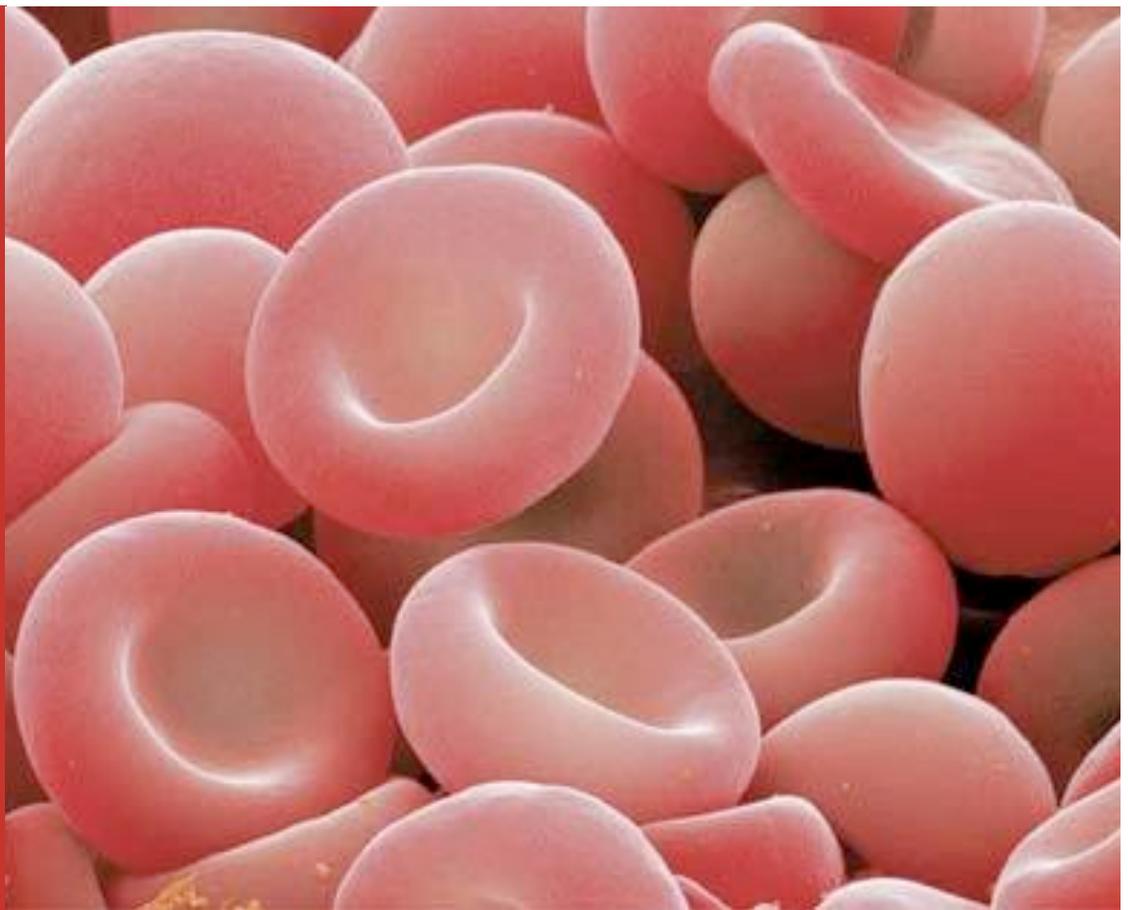


Esta es una publicación para su distribución entre los miembros de la AVHH, y sus contenidos están libres de copyright, pudiendo ser empleados en cualquier medio y circunstancia con la condición de citar su origen

ISSN: pendiente
Febrero de 2013

Publicación realizada con el soporte de la AVHH

Comité Editorial:
Santiago Bonanad
Amando Blanquer



Revista Valenciana de Hematología y Hemoterapia

Publicación oficial de la AVHH



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



La AVHH es una Sociedad Científica sin ánimo de lucro fundada en 2006 que reúne a profesionales relacionados con la Hematología y la Hemoterapia en la Comunidad Valenciana. La Asociación se constituyó el 7 de abril de 2006 y está inscrita en el Registro de Asociaciones de la Generalitat Valenciana con el Número CV-01-039493-V de la Sección Primera.

Presentación

Contenidos

02 Presentación

La revista de la AVHH

03 Normativa

Estatutos de la AVHH

06 Investigación

Pasado, presente y futuro de la investigación en hematología en la Comunidad Valenciana. Miguel Angel Sanz Alonso.

07 Gestión sanitaria

Medicina transfusional en la Comunidad Valenciana. La necesidad de un modelo integrador. Guillermo Cañigral Ferrando y Roberto Roig Oltra.

08 El ISSN

Sistema de referencia para publicaciones médicas

09 Hemostasia

La Unidad de Trombosis y Hemostasia. Desarrollo histórico de un modelo de asistencia integral. José Antonio Aznar.

11 Hemoterapia

La Hemovigilancia en la Comunidad Valenciana. José A. Montoro y la Comisión Técnica de Hemovigilancia de la Comunidad Valenciana.

14 Monografía

Hemoglobinuria paroxística nocturna en el contexto de las enfermedades huérfanas. Isidro Jarque Ramos.

17 7ª Reunión anual de la AVHH

Resumen y Comunicaciones presentadas a la Reunión.

