TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA



Evaluación comparativa de la respuesta a los inhibidores de la tirosin quinasa frente a la quimioterapia convencional en pacientes con Linfoma del Manto

Nombre del Tutor Clínico: Alicia Roldán Pérez

Servicio del Tutor: Hematología y Hemoterapia

Nombre del Tutor Metodológico: Sergio Gil Lebrero

Nombre del Alumno: Paula Sánchez Ros

Hospital: Hospital Universitario Infanta Sofía

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento al Hospital Universitario Infanta Sofía, al Servicio de Hematología y Hemoterapia y, especialmente, a la Dra. Alicia Roldán, por todo lo aprendido y por haber despertado mi interés en esta especialidad, contribuyendo de forma decisiva al desarrollo de este trabajo.

A mi familia, principalmente a mi abuelo, por confiar en mí desde el principio, incluso siendo conscientes de la dificultad del camino que hoy llega a su fin

ÍNDICE

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE 1
2. ABSTRACT AND KEY WORDS 2
3. INTRODUCCIÓN 3
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 5
5. METODOLOGÍA 6
Diseño 6
Población a estudio 6
Criterios de inclusión 6
Criterios de exclusión 6
Tamaño muestral 7
Variables 7
Método de recogida de datos 8
Análisis estadístico 9
6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES 10
7. RESULTADOS 10
8. DISCUSIÓN 16
9. CONCLUSIONES 19
10. BIBLIOGRAFÍA: 20
11. ANEXOS 23
ANEXO 1. Tabla de variables 23
ANEXO 2: Declaración sobre el uso de ChatGPT y herramientas de IA 24
ANEXO 3: Resolución positiva del CEIm del Hospital Universitario de Getafe. 25

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

INTRODUCCIÓN: El linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia linfoproliferativa de células B incluida dentro de los linfomas no Hodgkin, caracterizada por un curso clínico heterogéneo y una elevada tasa de recaídas. En los últimos años, los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (ITK) han emergido como una alternativa terapéutica relevante frente a la quimioterapia convencional en determinados pacientes.

El objetivo principal de este estudio fue comparar la proporción de pacientes que presentan respuesta al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton frente a la quimioterapia convencional en pacientes diagnosticados de linfoma de células del manto en el Hospital Universitario Infanta Sofía.

METODOLOGÍA: Se realizó un estudio observacional, descriptivo-analítico, longitudinal y retrospectivo, mediante la recogida de información de las historias clínicas de 25 pacientes diagnosticados entre 2008 y febrero de 2025 en el Hospital Universitario Infanta Sofía. La respuesta al tratamiento se evaluó según criterios de Lugano mediante análisis estadístico descriptivo y bivariado.

RESULTADOS: Se analizaron 22 pacientes con linfoma de células del manto, distribuidos en dos grupos según el tratamiento recibido: quimioterapia convencional (n=11) e inhibidores de la tirosina quinasa (n=11). En relación con el objetivo principal, el 63,6% de los pacientes tratados con quimioterapia y el 54,5% de los tratados con inhibidores presentaron respuesta al tratamiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0,665), lo que sugiere una respuesta comparable. Asimismo, ninguna de las variables clínicas, demográficas o terapéuticas analizadas mostró asociación significativa con la respuesta. En cuanto a la seguridad, se registraron más reacciones adversas hematológicas en el grupo de quimioterapia.

CONCLUSIÓN: No se observaron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento entre quimioterapia convencional e inhibidores de la tirosina quinasa, indicando eficacia comparable y sin confirmar la hipótesis inicial.

PALABRAS CLAVE: Linfoma de células del manto; inhibidores de la tirosin quinasa; quimioterapia convencional; respuesta al tratamiento; terapia dirigida.

2. ABSTRACT AND KEY WORDS

BACKGROUND: Mantle cell lymphoma (MCL) is a B-cell lymphoproliferative neoplasm classified among non-Hodgkin lymphomas, characterized by a heterogeneous clinical course and a high relapse rate. In recent years, Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTK inhibitors) have emerged as a relevant therapeutic alternative to conventional chemotherapy in certain patients.

The primary objective of this study was to compare the proportion of patients who achieve a treatment response with Bruton's tyrosine kinase inhibitors versus conventional chemotherapy in patients diagnosed with mantle cell lymphoma at the Infanta Sofía University Hospital.

MATERIAL AND METODS: An observational, descriptive-analytical, longitudinal, and retrospective study was conducted by collecting information from the medical records of 25 patients diagnosed between 2008 and February 2025 at Infanta Sofía University Hospital. Treatment response was evaluated according to the Lugano criteria through descriptive and bivariate statistical analysis.

RESULTS: A total of 22 patients with mantle cell lymphoma were analyzed, divided into two groups according to treatment: conventional chemotherapy (n=11) and tyrosine kinase inhibitors (n=11). Regarding the primary objective, 63.6% of patients in the chemotherapy group and 54.5% in the inhibitor group achieved treatment response. No statistically significant differences were found between groups (p=0.665), suggesting comparable efficacy. Additionally, no clinical, demographic, or treatment-related variables were significantly associated with response. In terms of safety, hematological adverse events were more frequent in the chemotherapy group.

CONCLUSION: No significant differences in treatment response were observed between conventional chemotherapy and tyrosine kinase inhibitors, indicating comparable efficacy and not confirming the initial hypothesis.

KEY WORDS: Mantle cell lymphoma; Tyrosine kinase inhibitors; Conventional chemotherapy; Treatment response; Targeted therapy.

3. INTRODUCCIÓN

El linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia linfoproliferativa de células B que se clasifica dentro de los linfomas no Hodgkin (LNH). Se trata de una entidad poco frecuente que afecta al 7% de la población en países con mayor desarrollo económico-sanitario y se caracteriza por reunir criterios tanto de LNH indolente como de LNH agresivo. Esto se debe a que presenta una alta respuesta a quimioterapia, pero una supervivencia acortada tras la recaída, como ocurre con los agresivos. Es por ello que presenta una historia natural heterogénea *(1,2).*

En la mayoría de los casos, este proceso linfoproliferativo se relaciona con la translocación cromosómica t(11;14)(q13;q32) la cual provoca una reorganización de la cadena pesada de la inmunoglobulina y del gen que codifica la ciclina D1 (CCND1). De esta forma, se sobreexpresa la ciclina D1 que no solo perpetúa la proliferación celular al activar a las quinasas dependientes de ciclina, sino que también induce una desregulación global de la transcripción en las neoplasias linfoides, lo que puede contribuir a la patogénesis del linfoma *(3,4).*
Por otro lado, se ha demostrado cómo la migración y capacidad de invasión de las células del linfoma se asocia a la capacidad de la ciclina D1 para interaccionar con factores de adhesión y migración celular *(3,4).*
Sin embargo, a pesar de la relevancia histopatológica de la sobreexpresión de la ciclina D1, existe un pequeño porcentaje de pacientes en los que no puede demostrarse dicha mutación *(4).*

Además de la citada traslocación, existen otros mecanismos celulares responsables de la patogenia del linfoma del manto. Estos se resumen en alteraciones en las vías de respuesta al daño del ADN (mutaciones en la ATM), inactivación ocasional de las quinasas de punto de control (CHK1 y CHK2) y alteraciones en p53 *(4,5)*.

