó un 1% de blastos.**
- **IFT** con elevación de CD34+ circulantes (30 células/ μ L).
- **AMO. Infiltrado homogéneo por un 60% de células de hábito blástico de aspecto mielóide indiferenciado** y monocitoide. Por IFT, 80,2% de precursores mieloides CD34+ con perfil aberrante, principalmente diferenciados hacia línea granulocítica (una pequeña proporción mostraba diferenciación hacia línea monocítica).
- **Cariotipo.** Se observaron 4 metafases hiperdiploides (92-95, XXYY [4]/46,XY[9]).
- **Análisis molecular** con mutaciones en IDH2 (VAF 4,48%), RUNX1 (VAF 6,62%) y DNMT3A (VAF 1,64%).



ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA:
LMA MIELOMONOCÍTICA SEGÚN LA OMS 2022¹, LMA CON MUTACIONES GÉNICAS RELACIONADAS CON MIELODISPLASIA SEGÚN LA ICC 2022² Y UNA LMA DE PRONÓSTICO DESFAVORABLE SEGÚN LA ELN 2022³.



PLAN DE TRATAMIENTO



EVOLUCIÓN DEL CASO

- 1 Primer ciclo. Decitabina IV.** 20 días tras el alta se valora en urgencias por neutropenia febril. Ingresos por neumonía en lóbulo medio derecho. Presentó además bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y trombosis venosa basílica y mediana asociada a catéter. Tras antibioterapia IV y HBPM recibe el alta con profilaxis infecciosa con levofloxacino 500 mg al día y posaconazol 300 mg al día por neutropenia muy grave (neutrófilos entre 0-100/ μ L).
- 2 Segundo ciclo. Decitabina oral.** En el día +13 se decide iniciar EPO semanal por anemia progresiva.
- 3 Tercer ciclo. Decitabina oral.** En el día +8 del ciclo la analítica mostraba 900 neutrófilos/ μ L. La extensión de SP confirmó la recuperación de la serie granulocítica, sin observarse blastos. Presentó *rash* pruriginoso en las palmas de las manos valorado como toxicodermia y solucionado con corticoterapia tópica.
- 4 Cuarto ciclo. Decitabina oral.** Hemograma normal (Hb 13,9 g/dL, leucocitos 2.800/ μ L, neutrófilos 2.100/ μ L y plaquetas 361.000/ μ L). Se suspenden la profilaxis infecciosa y la EPO.

TRAS 4 CICLOS SE REALIZA AMO DE REEVALUACIÓN QUE CONSTATA RC MORFOLÓGICA, CON ERM POR IFT DE 0,35%, CON NORMALIZACIÓN DEL CARIOTIPO.



- Actualmente ha recibido 7 ciclos. Presenta hemograma normal y acude a consulta 2 veces al mes. No ha precisado nuevos ingresos hospitalarios.**
- Como tratamiento concomitante, únicamente lleva la HBPM indicada durante seis meses.

CONCLUSIÓN



- La decitabina oral es una opción a tener en cuenta en pacientes adultos con LMA de nuevo diagnóstico no candidatos a QI que no quieren o pueden acudir con frecuencia al hospital⁴.
- La decitabina oral presenta muy buena tolerabilidad y una eficacia similar a la administración IV, observándose respuesta tras los primeros tres o cuatro ciclos, como describe la literatura⁵.

Cronograma del caso



Razones para elegir

INAQOVI[®]

(decitabina y cedazuridina)
35 mg/100 mg comprimidos



INAQOVI es un **AHM oral de dosis fija**¹; no es necesaria una **dosificación ajustada al peso**



INAQOVI se puede **tomar en casa**¹, reduciendo así la **dependencia en hospitales**²



INAQOVI ha demostrado una **exposición sistémica equivalente** a la decitabina IV^{1,3}



La decitabina IV ha demostrado una **eficacia equivalente** a la azacitidina^{4,5}



INAQOVI tiene un **perfil de seguridad tolerable y conocido**, similar al de la decitabina IV^{1,6}



El tratamiento oral puede **reducir la carga del sistema sanitario**⁷



INAQOVI puede mejorar significativamente la **comodidad y la calidad de vida** de los pacientes⁸