47 Foro farmacéutico

La investigación, una prioridad indiscutible. Novartis Oncology.

La revista de la AVHH

por Guillermo Sanz, Presidente de la AVHH

Queridos compañeros y amigos:

Bienvenidos al nacimiento del primer número de la Revista Valenciana de Hematología y Hemoterapia.

Desde la Junta Directiva de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia (AVHH), hemos considerado que sería muy deseable disponer de un vehículo común de opinión y comunicación entre nuestros asociados.

La Revista, que estará disponible en versión electrónica, alojada en el portal de la AVHH, y física, en papel, pretende dar cabida tanto a artículos del interés general de los socios como a aportaciones científicas de actualidad, tanto manuscritos originales como revisiones, y servirá para incluir las comunicaciones científicas presentadas a nuestra reunión anual. Además esperamos ofrecer información práctica del interés de todos, como ofertas de trabajo y calendario de eventos científicos. Finalmente, queremos ofrecer un espacio a la opinión de la industria farmacéutica, porque consideramos que la colaboración estrecha y mutua de la industria y los profesionales es hoy en día más imprescindible que nunca para avanzar en el desarrollo de nuestra especialidad y el beneficio de los pacientes.

Pretendemos que las contribuciones a la Revista puedan ser referenciadas curricularmente y, por ello, la revista dispone de un número de catálogo de ISSN que permite su indexación en los repertorios bibliográficos internacionales.

Desde aquí queremos invitaros a todos a contribuir con vuestras aportaciones al crecimiento y desarrollo de nuestra Revista.

Un fuerte abrazo,

Guillermo Sanz Santillana
Presidente de la AVHH

Depósito Legal: en trámite

ISSN: en trámite

Impreso en Sollana, Calatayud Estudi Gràfic SL

Editor: Santiago Bonanad

Comité Editorial: Santiago Bonanad, Amando Blanquer

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

Rev Val Hematol y Hemot (2013);1

Estatutos de la AVHH

Abril de 2006

CAPÍTULO I. DENOMINACION, PERSONALIDAD, DOMICILIO Y ÁMBITO

Artículo 1. Denominación y personalidad jurídica

La Asociación se denomina "Asociación Valenciana de Hematología-Hemoterapia" en adelante se denominará "AVHH". Es una Sociedad Médico Científica sin fines lucrativos. El régimen de la Asociación se determinará por los presentes Estatutos y los acuerdos válidamente adoptados por su Asamblea General y órganos de Representación, dentro de la esfera de sus respectivas competencias.

La Asociación tiene personalidad jurídica propia y capacidad plena de obra para administrar y disponer de sus bienes y cumplir los fines que se propone.

En lo no previsto, se estará a lo establecido en la Ley Orgánica 1/2002 de 22 de Marzo, reguladora del derecho de Asociación.

Artículo 2. Domicilio

La AVHH tiene su sede en el Colegio de Médicos de Valencia Avda. de la Plata, 20 46013 Valencia. Previo acuerdo de la Asamblea General de asociados, este domicilio podrá ser trasladado dentro del territorio de la Comunidad Valenciana. Sin perjuicio de lo anterior, la Junta Directiva podrá establecer centros administrativos de la Asociación donde fuera conveniente para un adecuado cumplimiento de sus fines.

Artículo 3. Ámbito

Su ámbito territorial es el de la Comunidad Valenciana, no obstante podrá integrarse en ella a los facultativos de otras Provincias, si así lo aprueba la Junta Directiva.

Artículo 4. Actividades

Para el cumplimiento de los fines enumerados en el artículo anterior, se realizarán las siguientes actividades:

- Actividades formativas y divulgativas: reuniones científicas, cursos, seminarios, congresos, conferencias, entre otras.
- Actividades de investigación: promoción y desarrollo de ensayos clínicos, trabajos de investigación médica relativos a las especialidades, formación para investigadores, adquisición de diverso material de investigación, cualquier otra actividad para cumplir con sus fines. La Junta Directiva establecerá los grupos de trabajo que considere oportunos para canalizar las actividades científicas de la Sociedad.
- Actividades para el desarrollo e integración en la especialidad de nuevas tecnologías emergentes, relacionadas con la Hemoterapia y Transfusión: Terapia Celular y otras.

CAPÍTULO II. FINES

Artículo 5. Constituyen los fines de la Asociación:

- Promover y proteger el desarrollo de la Especialidad, en todos sus ámbitos y competencias.
- Actuar como órgano asesor y/o consultivo en los aspectos científicos, profesionales y administrativos, de otras sociedades o cualquier entidad de la Administración Pública.
- Establecer relaciones entre esta Sociedad y otras Sociedades y Asociaciones Nacionales o Internacionales.
- Organizar los congresos de la Sociedad con la periodicidad acordada por la Asamblea. Patrocinar reuniones, simposios y cursos de la especialidad, que hayan sido organizados por alguno de sus miembros, siendo preceptiva su aprobación por la Junta Directiva. Convocar y buscar subvenciones para becas o ayudas.
- Defender los intereses profesionales de sus especialistas, y servir de nexo entre sus asociados.