Por otro lado, el gen SOX11 presenta cierta relevancia en la patogénesis del linfoma de células del manto, pues en la mayoría de los pacientes diagnosticados de este tipo de linfoma se encuentra sobreexpresado. Esto se traduce en un comportamiento más agresivo y peor pronóstico, ya que se relaciona con una gran variedad de circuitos transcripcionales que regulan el ciclo celular, la apoptosis y la diferenciación de células B *(5,6).*

De esta forma y atendiendo a la sobreexpresión de este gen, podemos diferenciar dos categorías moleculares. El LCM convencional o tipo nodal, donde los pacientes sobreexpresan SOX11 presentando así una mayor complejidad genética y un curso clínico más agresivo. En el caso del LCM leucémico no nodal, los pacientes se caracterizan por dicha presentación leucémica, con o sin esplenomegalia y sin adenopatías relevantes. En este último hay menor complejidad genética y el comportamiento clínico es más indolente *(6).*

Estas diferencias moleculares se reflejan en las manifestaciones clínicas del linfoma, siendo frecuente la presentación en estadios avanzados (III – IV), donde aparecen poliadenopatías, esplenomegalia, afectación de la médula ósea en el 80% de los casos y leucemización en el 50%. Es frecuente la afectación del tubo digestivo en forma de poliposis colónica y anillo de Waldeyer. En fases avanzadas de la enfermedad puede aparecer afectación del SNC y la presencia de síntomas B es poco frecuente *(7,8)*.

El tratamiento de primera línea para el linfoma de células del manto depende de la edad y del estado general del paciente. En personas jóvenes y con buena condición física, el abordaje estándar suele consistir en quimioinmunoterapia intensiva con altas dosis de citarabina, seguida de un trasplante autólogo de células madre. Esta estrategia ha demostrado mejorar tanto la supervivencia libre de progresión como, potencialmente, la supervivencia global, según datos de estudios prospectivos y retrospectivos *(9–11)*.

En este contexto, es relevante mencionar el estudio TRIANGLE, que ha aportado evidencia reciente sobre la optimización del tratamiento en primera línea en pacientes jóvenes. Este ensayo ha demostrado que la incorporación de un inhibidor de la tirosina quinasa (ITK) a la quimioterapia puede mejorar los resultados clínicos y, en un subgrupo de pacientes, llegar a evitar el trasplante autólogo de células madre (TASPE) sin comprometer la eficacia. Estos hallazgos sugieren un posible cambio en el paradigma terapéutico, en el que la intensificación biológica mediante ITK podría reducir la necesidad de estrategias más agresivas como el TASPE en determinados perfiles de pacientes *(12)*.

Para pacientes mayores o con condiciones que les impidan recibir tratamientos intensivos, se emplean regímenes menos agresivos de quimioinmunoterapia. Entre los más utilizados se encuentran la combinación de bendamustina con rituximab y el esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona), ambos seguidos de mantenimiento con rituximab *(9–11,13)*.

En ciertos casos, especialmente en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades importantes, se han incorporado los inhibidores de la tirosin quinasa de Bruton (ITK), como el ibrutinib. Estos han demostrado una respuesta superior frente a la quimioterapia convencional en el tratamiento del LCM. Diversos estudios han evidenciado que fármacos como ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib son altamente efectivos en pacientes con LCM en recaída o refractario, logrando tasas de respuesta global elevadas y sostenidas en el tiempo *(14,15)*.

Los pacientes tratados con esquemas basados en ITK alcanzaron tasas de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global comparables a las obtenidas con quimioterapia intensiva seguida de trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Además, en pacientes de edad avanzada, la combinación de ITK con bendamustina y rituximab mostró la menor tasa de

progresión de enfermedad a los 24 meses, lo que sugiere un beneficio clínico relevante en este grupo *(16–18)*.

El mecanismo de acción de los ITK se basa en la inhibición de la señalización del receptor del antígeno de células B, una vía clave para la supervivencia y proliferación de las células malignas en LCM. Esto contrasta con el efecto más inespecífico y potencialmente más tóxico de la quimioterapia convencional *(16–18)*.

El presente estudio se enmarca dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) establecidos por la Organización de las Naciones Unidas, en concreto en el ODS 3: Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todas las personas. La optimización del abordaje diagnóstico y terapéutico de enfermedades oncohematológicas como el linfoma de células del manto contribuye a mejorar la calidad de la atención sanitaria, favorecer un uso más eficiente de los recursos disponibles y reducir la morbimortalidad asociada a patologías de elevada complejidad clínica, alineándose así con las metas de dicho objetivo.

En este contexto, el objetivo del presente estudio es describir y comparar las características clínicas, analíticas y terapéuticas de los pacientes diagnosticados de linfoma de células del manto tratados con quimioterapia convencional y con inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton en el Hospital Universitario Infanta Sofía, mediante un estudio observacional retrospectivo.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis del estudio es que los inhibidores de la tirosin quinasa (ITK) ofrecen una mayor tasa de respuesta global en comparación con la quimioterapia convencional en pacientes con linfoma del manto tratados en el Hospital Universitario Infanta Sofía.

Objetivo Principal:

El objetivo principal del estudio es comparar la proporción de pacientes que obtienen respuesta al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton frente a la quimioterapia convencional en pacientes con linfoma de células del manto tratados en el Hospital Universitario Infanta Sofía, entendiéndose por respuesta la obtención de una respuesta completa o parcial, de acuerdo con los criterios estandarizados de evaluación del linfoma, como los criterios de Lugano.

Objetivos Secundarios:

1. Describir y comparar la respuesta al tratamiento en función de las características clínicas y pronósticas de los pacientes, incluyendo edad, sexo, estadio del linfoma según Ann Arbor, índice pronóstico s-MIPI, presencia de síntomas B, afectación ganglionar, infiltración extraganglionar, tipo de tratamiento recibido, duración del tratamiento y dosis acumulada.

2. Analizar la supervivencia libre de progresión en pacientes con linfoma de células del manto según el tratamiento recibido y las principales variables clínicas y pronósticas, incluyendo estadio, índice s-MIPI, presencia de síntomas B y características basales de la enfermedad.
3. Describir la aparición de efectos adversos relacionados con el tratamiento, diferenciando entre reacciones adversas hematológicas y no hematológicas, así como la necesidad de reducción de dosis o suspensión del tratamiento, según el tipo de abordaje terapéutico recibido.

5. METODOLOGÍA

Diseño:

Estudio observacional, descriptivo-analítico, longitudinal, retrospectivo a partir de un grupo de pacientes diagnosticados de linfoma del manto en el Hospital Universitario Infanta Sofía.

Población a estudio:

Pacientes diagnosticados de linfoma del manto en el Hospital Universitario Infanta Sofía desde 2008 hasta febrero de 2025.