1. Ficha técnica INAQOVI. Marzo 2025. 2. Di Constanzo A, et al. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2025;17:171-187. 3. Geissler K, et al. Oral decitabine/cedazuridine versus intravenous decitabine for acute myeloid leukaemia: A randomised, crossover, registration, pharmacokinetics study. *Br J Haematol.* 2024;00:1-12. 4. Zeidan AM et al. Prospective comparison of outcomes with azacitidine and decitabine in patients with AML ineligible for intensive chemotherapy. *Blood.* 2022;140(3):285-289. 5. Ma J, et al. Comparison Between Decitabine and Azacitidine for Patients With Acute Myeloid Leukemia and Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology.* 2021;12:701690. 6. Dacogen 50 mg powder for concentrate for solution for infusion. Summary of Product Characteristics. February 2022. 7. Oakley C et al. Safe practice and nursing care of patients receiving oral anti-cancer medicines: a position statement from UKONS. *Ecancermedicalscience.* 2010;4:177. 8. Bouligny IM, et al. *Br J Haematol.* 2024;205(5):1674-1676.

CASO CLÍNICO 02

Paciente vulnerable con LMA con mutación de *TP53*

Dra. Mar Tormo Díaz

Hospital Clínico Universitario de Valencia. Instituto de Investigación biomédica INCLIVA. Valencia.

Palabras clave: LMA, *TP53*, agentes hipometilantes (AHM).

INTRODUCCIÓN

- Varón de 84 años.
- Estado cognitivo normal. Buen apoyo familiar.
- Buen aspecto general con un ECOG/PS de 1 y exploración física normal.
- Diciembre 2024: remitido a consultas externas de hematología para estudio de bicitopenia.

ANTECEDENTES PERSONALES

- HTA y DM tipo 2. Probable EPOC. Fumador de pipa (bronquitis crónica sin seguimiento). Psoriasis. Dermatitis seborreica. Pancreatitis biliar aguda. HBP.

Antecedentes quirúrgicos: Fimosis, faucectomía bilateral, colecistectomía laparoscópica.

RESUMEN

- Diagnóstico de LMA.
- AZA/VEN no mejora la supervivencia en la mutación *TP53* respecto al AHM en monoterapia. Se opta por **decitabina oral**.
- Se alcanza **RC tras 3 ciclos**, que mantiene tras 5 ciclos en la actualidad.

DIAGNÓSTICO Y CARACTERIZACIÓN

- **Hemograma inicial:** Hb 12,1 gr/dL, leucocitos $1,51 \times 10^9/L$, neutrófilos $0,22 \times 10^9/L$, plaquetas $72 \times 10^9/L$.
- **Frotis de SP:** anemia normocítica. Anisopoiquilocitosis eritrocitaria con policromasia y presencia de estomatocitos y dianocitos. Trombopenia. Fórmula manual: 8% neutrófilos degranulados, 1% basófilos, 84% linfocitos maduros, 7% de blastos.
- **AMO:**
 - **Mielograma:** Megacariocitos disminuidos sin displasia. Infiltrado con 55% de células de tamaño intermedio y grande. Hematopoyesis residual: predominio de la serie mieloide sobre la eritroide. Estudio compatible con LMA.
 - **IFT** blastos de MO positivos para CD34, CD117, HLADR, CD45, CD13, CD33, CD15, CD38 y CD123 compatible con blastos de estirpe mieloide.
 - **Citogenética:** 49,XY,Y, del(5)(q13), +8, +11, -16, t(16;17)(pq?;13), +22 [20].
 - **Estudios moleculares rápidos:** *FLT3-ITD*, *FLT3-TKD*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* no mutados.
 - **NGS:** Mutación de *TP53* (VAF 53%).
- **Biopsia de MO:** 14 espacios intertrabeculares valorables ampliamente ocupados por células inmaduras de aspecto blástico.