- Promover y nombrar los representantes de la Sociedad para comisiones, jurados o tribunales en los que deba estar representada.
- Elaborar y presentar ante los organismos competentes aquellas normas y requisitos que la Sociedad considera básicos para la adecuada formación y ejercicio profesional de la Especialidad.
- Para cumplir con sus objetivos, la AVHH podrá suscribir contratos o establecer colaboraciones con otras asociaciones, sociedades, fundaciones o instituciones, así como utilizar su personal, medios e instalaciones.

CAPÍTULO III. MIEMBROS DE LA SOCIEDAD

Artículo 6. Capacidad de los Asociados

Podrán ser miembros de la Asociación las personas físicas con capacidad de obrar y que no están sujetas a ninguna condición legal para el ejercicio del derecho, mayores de edad que, de alguna manera, estén interesados en servir los fines de la misma, que sean especialistas en Hematología-Hemoterapia y que desarrollen su actividad profesional en el ámbito de la Comunidad Valenciana. Podrán, también, ser asociados los Licenciados Universitarios que estén trabajando en alguna de las áreas de Hematología y Hemoterapia.

Los Licenciados en Medicina y Cirugía, en período de formación como especialistas en Hematología y Hemoterapia en algún Hospital de la Comunidad Valenciana, podrán ser admitidos como socios post-graduados

Para formar parte de la Asociación como socios ordinarios deberá ser admitida una solicitud escrita de los candidatos, avalada por dos socios numerarios. Si el solicitante se ajusta a las condiciones exigidas en los Estatutos, la admisión se aprobará por mayoría simple en la primera Asamblea General que se reúna.

Para poder admitir a socios postgraduados estos deberán presentar el correspondiente certificado que acredite que están en período de formación como especialistas, junto con una solicitud escrita avalada por dos socios numerarios.

Artículo 7. Clases de los Socios

La AVHH estará constituida por los siguientes miembros:

- Socios fundadores
- Socios ordinarios o numerarios
- Socios agregados
- Socios postgraduados
- Socios de honor

Artículo 8. Socios fundadores

Aquellos que hubieran firmado el acta de constitución de la Asociación.

Artículo 9. Socios Ordinarios o Numerarios

Podrán serlo ESPECIALISTAS en Hematología-Hemoterapia, que se adhieran en el momento de su constitución o los que posteriormente lo soliciten con el aval de dos socios.

Artículo 10. Socios Agregados

Aquellos Licenciados Universitarios que estén trabajando en alguna de las áreas de Hematología y Hemoterapia. Deberán solicitarlo con el aval de dos socios numerarios.

Artículo 11. Socios Postgraduados

Podrán serlo aquéllas Licenciado en período de formación como especialistas en Hematología y Hemoterapia.

Artículo 12. Socios de Honor

Podrán serlo aquéllas personas que por su especial dedicación y relevancia sean, a juicio de la Junta Directiva, acreedoras a



tal distinción, la cual propondrá su nombramiento a la Asamblea General, que lo aprobará, si procede.

Artículo 13. Derechos de los asociados

Los derechos que corresponden a todos los asociados son los siguientes:

- A participar en las actividades de la Asociación y en los órganos de gobierno y representación de la Asociación, así como asistir a la Asamblea General, de acuerdo con los Estatutos. Para poder ser miembro de los órganos de representación es requisito imprescindible ser mayor de edad, estar en pleno uso de los derechos civiles y no estar incurso en los motivos de incompatibilidad establecidos en la legislación vigente.
- A ser informados acerca de la composición de los órganos de gobierno y representación de la Asociación, de su actividad, de su estado de cuentas y del desarrollo de su actividad. Podrán acceder a toda la información a través de los órganos de representación.
- A ser oído con carácter previo a la adopción de medidas disciplinarias contra él y a ser informado de los hechos que den lugar a tales medidas, debiendo ser motivado el acuerdo que, en su caso, imponga la sanción.
- A impugnar los acuerdos de los órganos de la Asociación que estime contrarios a la Ley o a los Estatutos.

Artículo 14. Deberes de los Asociados

Los deberes que corresponden a todos los asociados son los siguientes:

- Compartir las finalidades de la Asociación y colaborar para la consecución de las mismas.
- Todos los miembros de la Sociedad tienen como misión fundamental, impulsar la vida de la Sociedad y de la especialidad por medio de trabajos y publicaciones en congresos y reuniones de la misma. La Junta Directiva establecerá los grupos de trabajo que considere oportunos para canalizar las actividades científicas de la Sociedad.
- Pagar las cuotas, derramas, y otras aportaciones que, con arreglo a los Estatutos, puedan corresponder a cada socio.
- Acatar y cumplir los acuerdos válidamente adoptados por los órganos de gobierno y representación de la Asociación.
- Ajustar su actuación a las disposiciones estatutarias.

Artículo 15. Causas de baja

Son causa de baja en la Asociación las siguientes:

- La propia voluntad del interesado, comunicada por escrito a los órganos de representación. Podrá percibir la participación patrimonial inicial y otras aportaciones económicas realizadas sin incluir las cuotas de pertenencia a la asociación y siempre que la reducción patrimonial no implique perjuicios a terceros.
- No satisfacer las cuotas fijadas, si dejara de hacerlo durante dos anualidades seguidas y sin causa justificada.
- Defunción del socio.
- Traslado a otro Centro fuera del ámbito de la Comunidad Valenciana de forma definitiva.
- Declaración expresa de deseo de concluir su relación con la Asociación.