Criterios de inclusión:

Se incluyen pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma del manto confirmado histológicamente (anatomía patológica) conforme a criterios diagnósticos aceptados (p. ej., inmunofenotipo compatible y/o evidencia de t(11;14) o sobreexpresión de ciclina D1; si procede, SOX11).
- Pacientes atendidos en el Hospital Universitario Infanta Sofía durante el periodo de estudio (2008–febrero 2025).
- Pacientes que hayan recibido al menos una línea de tratamiento sistémico para LCM (quimioterapia convencional y/o inhibidor de BTK) iniciada y registrada en la historia clínica del centro.
- Disponibilidad en la historia clínica de información mínima imprescindible para el análisis: tipo de tratamiento administrado y evaluación de respuesta (respuesta completa/parcial o evaluación equivalente) según criterios estandarizados (p. ej., Lugano) o registro clínico equiparable.

Criterios de exclusión:

Se excluyen del estudio pacientes con diagnóstico concomitante de otro proceso neoplásico activo en el momento del inicio del tratamiento para linfoma de células del manto, que pudiera interferir en la elección terapéutica o en la evaluación de la respuesta, así como aquellos pacientes cuyo diagnóstico o tratamiento se realizó en un centro diferente al Hospital Universitario Infanta Sofía.

Tamaño muestral:

Teniendo en cuenta que la tasa de respuesta global para el grupo de pacientes con linfoma del manto tratados con quimioterapia convencional sea del 94% *(6)* y del 84% en aquellos tratados con inhibidores de la tirosin quinasa *(7)*, se estima que se necesitan 146 pacientes por grupo.

Se ha empleado la calculadora GRANMO (versión 8.0) y la fórmula de estimación de dos proporciones independientes asumiendo una razón de 1 entre grupos, un nivel de confianza del 95%, potencia del 80% y una proporción de pérdidas del 10%.

Sin embargo, debido a la baja prevalencia de la enfermedad y a las características del diseño retrospectivo del estudio, la muestra final estará constituida por un total de 22 pacientes (11 por grupo), correspondiente al número de casos disponibles que cumplen los criterios de inclusión durante el periodo de estudio.

Variables:

La variable principal del estudio es la respuesta al tratamiento que se evaluó de acuerdo con los criterios de Lugano para linfomas, basados en la valoración clínica, radiológica y, cuando proceda, funcional.

Se consideraron las siguientes categorías:

- Respuesta completa (RC): desaparición completa de todas las lesiones detectables, ausencia de captación patológica en PET-TAC (si disponible) y normalización de los parámetros clínicos y analíticos relacionados con la enfermedad.
- Respuesta parcial (RP): reducción significativa de la carga tumoral sin cumplir criterios de respuesta completa.
- Enfermedad estable (EE): ausencia de criterios suficientes para clasificar como respuesta parcial o progresión.
- Progresión de la enfermedad (PE): aparición de nuevas lesiones o aumento significativo del tamaño de las lesiones existentes.

Asimismo, se consideró como variable principal el tipo de tratamiento recibido, clasificado en dos grupos: quimioterapia convencional (esquemas R-CHOP o R-DHAP) e inhibidores de la tirosina quinasa (ITK).

Como variables secundarias, se recogieron las siguientes: edad, sexo (hombre/mujer), estadio del linfoma según la clasificación de Ann Arbor (I, II, III y IV), el pronóstico clínico del linfoma de células del manto, evaluado mediante el 'Índice Pronóstico Internacional del Linfoma del Manto simplificado (s-MIPI)'(Riesgo alto, intermedio, bajo), la presencia de síntomas B, la afectación ganglionar (ninguno/uno o más), la infiltración extraganglionar (si/no), la duración del tratamiento, dosis acumulada recibida, tiempo hasta la respuesta al tratamiento, presencia de

reacciones adversas hematológicas y no hematológicas y la necesidad de reducción de dosis o suspensión del tratamiento.

El estadio clínico según la clasificación de Ann Arbor constituye el sistema estándar de estadificación de los linfomas, incluido el linfoma de células del manto, y permite evaluar la extensión de la enfermedad en función de la afectación ganglionar y extraganglionar. Se clasifica en cuatro estadios:

- Estadio I: afectación de un único grupo ganglionar o de un único órgano extraganglionar.
- Estadio II: afectación de dos o más grupos ganglionares en el mismo lado del diafragma, o afectación ganglionar asociada a un órgano extraganglionar contiguo.
- Estadio III: afectación ganglionar a ambos lados del diafragma, pudiendo asociar afectación esplénica o extraganglionar contigua.
- Estadio IV: afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extraganglionares, con o sin afectación ganglionar asociada.

La presencia de síntomas B constituye otra variable clínica relevante del estudio. Estos incluyen fiebre inexplicada superior a 38 °C, sudoración nocturna profusa y pérdida ponderal involuntaria superior al 10 % del peso corporal en los seis meses previos al diagnóstico. Su presencia se asocia con mayor carga tumoral y peor pronóstico clínico.

El Índice Pronóstico Internacional simplificado del Linfoma de Células del Manto (s-MIPI) es una herramienta validada para la estratificación pronóstica en pacientes con linfoma del manto. Este índice integra cuatro parámetros clínicos: la edad del paciente, el estado funcional según la escala ECOG, los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y el recuento leucocitario (WBC). A partir de estos factores se obtiene una puntuación que permite clasificar a los pacientes en tres grupos pronósticos: bajo, intermedio y alto riesgo.

En relación con la seguridad del tratamiento, se registró la presencia de reacciones adversas hematológicas, incluyendo citopenias (anemia, trombopenia, linfopenia y/o neutropenia), síndrome de lisis tumoral y aplasia medular.

Asimismo, se recogieron las reacciones adversas no hematológicas, entre las que destacan síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), arritmias, cardiomiopatías, insuficiencia renal e infecciones.

Método de recogida de datos:

La recogida se realizó de forma seudonimizada a partir de la historia clínica.

Para la seudonimización se crearon dos bases de datos que únicamente compartían un código de asignación para cada paciente. Una contenía dicho código y los datos identificativos, y solo el

tutor clínico pudo custodiarla y acceder a la misma. La otra base de datos únicamente disponía del código de asignación y los datos clínicos necesarios para la investigación. Esta última fue la empleada por la estudiante para el TFG.

El uso de los datos se hizo conforme a la legislación de la UE sobre datos personales (ver aspectos éticos y legales).

Las bases de datos se mantuvieron sometidas a los controles de los sistemas del hospital y no se incluyeron en dispositivos móviles externos.

Análisis estadístico:

Análisis Descriptivo:

Se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio.

Las variables cualitativas han sido descritas mediante frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas, mediante media y desviación estándar cuando sigan una distribución normal, o mediante mediana y rango intercuartílico en caso contrario.

Las características basales de la población se describieron de forma global y estratificadas según la respuesta al tratamiento.

Análisis bivariado:

En el análisis bivariado se evaluó la asociación entre la respuesta global al tratamiento, definida como variable principal dicotómica (respuesta completa o parcial frente a enfermedad estable o progresión), y las variables clínicas y pronósticas incluidas en el estudio.

La asociación entre la respuesta global y las variables cualitativas se analizará mediante el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según corresponda.

La comparación de las variables cuantitativas según la respuesta al tratamiento se realizó mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann–Whitney, en función de la distribución de los datos.