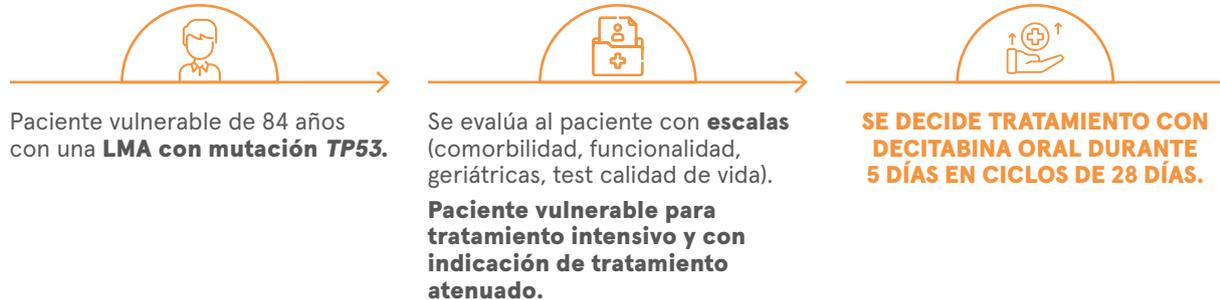


ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA:

LMA CON CAMBIOS RELACIONADOS CON LA MIELODISPLASIA (OMS 5ª EDICIÓN) O LMA CON MUTACIÓN DE *TP53* (ICC). RIESGO DE PRONÓSTICO ADVERSO SEGÚN LA ELN DE 2024.



PLAN DE TRATAMIENTO



EVOLUCIÓN DEL CASO

- 1 Primer ciclo:** se inicia en enero de 2025 el primer ciclo con decitabina oral.
- 2 Segundo ciclo:** ingreso durante una semana por neutropenia y bacteriemia por *E.Coli* (tratamiento con piperacilina-tazobactam).
- 3 Tercer ciclo:** valoración de la respuesta tras 3^{er} ciclo, con RC con ERM medida por citometría de flujo negativa (<0,01 %). **Desde el 3^{er} ciclo, el paciente presenta un hemograma normal, no precisa de profilaxis antimicrobiana y acude al hospital para control analítico y clínico una vez al mes.**
- 4** Posteriormente, continúa el tratamiento habiendo recibido hasta la actualidad **5 ciclos de decitabina oral.**

DISCUSIÓN DEL CASO

EL TRATAMIENTO DE LA LMA EN EL PACIENTE MAYOR VULNERABLE ES UN RETO^{1,2}.

COMORBILIDADES, ESTADO FUNCIONAL Y ASPECTOS PSICOSOCIALES (APOYO FAMILIAR, AUTONOMÍA, DISTANCIA AL HOSPITAL, ETC.)



SE DEBERÍAN TENER EN CUENTA A LA HORA DE DECIDIR QUÉ TRATAMIENTO ES EL MÁS ADECUADO PARA ESTE GRUPO DE PACIENTES³.



- ELN 2024 → los pacientes con mutación TP53 constituyen el grupo de riesgo desfavorable (mSG = 5,5 meses^{4,5}).
- La **formulación oral de DEC** puede reducir la carga asociada al tratamiento del paciente con LMA⁶.
- El **tratamiento con DEC oral** parece una **opción razonable en pacientes más frágiles, donde AZA/ VEN puede ser demasiado tóxico y requerir muchas visitas al hospital**, así como en **pacientes con perfil genético adverso**, donde no hay diferencias en SG con respecto a la combinación de AZA/ VEN⁷.

CONCLUSIÓN



- Paciente mayor y vulnerable con una LMA con mutación de TP53. Fuera de ensayo clínico, las opciones terapéuticas son AZA/ VEN o AHM en monoterapia. Aunque con la combinación se obtiene mayor porcentaje de RC respecto AHM en monoterapia, la duración de estas es corta, con una mSG similar⁷.
- En nuestro caso se optó por la administración de decitabina oral en monoterapia, dada su vía de administración, la menor mielotoxicidad y el fácil manejo.

Cronograma del caso

Diciembre 2024

Varón de 84 años. Remitido a consultas externas de hematología para estudio de bicitopenia.

Antecedentes de HTA, DM tipo 2, bronquitis crónica, psoriasis, dermatitis seborreica, pancreatitis biliar aguda e HBP.

Evaluación del paciente con escalas:

- Escala comorbilidad (criterios Ferrara, HCT-CI)
- Escala de funcionalidad (ECOG)
- Escalas geriátricas (G8, VES-13, GAH)
- Test de calidad de vida (FACT-Leu)

Paciente vulnerable para tratamiento intensivo y con indicación de tratamiento atenuado.