Podrán ser dados de baja, igualmente, aquellos miembros que incurran en una mala práctica ético-profesional. La Junta Directiva, tras el consiguiente expediente, podrá decidir su baja de la sociedad.

Artículo 16. Régimen Sancionador

La separación de la asociación de los asociados por motivo de sanción tendrá lugar cuando cometan actos que los hagan indignos a seguir perteneciendo a aquella. Se presumirá que existe este tipo de actos:

- Cuando deliberadamente el asociado impida o ponga obstáculos al cumplimiento de los fines sociales.
- Cuando intencionadamente obstaculice de cualquier manera el funcionamiento de los órganos de gobierno y representación de la Asociación.

En cualquier caso, para acordar la separación por parte del órgano de gobierno, será necesaria la tramitación de un expediente disciplinario que contemple la audiencia del asociado afectado.

CAPITULO IV – EL ÓRGANO DE GOBIERNO

Artículo 17. La Asamblea General

La Asamblea general es el órgano supremo de la Asociación; integrado por todos los asociados por derecho propio irrenunciable y en igualdad absoluta, que adopta sus acuerdos por el principio mayoritario o de democracia interna.

Todos sus miembros quedaran sujetos a los acuerdos de la Asamblea General, incluso los ausentes, los disidentes y los que aún estando presentes se hayan abstenido de votar.

Artículo 18. Reuniones de la Asamblea

La Asamblea General se reunirá en sesión ordinaria como mínimo una vez al año dentro del primer trimestre.

La Asamblea General se reunirá con carácter extraordinario siempre que sea necesario, a requerimiento del Presidente o de un número de asociados que represente, como mínimo, un veinte por ciento de la totalidad.

Artículo 19. Convocatoria de las Asambleas

La convocatoria de las Asambleas Generales, tanto ordinarias como extraordinarias se hará por escrito. Los anuncios de la convocatoria se colocarán en los lugares de costumbre con quince días de antelación como mínimo. Siempre que sea posible se convocará individualmente a todos los miembros. La convocatoria expresará el día, la hora y el lugar de la reunión, así como también el orden del día.

Actuarán como presidente y secretario el Presidente y Secretario de la Junta Directiva.

El Secretario redactará el Acta de cada reunión que reflejará un extracto de las deliberaciones, el texto de los acuerdos que se haya adoptado y el resultado numérico de las votaciones. Al comienzo de cada reunión de la Asamblea General se leerá el Acta de la sesión anterior a fin de que se apruebe o no y al final de la misma será firmada por el Presidente, el Secretario y dos de los socios asistentes a la Asamblea.

Artículo 20. Competencias y validez de los acuerdos

La Asamblea quedará constituida válidamente en primera convocatoria con la asistencia de un mínimo de un tercio de los asociados presentes o representados; y en segunda convocatoria, sea cual sea el número de ellos, se tendrá que celebrar media hora después de la primera y en el mismo lugar.

En las reuniones de la Asamblea General, corresponde un voto a cada miembro de la Asociación.

Son competencia de la Asamblea General:

- Aprobar, en su caso, la gestión del órgano de representación.
- Examinar y aprobar o rechazar los presupuestos anuales de ingresos y gastos, así como la Memoria Anual de Actividades.
- Establecer las líneas generales de actuación que permitan a la Asociación cumplir con sus fines.
- Disponer todas las medidas encaminadas a garantizar el funcionamiento democrático de la asociación.
- Fijar las cuotas ordinarias y extraordinarias.
- Elegir y destituir a los miembros del órgano de representación.
- Adoptar los acuerdos referentes a:
- Expulsión de los socios, a propuesta del órgano de representación.

- Solicitud de la declaración de utilidad pública.
- Disolución de la Asociación.
- Modificación de los Estatutos.
- Disposición y enajenación de bienes.
- Remuneración, en su caso, de los miembros del órgano de representación.

Los acuerdos se tomarán por mayoría simple de las personas presentes o representadas, cuando los votos afirmativos superen a los negativos. No obstante, requerirán mayoría cualificada de las personas presentes o representadas, que resultará cuando los votos afirmativos superen la mitad, los acuerdos relativos a la disolución de la Asociación, modificación de los Estatutos, disposición o enajenación de bienes y remuneración de los miembros del órgano de representación, siempre que se haya convocado específicamente con tal objeto la asamblea correspondiente.

CAPITULO V – EL ÓRGANO DE REPRESENTACIÓN

Artículo 21. Composición del órgano de representación

La Asociación la regirá administrará y representará el órgano de representación denominado Junta Directiva formada por: el Presidente de la Asociación, el Vicepresidente, el Secretario, el Tesorero y seis vocales (dos por cada provincia de la Comunidad). Habrá un séptimo vocal representante de los Socios Postgraduados elegido por votación de todo este colectivo.

La elección de los miembros del órgano de representación se hará:

- Por votación directa y secreta de los miembros de la Asamblea tras la citación oral por el Secretario
- Por voto delegado, acreditado por escrito por el votante
- Por voto por correo, en sobre cerrado y carta abierta con el nombre y firma del votante.

Las candidaturas serán abiertas, es decir, cualquier miembro podrá presentarse, siendo requisitos imprescindibles: ser mayor de edad, estar en pleno uso de los derechos civiles y no estar incurso en los motivos de incompatibilidad establecidos en la legislación vigente.