Análisis multivariante:

Con el objetivo de controlar posibles factores de confusión, se trató de realizar un análisis multivariante.

La respuesta global al tratamiento se evaluó mediante modelos de regresión logística, incluyendo como variables independientes aquellas variables clínicas y pronósticas consideradas relevantes.

Normalidad:

La distribución de variables fue evaluada mediante gráficos (histogramas) y pruebas de normalidad, como la prueba de Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov según el tamaño de la muestra.

Evaluación de la Significación Estadística:

Se considera un valor p menor a 0,05 como estadísticamente significativo para todas las comparaciones o relaciones.

Software Utilizado:

El análisis se realizó con el software estadístico Jamovi v2.3.

6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El proyecto fue enviado y sometido a evaluación por parte del CEIm del Hospital Universitario de Getafe. Dado que se trata de un estudio retrospectivo, se solicitó la exención del consentimiento informado por parte del Comité de Ética, conforme a la normativa vigente, ya que los datos han sido analizados de manera anónima y no se intervino de forma directa sobre los pacientes.

El trabajo se ha realizado respetando las normativas en materia de bioética según la Declaración de Helsinki, el Informe de Belmont, el Convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

El manejo de los datos personales de los pacientes se realizó siguiendo lo establecido Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, la Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente en lo referente a usos de la historia clínica y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica de 14 de noviembre básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (se acompaña de un anexo que incluye el compromiso firmado por parte del tutor y estudiante).

7. RESULTADOS

Se analizaron 25 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de linfoma del manto que recibían seguimiento en el servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Infanta Sofía durante los años 2008 y 2025. De estos, 11 pacientes habían sido tratados con esquemas de quimioterapia convencional y otros 11 con inhibidores de la tirosin kinasa.

Sin embargo, no se dispone de información completa y homogénea sobre la línea de tratamiento en la que se administraron estas terapias, por lo que no ha sido posible estratificar a los pacientes según primera, segunda o posteriores líneas. Esta falta de estratificación debe tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados, dado que la línea de tratamiento puede influir en las tasas de respuesta.

Debido a distintos criterios de exclusión, 3 pacientes no fueron considerados para el estudio, quedando finalmente una muestra de 22 pacientes (Figura 1).

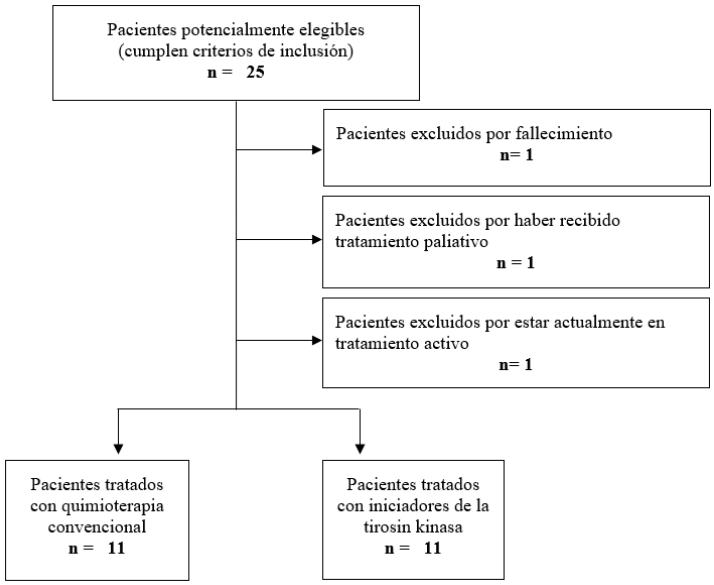


Figura 1: Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de los pacientes de estudio.

Descripción de la muestra:

Se analizaron un total de 22 pacientes con linfoma del manto, distribuidos según el tratamiento recibido: quimioterapia convencional (n = 11) e inhibidores de tirosina quinasa (n = 11). La edad media de la muestra fue de 68 ± 14 años (quimioterapia: 67.9 ± 16.5 años; inhibidores: 68.1± 11.8 años; p = 0.26). El 63.6% de los participantes eran hombres (quimioterapia: 22.7%; inhibidores: 40.9%) frente al 36.4% restante que eran mujeres (quimioterapia: 27.3%; inhibidores: 9.1%).

En cuanto al estadio de la enfermedad, todos los pacientes presentaban estadio avanzado (III–IV según Ann Arbor) (100% en ambos grupos).

El índice pronóstico MIPI se distribuyó de la siguiente manera: bajo 27,3%, intermedio 18,2% y alto 54,5% (quimioterapia: 18,2%, 4,5%, 27,3%; inhibidores: 9,1%, 13,6%, 27,3%).

La presencia de síntomas B se observó en el 40,9% de los pacientes (quimioterapia: 22,7%; inhibidores: 18,2%).

La afectación ganglionar estuvo presente en el 90,9% y la afectación extraganglionar en el 68,2% (quimioterapia: 45,5% y 4,5%; inhibidores: 45,5% y 4,5%).

La duración media del tratamiento fue de 22.9 ± 7.36 semanas, y la dosis media recibida fue de 63200 ± 56387mg (quimioterapia: 17964 ± 28921 mg; inhibidores: 108436 ± 36585 mg).

Respecto a la respuesta al tratamiento, un 59.1% (quimioterapia: 31.8%; inhibidores: 27.3%) presentó una respuesta completa/parcial, mientras que el 40.9% restante presentó enfermedad estable o progresión de la enfermedad (quimioterapia: 18.2%; inhibidores: 22.7%).

El tiempo medio hasta la respuesta fue de 2.55 ± 0.635 meses (quimioterapia: 2.55 ± 0.644 meses; inhibidores: 2.55 ± 0.656 meses).

En cuanto a la seguridad, las reacciones adversas hematológicas se registraron en 50% de los pacientes (quimioterapia: 40.9%; inhibidores: 9.1%), y las no hematológicas en 81.8% (quimioterapia: 45.5%; inhibidores: 36.4%). La necesidad de reducción de dosis o suspensión del tratamiento se observó en el 63.6% de los pacientes (quimioterapia: 36.4%; inhibidores: 27.3%).

Tabla 1. Características de la muestra según grupo de tratamiento.