- Hemograma: leucocitos $1,51 \times 10^9/L$, neutrófilos $0,22 \times 10^9/L$, plaquetas $72 \times 10^9/L$.
- SP: 7% de blastos.
- AMO. Infiltrado con 55% de células de tamaño intermedio y grande.

OD. LMA con mutación de *TP53* (ICC) y riesgo pronóstico adverso (ELN 2024).

Se decide **tratamiento con DEC oral** durante 5 días en ciclos cada 28 días.

Dada la neutropenia grado 4 se añadió profilaxis antimicrobiana con levofloxacino 500 mg al día y posoconazol 300 mg al día durante los 2 primeros ciclos.

Enero 2025

Primer ciclo (VO)

Neutropenia grado 4.

Febrero 2025

Segundo ciclo (VO)

Bacteriemia por *E. coli*.

Marzo 2025

Tercer ciclo (VO)

Abril 2025

Cuarto ciclo (VO)

RC con ERM (<0,01%).

Mayo 2025

Actualidad: ha recibido 5 ciclos de DEC oral.

Desde el ciclo 3 presenta hemograma normal.
No precisa de profilaxis antimicrobiana.
Acude al hospital para control analítico y clínico 1 vez al mes.



Bibliografía

CASO CLÍNICO 01:

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703-1719.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, *et al.* International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228.
3. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345-1377.
4. Geissler K, Koristek Z, Del Castillo TB, Novák J, Rodríguez-Macías G, Metzelder SK, *et al.* Oral decitabine/cedazuridine versus intravenous decitabine for acute myeloid leukaemia: A randomised, crossover, registration, pharmacokinetics study. *Br J Haematol*. 2024;205(5):1734-1745.
5. Bocchia M, Candoni A, Borlenghi E, Defina M, Fili C, Cattaneo C, *et al.* Real-world experience with decitabine as a first-line treatment in 306 elderly acute myeloid leukaemia patients unfit for intensive chemotherapy. *Hematol Oncol*. 2019;37(4):447-455.

CASO CLÍNICO 02:

1. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, *et al.* International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-299.
2. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, *et al.* Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2670-2677.
3. Venditti A, Palmieri R, Maurillo L, Röllig C, Wierzbowska A, de Leeuw D, *et al.* Fitness assessment in acute myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood Adv*. 2025;9(9):2207-2220.
4. Döhner H, Pratz KW, DiNardo CD, Wei AH, Jonas BA, Pullarkat VA, *et al.* Genetic risk stratification and outcomes among treatment-naïve patients with AML treated with venetoclax and azacitidine. *Blood*. 2024;144(21):2211-2222.
5. Döhner H, DiNardo CD, Appelbaum FR, Craddock C, Dombret H, Ebert BL, *et al.* Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. *Blood*. 2024;144(21):2169-2173.
6. Geissler K, Koristek Z, Del Castillo TB, Novák J, Rodríguez-Macías G, Metzelder SK, *et al.* Oral decitabine/cedazuridine versus intravenous decitabine for acute myeloid leukaemia: A randomised, crossover, registration, pharmacokinetics study. *Br J Haematol*. 2024;205(5):1734-1745.
7. Daver NG, Iqbal S, Renard C, Chan RJ, Hasegawa K, Hu H, *et al.* Treatment outcomes for newly diagnosed, treatment-naïve TP53-mutated acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *J Hematol Oncol*. 2023;16(1):19.

**Accede a la ficha técnica
de Inaqovi▼**



11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN: Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. 12. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD: Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. 13. PRESENTACIÓN(ES) Y PRECIO: Inaqovi 35 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película, 5 comprimidos. Precio Notificado: 4.022€.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Para crear recuerdos

INAQOVI®

(decitabina y cedazuridina)
35 mg/100 mg comprimidos

AHM ahora
disponible
en una
formulación
oral¹



Los recuerdos mejor crearlos en casa



Accede a la ficha
técnica de Inaqovi ▼

<https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1231756001>

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN: Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. 12. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD: Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. 13. PRESENTACIÓN(ES) Y PRECIO: Inaqovi 35 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película, 5 comprimidos. Precio Notificado: 4.022€.

Fecha de elaboración: Julio 2025

1. Ficha técnica INAQOVI. Marzo 2025.

AHM= agente hipometilante.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.



Otsuka