Serán elegibles todos los socios numerarios que muestren su aceptación previa a las votaciones. La Secretaría enviará una circular con tres meses de antelación a la Asamblea, en la que hará constar los cargos que deberán ser renovados. Podrán hacerse propuestas de candidaturas para cada cargo, en forma de candidatura abierta con el aval de 4 socios, hasta dos meses antes de la Asamblea correspondiente donde deba realizarse la elección. La Secretaría informará a todos los socios con derecho a voto, de las candidaturas presentadas para cada cargo, con un mínimo de quince días antes de la elección. Resultarán elegidos los candidatos que hayan obtenido mayor número de votos. En caso de empate se repetirá la votación para los candidatos más votados, entre los presentes en la Asamblea y los votos delegados y se notificará el resultado durante la asamblea.

Los cargos de Presidente, Vicepresidente, Secretario y Tesorero deben recaer en personas diferentes.

El ejercicio de los cargos podrán ser remunerados.

Artículo 22. Duración del mandato en el órgano de representación

Los miembros del órgano de representación, ejercerán el cargo durante un periodo de cuatro años. Se renovarán cada dos años y de forma alternativa los de Presidente, Tesorero y tres vocales, con los de Vicepresidente, Secretario, y tres vocales.

El cese en el cargo antes de extinguirse el término reglamentario podrá deberse a:

- Dimisión voluntaria presentada mediante un escrito en el que se razonen los motivos.
- Enfermedad que incapacite para el ejercicio del cargo.
- Causar baja como miembro en la Asociación.
- Sanción impuesta por una falta cometida en el ejercicio del cargo.

Las vacantes que se produzcan en el órgano de representación se cubrirán en la primera Asamblea General que se celebre. No obstante, el órgano de representación podrá contar, provisionalmente, hasta la próxima Asamblea general, con un miembro de la asociación para el cargo vacante.

Artículo 23. Competencias del órgano de representación

El órgano de representación posee las facultades siguientes:

- Velar por los intereses de la Sociedad, cooperar, programar y coordinar la realización de Reuniones de Trabajo a Congresos, que se realizarán según las normas establecidas en estos Estatutos.
- Ostentar y ejercitar la representación de la asociación y llevar a término la dirección y la administración de la manera más amplia que reconozca la Ley y cumplir las decisiones tomadas por la Asamblea General, y de acuerdo con las normas, las instrucciones y las directrices generales que esta Asamblea General establezca.
- Tomar los acuerdos necesarios para la comparecencia ante los Organismos públicos, para el ejercicio de toda clase de acciones legales y para interponer los recursos pertinentes.
- Resolver sobre la admisión de nuevos asociados, llevando la relación actualizada de todos los asociados.
- Proponer a la Asamblea General el establecimiento de las cuotas que los miembros de la Asociación tengan que satisfacer.
- Convocar las Asambleas Generales y controlar que los acuerdos que allí se adopten, se cumplan.
- Comunicar al Registro de Asociaciones, la modificación de Estatutos acordada por la Asamblea General en el plazo de un mes.
- Presentar el balance y el estado de cuentas de cada ejercicio a la Asamblea General para que los apruebe, y confeccionar los presupuestos del ejercicio siguiente.
- Llevar la contabilidad conforme a las normas específicas que permita obtener la imagen fiel del patrimonio, del resultado y de la situación financiera de la entidad.
- Efectuar el inventario de los bienes de la Asociación.
- Elaborar la memoria anual de actividades y someterla a la aprobación de la Asamblea General.
- Resolver provisionalmente cualquier caso imprevisto en los Estatutos presentes y dar cuenta de ello en la primera Asamblea General.
- Cualquier otra facultad que no esté atribuida de una manera específica en estos Estatutos a la Asamblea General.

Artículo 24. Reuniones del órgano de representación

El órgano de representación, convocado previamente por el Secretario o por la persona que le sustituya, se reunirá en sesión ordinaria con la periodicidad que sus miembros decidan. Se podrán reunir en sesión extraordinaria si lo solicitan un tercio de sus componentes.

El órgano de representación quedará válidamente constituido con convocatoria previa y un quórum de la mitad más uno de sus miembros. De no existir dicho quórum en primera convocatoria, se celebrará la segunda cualquiera que sea el número de asistentes.

Los miembros del órgano de representación están obligados a asistir a todas las reuniones que se convoquen, pudiendo excusar su asistencia por causas justificadas. En cualquier caso, será necesaria la asistencia del Presidente y del Secretario o de las personas que los sustituyan.

En el órgano de representación se tomarán los acuerdos por mayoría simple de votos de los asistentes. En caso de empate, el voto del Presidente será de calidad.

Los acuerdos del órgano de representación se harán constar en el libro de Actas. Al iniciarse cada reunión del mismo, se leerá el acta de la sesión anterior para que se apruebe o se rectifique.

Artículo 25. El Presidente

El Presidente de la Asociación también será Presidente del órgano de representación.

Son propias del Presidente las funciones siguientes:

- Las de dirección y representación legal de la Asociación, por delegación de la Asamblea General y del órgano de representación.
- La presidencia y la dirección de los debates de los órganos de gobierno y de representación.
- Firmar las convocatorias de las reuniones de la Asamblea General y del órgano de representación.
- Visar los actos y los certificados confeccionados por el Secretario de la Asociación.
- Las atribuciones restantes propias del cargo y las que le delegue la Asamblea General o órgano de representación.
- Convocar reuniones Extraordinarias.