Variable	Quimioterapia convencional (n=11)	Inhibidores de la tirosin kinasa (n= 11)	p-valor
Edad (años)	67.9±16.5	68.1±11.8	0.26
Sexo			0.076
Masculino	5(22.7%)	9(40.9%)	
Femenino	6(27.3%)	2(9.1%)	
Respuesta al tratamiento			0.665
No	4(18.2%)	5(22.7%)	
Si	7(31.8%)	6(27.3%)	
Estadio Ann Arbor			1.00
III	1(4.5%)	1(4.5%)	
IV	10(40.5%)	10(40.5%)	
Índice Pronóstico Internacional del Linfoma del Manto (s-MIPI)			0.435
Riesgo bajo	4(18.2%)	2(9.1%)	
Riesgo intermedio	1(4.5%)	3(13.6%)	
Riesgo alto	6(27.3%)	6(27.3%)	
Presencia de síntomas B			0.665
No	6(27.3%)	7(31.8%)	
Si	5(22.7%)	4(18.2%)	
Afectación ganglionar			1.00
No	1(4.5%)	1(4.5%)	
Si	10(40.5%)	10(40.5%)	
Afectación extraganglionar			0.647
No	3(13.6%)	4(18.2%)	
Si	8(36.4%)	7(31.8%)	
Duración del tratamiento	17.5±3.67	28.2±6.18	0.212
Dosis acumulada recibida	17964±28921	108436±36585	<0.001
Tiempo hasta la respuesta	2.55±0.644	2.55±0.656	0.338
RAM hematológicas			0.003
No	2(9.1%)	9(40.9%)	
Si	9(40.9%)	2(9.1%)	
RAM no hematológicas			0.269
No	1(4.5%)	3(13.6%)	
Si	10(45.5%)	8/36.4%)	
Necesidad de reducción de dosis o suspensión de tratamiento			0.375
No	3(13.6%)	5(22.7%)	
Si	8(36.4%)	6(27.3%)	
Datos expresados como media (DE) para variables continuas y n (%) para variables categóricas. Prueba t de Student o U de Mann–Whitney para variables continuas y χ^2 o test exacto de Fisher para categóricas.			

Análisis bivariante de factores clínicos, demográficos y de tratamiento asociados con la respuesta al tratamiento:

Se realizó un análisis bivariante para evaluar la asociación entre el grupo de tratamiento y la respuesta al tratamiento (Sí/No). En el grupo de pacientes tratados con quimioterapia, 7 pacientes (63.6%) respondieron al tratamiento, mientras que en el grupo de aquellos que recibieron inhibidores de la tirosina quinasa, 6 pacientes (54.5%) mostraron respuesta. La comparación entre ambos grupos no mostró diferencias significativas, obteniéndose un valor p = 0.665 mediante la prueba de Chi-cuadrado, lo que indica que la respuesta al tratamiento parece ser independiente del tipo de tratamiento en esta muestra.

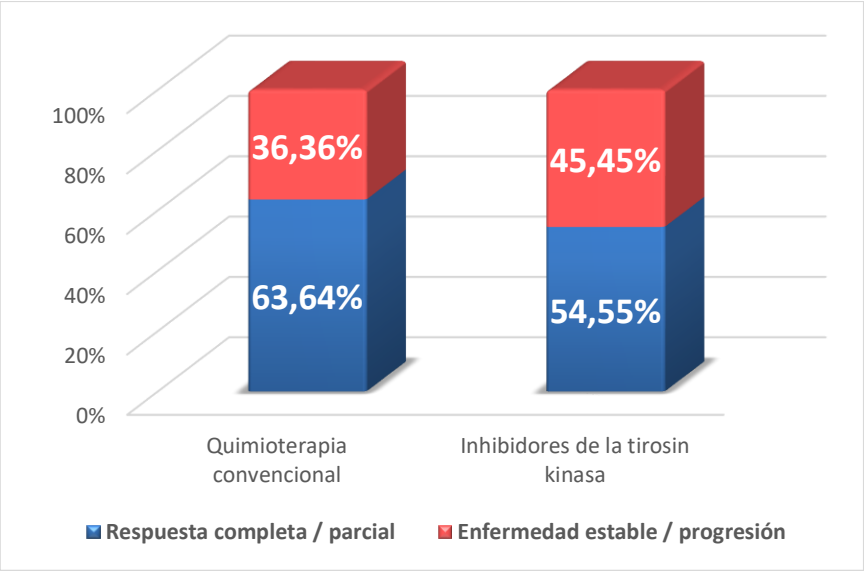


Figura 2: Distribución de la respuesta al tratamiento según el grupo de tratamiento.

A continuación, se evaluaron las variables secundarias en relación con la respuesta al tratamiento. Para cada variable, se compararon las proporciones o medidas centrales entre los pacientes que respondieron y los que no respondieron, utilizando pruebas estadísticas apropiadas según la naturaleza y distribución de cada variable.

En cuanto al sexo, el 64.3% de los hombres y el 50% de las mujeres respondieron al tratamiento, sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa (p = 0.512). La edad media de los pacientes que respondieron fue de 64.2 ± 11.9 años, frente a 73.6 ± 15.5 años en los que no respondieron, sin diferencias significativas (t de Student, p = 0.123). Con respecto al estadio Ann Arbor, el 50% de los pacientes en estadio III y el 60% de aquellos en estadio IV respondieron, sin diferencias significativas (p = 0.784). La presencia de síntomas B se asoció con una respuesta del 66.7% frente al 53.8% en pacientes sin estos síntomas, sin alcanzar significación estadística (p = 0.548).

La afectación ganglionar mostró que el 100% de los pacientes sin compromiso ganglionar respondieron al tratamiento, mientras que el 55% de los que presentaban afectación lo hicieron (p = 0.217). De manera similar, la afectación extraganglionar no se asoció con la respuesta: el 57.1% de los pacientes sin infiltración extraganglionar y el 60% de los que la presentaban respondieron al tratamiento (p = 0.899). En relación con el pronóstico MIPI, la respuesta fue del 50% en alto riesgo, 100% en riesgo intermedio y 50% en bajo riesgo, sin diferencias significativas (p = 0.184).



Figura 3: Estadio del índice MIPI entre pacientes respondedores al tratamiento.

Al analizar variables continuas, la duración del tratamiento mostró una media de 24.8 ± 7.44 meses en los pacientes que respondieron y de 20.7 ± 6.61 meses en los que no respondieron, sin diferencias significativas (t de Student, p = 0.132). La dosis acumulada, no distribuida normalmente, presentó medianas de 105000 en respondedores y 12000 en no respondedores, sin diferencias significativas (U de Mann-Whitney, p = 0.27). El tiempo hasta la respuesta fue de 2.2 ± 0.513 unidades en pacientes que respondieron y de 2.59 ± 0.812 en los que no respondieron, sin diferencias significativas (t de Student, p = 0.818).

Por último, se evaluaron variables relacionadas con ajustes de tratamiento y efectos adversos. La necesidad de reducción de dosis mostró que el 75% de los pacientes que no la necesitaron respondieron frente al 50% de los que sí la requirieron (p = 0.251). La presencia de RAM hematológicas se asoció con una respuesta del 63.6% frente al 54.5% en pacientes sin estas RAM (p = 0.665), mientras que la presencia de RAM no hematológicas mostró un 61.1% de respuesta frente al 50% en pacientes sin estas RAM (p = 0.683). Ninguna de estas variables alcanzó significación estadística.

En conjunto, los resultados del análisis bivariante indican que ninguna de las variables estudiadas —incluyendo características demográficas, clínicas, de tratamiento o toxicidad— mostró asociación significativa con la respuesta al tratamiento en esta muestra, lo que sugiere que la respuesta observada parece independiente de los factores evaluados.

Tabla 2: Análisis bivariado en estudio de cohortes.