Al Presidente lo sustituirá, en caso de ausencia o enfermedad el Vicepresidente y, en ausencia también de éste, el miembro más antiguo del órgano de representación. En caso de que haya más de uno con la misma antigüedad, lo será el de más edad.

Artículo 26. El Tesorero

El Tesorero tendrá como función la custodia y el control de los recursos de la Asociación, así como la elaboración del presupuesto, el balance y la liquidación de cuentas, a fin de someterlos al órgano de representación, conforme se determina en el artículo 34 de estos Estatutos. Firmará los recibos, cuotas y otros documentos de tesorería. Pagará las facturas aprobadas por el órgano de representación, las cuales tendrán que ser visadas previamente por el Presidente. Llevar el registro documental de todo ello.

Artículo 27. El Secretario

El Secretario debe custodiar la documentación de la Asociación, redactar y firmar las actas de las reuniones de los órganos de gobierno y de representación, redactar y autorizar las certificaciones que haya que librar, así como tener actualizada la relación de los asociados. Redactar anualmente la memoria de Actividades.

CAPÍTULO VI. COMITES DE TRABAJO

Artículo 28.

Los Comités son grupos de trabajo formados por miembros de la Sociedad, a los que se encomienda el estudio de un área o tema específico.

Artículo 29.

Podrán pertenecer a los Comités, cualquier miembro de la Sociedad.

Artículo 30.

El ingreso en un Comité será voluntario y podrá ser solicitado en cualquier momento. Cada tres años se valorará, por el Coordinador y la Junta Directiva, la posibilidad de renovación del Comité a tenor de las solicitudes de ingreso y las bajas que hayan podido producirse.

Artículo 31.

En cada Comité habrá un coordinador o persona responsable del grupo de trabajo. El coordinador será elegido por los miembros del Comité, con el visto bueno de la Junta Directiva.

CAPÍTULO VII – EL RÉGIMEN ECONÓMICO

Artículo 32. Patrimonio inicial y recursos económicos

El Patrimonio inicial de esta Asociación está valorado en CERO Euros.

El presupuesto anual será aprobado cada año en la Asamblea General Ordinaria.

Los recursos económicos de la Asociación se nutrirán:

- De las cuotas que fije la Asamblea General a sus miembros.
- De las subvenciones oficiales o particulares.
- De donaciones, herencias o legados.
- De aportaciones públicas o privadas para proyectos de investigación.
- De las rentas del mismo patrimonio o bien de otros ingresos que puedan obtenerse.

Artículo 33. Beneficio de las Actividades

Los beneficios obtenidos derivados del ejercicio de actividades económicas, incluidas las prestaciones de servicios, se destinarán exclusivamente al cumplimiento de los fines de la Asociación, sin que quepa en ningún caso su reparto entre los asociados ni entre sus cónyuges o personas que convivan con aquellos con análoga relación de afectividad, ni entre sus parientes, ni su cesión gratuita a personas físicas o jurídicas con interés lucrativo.

Artículo 34. Cuotas

En caso necesario la Asamblea General a propuesta del órgano de representación puede solicitar cuotas o derramas.

La Asamblea General podrá establecer cuotas de ingreso, cuotas periódicas mensuales y cuotas extraordinarias.

El ejercicio económico coincidirá con el año natural abriéndose el 1 de Enero y quedará cerrado el 31 de Diciembre.

Artículo 35. Disposición de fondos

En las cuentas corrientes o libretas de ahorros abiertas en establecimientos de crédito, deben figurar la firma del Presidente, el Vicepresidente, del Tesorero y del Secretario.

Para poder disponer de fondos, serán suficientes dos firmas, una de las cuales debe ser necesariamente la del Tesorero o la del Presidente.

Se podrá disponer de una tarjeta de crédito a nombre del Presidente.

CAPÍTULO VIII. CONGRESOS DE LA SOCIEDAD

Artículo 36.

Los Congresos de la Asociación se titularán: "Congreso de la Asociación Valenciana de Hematología-Hemoterapia", anteponiéndole el ordinal correspondiente.

Artículo 37.

La elección de la Sede y del Presidente del Congreso será competencia de la Junta Directiva que lo propondrá para su aprobación a la Asamblea General, intentando hacerlo al menos con dos años de antelación.

La Junta, de acuerdo con el Presidente del Congreso tendrá la posibilidad de cambiar la fecha y la sede del mismo si así lo aconsejaren las circunstancias.

Artículo 38.

El Comité Organizador del Congreso estará formado por el Presidente elegido por la Junta Directiva de la Asociación y las personas que dicho Presidente estime oportuno, entre las que debe haber dos miembros de la Junta Directiva.

Artículo 39.

El Comité Científico del Congreso será propuesto por el Presidente del Congreso, requiriéndose la aprobación por la Junta Directiva.

Artículo 40.

El Congreso podrá celebrarse con mesas redondas, conferencias y talleres de trabajo, a las que podrán ser invitados personas no pertenecientes a la Sociedad. Es responsabilidad de la Junta el establecer los temas y ponentes o conferenciantes, teniendo en cuenta la opinión de la Asamblea. Se dispondrá del tiempo necesario para la presentación de comunicaciones (orales y en póster) aprobadas por el Comité de Selección del Congreso. El número de comunicaciones será determinado por la Junta teniendo en cuenta la opinión de la Asamblea.

Dentro del tiempo hábil del Congreso se destinará a la Asamblea General un tiempo mínimo de una hora.

Artículo 41.

La financiación del Congreso correrá a cargo del Comité Organizador, aportando la Sociedad una ayuda, si la Junta Directiva estimara que es necesaria. Posteriormente el Presidente de Congreso rendirá cuentas a la Junta, del balance económico de la misma. En caso de superávit, el mismo se destinará a la tesorería de la Sociedad.

Artículo 42.

Funciones del Comité Científico: proponer el programa científico, seleccionar las comunicaciones remitidas y establecer su forma de presentación.

CAPÍTULO IX. OBLIGACIONES DOCUMENTALES Y CONTABLES

Artículo 43.

La Asociación deberá disponer en todo momento de una relación actualizada de sus asociados, realizar una contabilidad que permita obtener imagen fiel del patrimonio y de la situación financiera de la Asociación, y recoger en libro de actas las reuniones de sus órganos de gobierno.

Artículo 44.

Los asociados podrán acceder a toda la documentación a través de los órganos de representación en los términos previstos en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal.

CAPÍTULO X – DISOLUCIÓN DE LA ASOCIACIÓN

Artículo 45. Causas de Disolución y entrega del Remanente

La Asociación podrá ser disuelta:

- Si así lo acuerda la Asamblea General convocada expresamente para este fin y con el voto favorable de más de la mitad de las personas presentes o representadas.

- Por las causas determinadas en el artículo 39 del Código Civil.
- Por sentencia judicial firme.

Artículo 46. Liquidación

La disolución abre el periodo de liquidación, hasta el fin del cual la entidad conservará su entidad jurídica.

Los miembros del órgano de representación en el momento de la disolución se convierten en liquidadores, salvo que la Asamblea General designe a otros, o bien los que el juez, en su caso, decida. En todo caso, se creará una Comisión Liquidadora constituida por la Junta Directiva más cinco asociados de entre los más antiguos.

Corresponde a los liquidadores:

- Velar por la integridad del patrimonio de la Asociación.
- Concluir las operaciones pendientes y efectuar las nuevas que sean precisas para la liquidación.
- Cobrar los créditos de la Asociación.
- Liquidar el patrimonio y pagar a los acreedores.
- Aplicar los bienes sobrantes de la Asociación a los fines previstos por los estatutos
- Solicitar la cancelación de los asientos en el Registro correspondiente.

En caso de insolvencia de la Asociación, el órgano de representación o, si es el caso, los liquidadores han de promover inmediatamente el oportuno procedimiento concursal ante el juez competente.

El Remanente neto que resulte de la liquidación se librá a la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.

Los asociados no responden personalmente de las deudas de la Asociación.

Los miembros o titulares de los órganos de Gobierno y representación, y las demás personas que obren en nombre y representación de la Asociación, responderán ante ésta, ante los Asociados y ante terceros por los daños causados y las deudas contraídas por actos dolosos, culposos o negligentes.

Las funciones de liquidación y ejecución de los acuerdos a que hacen referencia los párrafos anteriores serán competencia de la Junta Directiva, si la Asamblea general no ha conferido esta misión a una comisión liquidadora especialmente designada.

CAPÍTULO XI – RESOLUCIÓN EXTRAJUDICIAL DE CONFLICTOS

Artículo 47. Resolución extrajudicial de conflictos

Las cuestiones litigiosas que puedan surgir con motivo de las actuaciones desarrolladas o de las decisiones adoptadas en el seno de la Asociación, se resolverán mediante arbitraje, a través de un procedimiento ajustado a lo dispuesto por la Ley 36/1988 de 5 de diciembre de Arbitraje, y con sujeción, en todo caso, a los principios esenciales de audiencia, contradicción e igualdad entre las partes.

Valencia, 10 de abril de 2006

Junta Directiva de la AVHH 2013

Presidente: Guillermo Sanz Santillana

Vicepresidente: Isabel Navarro Gonzalo

Secretario: Amando Blanquer Cots

Tesorero: Macu Guinot Martínez

Vocales: Pepa Marco Buares, Cristina Vilar Fabra, María José Terol Casterá, Paqui López Chuliá, Rosa Ferrer Marco, Fabián Tarín Rodrigo

Pasado, presente y futuro

La investigación en hematología en la Comunidad Valenciana

por Miguel Angel Sanz Alonso



■ Respondiendo a la invitación que me hace la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia, en este artículo haré algunas reflexiones sobre la investigación en la Comunidad Valenciana en el campo de la hematología y la hemoterapia. El artículo no se plantea como un análisis científico y pormenorizado, sino como una visión subjetiva y, por tanto, discutible de mi percepción sobre la investigación en hematología en la Comunidad Valenciana. Aunque trataré de no personalizar los logros que se han hecho en muy diversos campos de la hematología, será inevitable y de justicia recordar algunos pioneros y al mismo tiempo adelantar mis excusas por las omisiones involuntarias en mi personal perspectiva histórica sobre este asunto.