Variable	Respuesta al tratamiento (%) N = 13	No respuesta al tratamiento (%) N = 9	RR	IC95%	p-valor
Sexo			0.714	0.266 – 1.92	0.662
Masculino	64.3	35.7			
Femenino	50	50			
Estadio Ann Arbor			1.25	0.283 – 5.53	0.784
III	50	50			
IV	60	40			
Índice Pronóstico Internacional del Linfoma del Manto (s-MIPI)					0.184
Riesgo bajo	50	50			
Riesgo intermedio	100	0			
Riesgo alto	50	50			
Presencia de síntomas B			1.38	0.463 – 4.14	0.548
No	53.8	46.2			
Si	66.7	33.3			
Afectación ganglionar*					0.217
No					
Sí					
Afectación extraganglionar			1.07	0.373 – 3.08	0.899
No	57.1	42.9			
Sí	60	40			
Tratamiento recibido			1.25	0.453 – 3.45	0.665
Quimioterapia convencional	63.6	36.4			
Inhibidores de la tirosin kinasa	54.5	45.5			
RAM hematológicas			1.25	0.453-3.45	0.665
No					
Si					
RAM no hematológicas			1.29	0.412 – 4.01	0.683
No	50	50			
Si	61.1	38.9			
Necesidad de reducción de dosis o suspensión de tratamiento			0.5	0.135 – 1.85	0.251
No	75	25			
Si	50	50			

*No ha sido posible calcular el riesgo relativo ni su intervalo de confianza, ya que una de las categorías presenta 0 casos, lo que impide la estimación de estos parámetros.

Análisis multivariante:

Se intentó llevar a cabo un análisis multivariante utilizando regresión logística binomial para estudiar la relación entre diversas variables y la respuesta al tratamiento (sí/no), considerando una muestra de N = 22 pacientes. Sin embargo, no fue posible realizarlo debido al tamaño muestral limitado y al reducido número de casos en la categoría de la variable dependiente, lo que impide garantizar la estabilidad y validez de las estimaciones del modelo. Por este motivo, el análisis se limitó a la realización de estadística descriptiva y análisis bivariante.

8. DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo principal comparar la proporción de respuesta al tratamiento entre pacientes con linfoma de células del manto tratados con quimioterapia convencional frente a aquellos tratados con inhibidores de la tirosin kinasa (ITK). A la luz de los resultados obtenidos, se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en términos de respuesta global ($p = 0.665$), lo que indica que, en esta muestra, el tipo de tratamiento no se asoció de forma significativa con una mayor probabilidad de respuesta. Por tanto, aunque se objetivó una ligera mayor proporción de respuesta en el grupo de quimioterapia (63.6%) frente al grupo de ITK (54.5%), estas diferencias no fueron significativas, por lo que no puede confirmarse la hipótesis inicial del estudio que planteaba una mayor eficacia de los ITK.

En relación con los objetivos secundarios, tampoco se identificaron asociaciones significativas entre la respuesta al tratamiento y las variables clínicas, demográficas o terapéuticas analizadas, incluyendo edad, sexo, estadio, índice pronóstico s-MIPI, presencia de síntomas B o afectación ganglionar/extraganglionar. Este hallazgo sugiere que, en la muestra estudiada, la respuesta al tratamiento parece ser independiente de los factores evaluados.

Estos resultados contrastan parcialmente con la evidencia disponible en la literatura. Diversos estudios han demostrado que los ITK, especialmente en pacientes con enfermedad en recaída o refractaria, presentan tasas de respuesta elevadas y sostenidas en el tiempo. Por ejemplo, estudios con ibrutinib o zanubrutinib han mostrado tasas de respuesta global superiores al 80%, con mejoras en la supervivencia libre de progresión. Asimismo, trabajos más recientes en práctica clínica real sugieren que los ITK podrían incluso posicionarse como una alternativa en primera línea en determinados pacientes, especialmente aquellos de edad avanzada o con comorbilidades *(11,14,19,20)*. Sin embargo, en el presente estudio no se observaron estas diferencias, lo que podría explicarse por varios factores metodológicos y clínicos.

Otro aspecto destacable es el perfil de seguridad observado. En este estudio, las reacciones adversas hematológicas fueron significativamente más frecuentes en el grupo tratado con quimioterapia ($p = 0.003$), lo cual es consistente con el mecanismo de acción más inespecífico y citotóxico de estos tratamientos. Por el contrario, los ITK mostraron un mejor perfil hematológico, lo que refuerza su papel como alternativa terapéutica más tolerable, especialmente en pacientes frágiles. Aunque no se encontraron diferencias significativas en las reacciones adversas no hematológicas ni en la necesidad de ajuste de dosis, estos resultados apuntan hacia una posible ventaja en términos de seguridad para los ITK.

El estudio presenta varias limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. Existe un sesgo de selección, dado que los participantes provienen únicamente del Hospital Universitario Infanta Sofía, lo que puede limitar la representatividad y la generalización de los hallazgos. Además, el sesgo de información es posible debido a la recopilación retrospectiva de datos de historias clínicas, que podrían ser incompletas o inconsistentes.

Un aspecto relevante en la interpretación de los resultados es la línea de tratamiento en la que se administran las terapias. Está bien establecido que, en oncología, las tasas de respuesta tienden a disminuir a medida que aumentan las líneas de tratamiento, debido al desarrollo de resistencia tumoral.
En este sentido, la comparación entre inhibidores de la tirosina quinasa y quimioterapia convencional puede estar sujeta a un sesgo, ya que en varios estudios los inhibidores se utilizan en líneas más avanzadas, mientras que la quimioterapia suele administrarse en primera línea.
Por tanto, comparar directamente las tasas de respuesta sin estratificar por línea de tratamiento puede infraestimar la eficacia real de los inhibidores de la tirosin kinasa.

También se identifica un sesgo de confusión, ya que variables como hábitos de vida (tabaquismo, dieta, actividad física), comorbilidades no registradas y factores socioeconómicos (nivel educativo, situación laboral) podrían influir en los resultados, pero no pudieron controlarse completamente. La duración limitada del seguimiento dificulta evaluar efectos a largo plazo y un seguimiento completo de la respuesta terapéutica.

Para reducir el impacto de estos sesgos, se realizaron análisis estratificados según edad, sexo y comorbilidades, permitiendo evaluar diferencias entre subgrupos y ajustar posibles factores de confusión. Finalmente, el tamaño reducido de la muestra ($n = 22$) limita la capacidad de detectar diferencias estadísticamente significativas y afecta la precisión de los resultados, por lo que los hallazgos deben interpretarse con cautela y confirmarse en estudios mayores.

Sin embargo, es importante contextualizar el tamaño muestral del presente estudio en relación con la baja incidencia y prevalencia del linfoma de células del manto. Como se ha explicado en la introducción, se trata de una neoplasia hematológica poco frecuente, lo que dificulta la obtención de grandes grupos de pacientes, especialmente en estudios unicéntricos.
En este sentido, estudios nacionales publicados presentan tamaños muestrales en torno a 150 pacientes, generalmente mediante diseños multicéntricos. Por ello, una cohorte de 22 pacientes en un único centro, como la analizada en este trabajo, puede considerarse representativa dentro de este contexto clínico.

Por otro lado, es relevante considerar que todos los pacientes presentaban enfermedad avanzada (estadios III–IV), lo que podría homogeneizar el pronóstico y reducir la capacidad de detectar diferencias entre tratamientos *(21)*.

Desde el punto de vista clínico, los hallazgos de este estudio son relevantes, ya que sugieren que, en condiciones de práctica clínica real y en una población con enfermedad avanzada, los ITK podrían ofrecer una eficacia comparable a la quimioterapia convencional, con un mejor perfil de toxicidad hematológica. Esto tiene implicaciones importantes en la toma de decisiones terapéuticas, especialmente en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades, en los que la tolerancia al tratamiento es un factor clave.

Este estudio se enmarca dentro del Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) 3, orientado a garantizar una vida sana y promover el bienestar. En concreto, la optimización de estrategias terapéuticas en patologías oncohematológicas contribuye a mejorar la calidad asistencial, reducir la toxicidad asociada a los tratamientos y favorecer un uso más eficiente de los recursos sanitarios. La identificación de alternativas terapéuticas más seguras, como los ITK, se alinea con la necesidad de desarrollar sistemas sanitarios más sostenibles y centrados en el paciente.

De cara a futuras investigaciones, sería recomendable realizar estudios con un mayor tamaño muestral y un diseño prospectivo que permita confirmar estos hallazgos. Asimismo, sería de interés incluir variables biológicas y moleculares que permitan una mejor estratificación de los pacientes, así como analizar resultados a largo plazo como la supervivencia global. También sería relevante evaluar el impacto de combinaciones terapéuticas que incluyan ITK junto con otros fármacos, dado el creciente interés en terapias dirigidas *(11,22–26)*.

En conjunto, aunque los resultados no confirman la hipótesis inicial, aportan información relevante sobre la efectividad y seguridad de los tratamientos en condiciones de práctica clínica real, y ponen de manifiesto la necesidad de continuar investigando en este ámbito.

9. CONCLUSIONES

En relación con el objetivo principal del estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de respuesta al tratamiento entre los pacientes tratados con quimioterapia convencional y aquellos tratados con inhibidores de la tirosina quinasa, observándose tasas de respuesta del 63,6% y 54,5%, respectivamente. Por tanto, en esta muestra, ambos tratamientos muestran una eficacia comparable y no se confirma la hipótesis inicial planteada.

Respecto a los objetivos secundarios, ninguna de las variables clínicas, demográficas o pronósticas analizadas (edad, sexo, estadio, índice s-MIPI, síntomas B, afectación ganglionar o extraganglionar) se asoció de forma significativa con la respuesta al tratamiento. Asimismo, tampoco se evidenció relación entre la respuesta y variables relacionadas con el tratamiento, como la duración, la dosis acumulada o el tiempo hasta la respuesta.

En cuanto a la seguridad, los pacientes tratados con quimioterapia presentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas hematológicas, lo que indica un perfil de toxicidad más elevado en comparación con los inhibidores de la tirosina quinasa.

En conjunto, los resultados obtenidos sugieren que los inhibidores de la tirosina quinasa constituyen una alternativa terapéutica con una eficacia similar a la quimioterapia convencional en pacientes con linfoma de células del manto en este contexto clínico, con un perfil de seguridad potencialmente más favorable en términos hematológicos.

10. BIBLIOGRAFÍA:

1. Bento L, Campo E, Cordoba R, García-Sanz R, Giné E, Marín-Niebla A, et al. Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Linfoma de Células del Guía de GELTAMO Manto [Internet]. Secretaría Científica de GELTAMO: Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO); 2022. Disponible en: https://www.geltamo.com/descargas/documentos-publicos/113-guia-lcm-ok-actualizado-08-06-2022-v2-1/file

2. Mantle cell lymphoma: Initial management - UpToDate [Internet]. [citado 29 de marzo de 2026]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/mantle-cell-lymphoma-initial-management?search=mantle%20cell%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=2~63&usage_type=default&display_rank=2

3. Body S, Esteve-Arenys A, Miloudi H, Recasens-Zorzo C, Tchakarska G, Moros A, et al. Cytoplasmic cyclin D1 controls the migration and invasiveness of mantle lymphoma cells. Sci Rep. 24 de octubre de 2017;7(1):13946. doi:10.1038/s41598-017-14222-1

4. Fernàndez V, Hartmann E, Ott G, Campo E, Rosenwald A. Pathogenesis of Mantle-Cell Lymphoma: All Oncogenic Roads Lead to Dysregulation of Cell Cycle and DNA Damage Response Pathways. J Clin Oncol. 10 de septiembre de 2005;23(26):6364-9. doi:10.1200/JCO.2005.05.019

5. Pathobiology of mantle cell lymphoma - UpToDate [Internet]. [citado 30 de marzo de 2026]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/pathobiology-of-mantle-cell-lymphoma?search=MOLECULAR%20EXPRESION%20MANTLE%20CELL%20LYMPHOMA&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

6. Beekman R, Amador V, Campo E. SOX11, a key oncogenic factor in mantle cell lymphoma. Curr Opin Hematol. julio de 2018;25(4):299-306. doi:10.1097/MOH.0000000000000434 PubMed PMID: 29738333.

7. Manual Práctico de Hematología Clínica – M.A. Sanz y E. Carreras [Internet]. [citado 29 de marzo de 2026]. Disponible en: https://www.manual-hematologia.com/

8. Mantle cell lymphoma: Epidemiology, pathobiology, clinical manifestations, diagnosis, and prognosis - UpToDate [Internet]. [citado 30 de marzo de 2026]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/mantle-cell-lymphoma-epidemiology-pathobiology-clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis?search=MANTLE%20CELL%20LYMPHOMA&source=search_result&selectedTitle=1~63&usage_type=default&display_rank=1

9. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol. 20 de marzo de 2005;23(9):1984-92. doi:10.1200/JCO.2005.08.133 PubMed PMID: 15668467.

10. Marín-Niebla A. Tratamiento del Linfoma de Células del Manto: Presente y futuro.

11. Song Y, Zhou K, Zou D, Zhou J, Hu J, Yang H, et al. Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. Clin Cancer Res. 15 de agosto de 2020;26(16):4216-24. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3703 PubMed PMID: 32461234.

12. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. The Lancet. mayo de 2024;403(10441):2293-306. doi:10.1016/S0140-6736(24)00184-3

13. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 8 de agosto de 2013;369(6):507-16. doi:10.1056/NEJMoa1306220 PubMed PMID: 23782157; PubMed Central PMCID: PMC4513941.

14. Tivey A, Shotton R, Eyre TA, Lewis D, Stanton L, Allchin R, et al. Ibrutinib as first-line therapy for mantle cell lymphoma: a multicenter, real-world UK study. Blood Adv. 12 de marzo de 2024;8(5):1209-19. doi:10.1182/bloodadvances.2023011152 PubMed PMID: 38127279; PubMed Central PMCID: PMC10912842.

15. Eyre TA, Cheah CY, Wang ML. Therapeutic options for relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Blood. 3 de febrero de 2022;139(5):666-77. doi:10.1182/blood.2021013326 PubMed PMID: 34679161; PubMed Central PMCID: PMC9710495.

16. Rule S, Johns S. Advances in Classification and Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma: Mantle Cell. Cancer J. 2020;26(4):348-56. doi:10.1097/PPO.0000000000000462 PubMed PMID: 32732679.

17. Sabater-Marco V, Santonja-López N, Ortíz-Zuluaga S, Navarro-Cerveró L, Orero-Castelló MT. Orbital soft tissue composite lymphoma presenting as recurrence of a nodal lymphoma with mantle and follicular cell components: A case report, literature review and guideline for the treatment of patients. Rev Esp Patol. 2020;53(1):48-54. doi:10.1016/j.patol.2019.07.002 PubMed PMID: 31932010.

18. Herrero-Vicent C, Machado I, Illueca C, Avaria A, Salazar C, Hernández A, et al. Actualización diagnóstica y terapéutica del Linfoma de células del manto (LCM). Análisis de 7 casos tratados en nuestro centro en un año.

19. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, Trotman J, Zinzani PL, Belada D, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 30 de junio de 2022;386(26):2482-94. doi:10.1056/NEJMoa2201817 PubMed PMID: 35657079.

20. Zhang Y, Nie M, Cao Y, Li Z, Huang H, Li G, et al. Zanubrutinib-rituximab followed by shortened chemoimmunotherapy as frontline treatment for mantle cell lymphoma (CHESS): a phase II trial. Nat Commun. 28 de marzo de 2026. doi:10.1038/s41467-026-71241-1 PubMed PMID: 41904192.

21. Calculator: Mantle cell lymphoma International Prognostic Index (MIPI) in adults - UpToDate [Internet]. [citado 29 de marzo de 2026]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/calculator-mantle-cell-lymphoma-international-prognostic-index-mipi-in-adults?search=mantle%20cell%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=6~63&usage_type=default&display_rank=6

22. Sorigue M, Sancho JM, García O, Vila J, Moreno M, Ribera JM. [Mantle cell lymphoma, response to treatment and prognosis in 45 patients]. Med Clin (Barc). 1 de julio de 2016;147(1):18-21. doi:10.1016/j.medcli.2016.03.016 PubMed PMID: 27156633.

23. Navarro Matilla B, García-Marco JA. [Mantle cell lymphoma: Towards a personalized therapeutic strategy?]. Med Clin (Barc). 22 de junio de 2015;144(12):553-9. doi:10.1016/j.medcli.2014.04.025 PubMed PMID: 25023849.

24. NCCN Guidelines for Patients: Linfoma de células del manto. 2025.

25. Gomez EB, Ebata K, Randeria HS, Rosendahl MS, Cedervall EP, Morales TH, et al. Preclinical characterization of pirtobrutinib, a highly selective, noncovalent (reversible) BTK inhibitor. Blood. 6 de julio de 2023;142(1):62-72. doi:10.1182/blood.2022018674 PubMed PMID: 36796019; PubMed Central PMCID: PMC10651869.

26. Society guideline links: Management of mantle cell lymphoma - UpToDate [Internet]. [citado 29 de marzo de 2026]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/society-guideline-links-management-of-mantle-cell-lymphoma?search=mantle%20cell%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=5~63&usage_type=default&display_rank=5

11. ANEXOS

ANEXO 1. Tabla de variables

Tabla 1: Variables principales y secundarias del estudio.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DESCRIPCIÓN
Principales		
Respuesta al tratamiento	Cualitativa dicotómica	Si: Respuesta completa o parcial No: Enfermedad estable o progresión
Tratamiento recibido (ITK o qtx convencional)	Cualitativa dicotómica	0: Quimioterapia convencional (R-CHOP/R-DHAP) 1: ITK
Secundarias		
Edad	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	0: Hombre 1: Mujer
Estadio del linfoma* (Ann Arbor)	Cualitativa ordinal	0: I 1: II 2: III 3: IV
Pronóstico clínico del linfoma de células del manto (Índice Pronóstico Internacional del Linfoma del Manto (s-MIPI))*	Cualitativa ordinal	0: Bajo riesgo (0–3 puntos) 1: Riesgo intermedio (4–5 puntos) 2: Alto riesgo (6–11 puntos)
Presencia síntomas B*	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Afectación ganglionar	Cuantitativa discreta	0: Ninguno 1: 1 o más
Infiltración extraganglionar	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Duración del tratamiento	Cuantitativa continua	Semanas
Dosis acumulada recibida	Cuantitativa discreta	mg
Tiempo hasta la respuesta	Cuantitativa continua	Meses
RAM hematológicas	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
RAM no hematológicas	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
Necesidad de reducción de dosis o suspensión de tratamiento	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí

ANEXO 2: Declaración sobre el uso de ChatGPT y herramientas de IA:

Yo, Paula Sánchez Ros, estudiante del Grado en Medicina y autor/a del Protocolo titulado: "Evaluación comparativa de la respuesta a los inhibidores de la tirosin quinasa frente a la quimioterapia convencional en pacientes con Linfoma del Manto en el Hospital Universitario Infanta Sofía", declaro que:

1. **Uso no permitido:**
    - No he utilizado ChatGPT ni otras herramientas de inteligencia artificial para realizar análisis estadísticos, procesar datos, ni para elaborar de forma automática el contenido principal del Protocolo de Investigación.
    - El diseño metodológico, así como la redacción científica del trabajo, son fruto de mi propio esfuerzo académico.

2. **Uso permitido:**
    - Reconozco que he podido emplear ChatGPT y/o herramientas similares exclusivamente como apoyo en:
        - Mejora de la redacción y claridad del texto.
        - Resolución de dudas conceptuales o terminológicas.

3. **Responsabilidad académica:**
    - Soy plenamente responsable de todo el contenido de este Protocolo.
    - Garantizo que las ideas aquí presentadas reflejan mi propio trabajo, y que cualquier recurso bibliográfico utilizado ha sido adecuadamente citado siguiendo las normas de la universidad.

En Madrid, a 1 de octubre de 2025.

ANEXO 3: Resolución positiva del CEIm del Hospital Universitario de Getafe.

Hospital Universitario de Getafe
SaludMadrid

DE: **COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)**

A: **DÑA. PAULA SÁNCHEZ ROS**

UEM

El Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario de Getafe, en su reunión del día jueves, 29 de enero de 2026 (A01/26), acordó:

[X] APROBAR CONDICIONADO A LOS SIGUIENTES CAMBIOS:

[...] INFORME NO FAVORABLE POR LOS SIGUIENTES MOTIVOS:

[...] SOLICITAR LAS SIGUIENTES ACLARACIONES:

- Debe añadir nº y fecha de versión.
- En la Introducción, debe aclarar de qué población se está hablando: "*Se trata de una entidad poco frecuente que afecta al 7% de la población y...*"
- Debe añadir Escalas de AnnArbor y describir síntomas B.
- Debe actualizar cronograma.
- Debe solicitar la exención de consentimiento informado.
- Debe especificar que el protocolo se someterá a evaluación por parte del CEIm del Hospital Universitario de Getafe.

Del trabajo fin de grado titulado: **"Evaluación comparativa de la respuesta a los inhibidores de la tirosin quinasa frente a la quimioterapia convencional en pacientes con Linfoma del Manto en el Hospital Universitario Infanta Sofía".** *Sin versión*

Getafe, a 29 de enero de 2026