Durante la década de los 60, en Valencia destacaba la figura singular del Dr. Jerónimo Forteza Bover, pionero en el campo de la citomorfología y citogenética que gozaba de un enorme prestigio y fue el maestro de varias generaciones de morfólogos y citogenetistas en nuestro país. Fue precisamente mi encuentro, en 1972, con uno de sus más destacados discípulos, el Dr. Félix Prieto, quien en gran medida despertaría mi vocación por la investigación. Su dedicación, entusiasmo y rigor científico me fueron transmitidos al realizar mi primera rotación de mi residencia en el Servicio de Hematología de la entonces Ciudad Sanitaria La Fe. En el laboratorio de citomorfología y citogenética que lideraba el Dr. Prieto, que a la sazón iniciaba su carrera investigadora en solitario, es decir, formando equipo investigador independiente del Instituto de Investigaciones Citológicas del Dr. Forteza, vi por vez primera el desarrollo de proyectos de investigación que culminaban en presentaciones en congresos, publicaciones e incluso proyectos financiados por agencias nacionales de concurrencia competitiva (FISS, CICYT), siendo privilegiado colaborador de muchos de ellos. Para entender algo mejor el papel pionero que el Dr. Prieto ha representado para la hematología de la Comunidad Valenciana y por extensión de España, resaltar que, a mi conocimiento, fue el primer investigador que publicó un trabajo en *Blood* (Blood 1970 35:23-27) en el que, por vez primera, establecía que el cromosoma Filadelfia afectaba al cromosoma 22. Ni que decir tiene que este modelo de investigación basado en la tenacidad, observación y rigor científico tuvo un gran impacto en varias generaciones de hematólogos y citogenetistas que tuvimos el privilegio del magisterio del Dr. Prieto durante las más de tres décadas en que desarrolló su actividad científica en el Hospital Universitario La Fe.

En aquel contexto de pequeños brotes de investigación que en los primeros años 70 se nucleaban prácticamente alrededor del Instituto de Investigaciones Citológicas y del recién inaugurado Hospital La Fe, otro pionero en el campo de la hematología ponía los cimientos de diversas líneas de investigación en el terreno de la hemostasia y trombosis. El Dr. Justo Aznar lideró hasta muy recientemente un grupo de investigación en hemostasia y trombosis que alcanzó las más altas cotas de prestigio internacional, dejando como legado un grupo consolidado multidisciplinar que aún sigue siendo de referencia en nuestro país.

Tras estos pioneros, que pusieron a la Comunidad Valenciana en el mapa de la investigación en hematología, en las tres últimas décadas la investigación en nuestra especialidad ha crecido exponencialmente. Debemos pues reconocer que la labor de las figuras antes mencionadas ha contribuido, de algún modo con su ejemplo, al enorme desarrollo que actualmente tiene la investigación en la Comunidad Valenciana. Un reciente estudio encargado al Departamento de Historia de

la Ciencia y Documentación de Facultad de Medicina por la Consejería de Sanidad para elaborar un plan estratégico de la investigación biomédica en la Comunidad Valenciana, mostraba que la investigación en hematología ocupaba un lugar de privilegio entre las distintas áreas consideradas en el conjunto de la investigación biomédica de esta Comunidad. Además de los ya mencionados focos de investigación citológica y citogenética, por un lado, y en el área de la hemostasia y trombosis, por otro, diversos campos de la hematología clínica como el trasplante y el tratamiento de las enfermedades hematológicas, así como su compleja caracterización biológica, se han sumado a este florecimiento de la investigación en hematología en la Comunidad Valenciana. También en algunos de estos campos, las cotas de producción científica han consolidado a la Comunidad Valenciana en un lugar de privilegio, no solo en el ámbito nacional, sino en algunos aspectos en el ámbito internacional. Para que ello haya ocurrido ha sido precisa la concurrencia de muy diversos factores, entre los que destacaría la excelente formación de las diversas generaciones de especialistas que se ha producido en las tres últimas décadas, algunos de ellos completando su formación en centros de gran prestigio en el extranjero, el espíritu de colaboración que ha propiciado la investigación cooperativa, tanto en la Comunidad como en toda la red sanitaria de nuestro país, y probablemente a la disponibilidad de una infraestructura sanitaria que ha permitido aflorar el talento de muchos investigadores.

No quisiera en modo alguno transmitir con mis reflexiones anteriores una idea de autocomplacencia y de que nos encontramos en el mejor de los escenarios posible. Son muchos los logros de la investigación en hematología en la Comunidad Valenciana, cierto, pero no debemos conformarnos. Somos capaces de mucho más, sin duda. Ciertamente para ello son precisas medidas de incentivos por los organismos de los que, en alguna medida, depende la investigación, pero no busquemos excusas en la falta de ese apoyo institucional. Incluso en una situación de crisis como la actual, queda margen para el desarrollo de la investigación en hematología. Por un lado, algunas medidas incentivadoras, como un mayor reconocimiento curricular de la actividad investigadora, no cuestan dinero y, por otro lado, el incremento de la formación investigadora y de la cooperación entre los diferentes institutos y otros agentes involucrados es tarea de todos. Estoy convencido de que, además de medios, lo que más precisamos es reforzar una actitud decidida y perseverante para continuar la magnífica tarea de desarrollar la investigación en hematología en la Comunidad Valenciana.

Miguel Angel Sanz Alonso es Jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario i Politècnic La Fe de Valencia.

Medicina transfusional

en la Comunidad Valenciana

La necesidad de un modelo integrador

por Guillermo Cañigral Ferrando y Roberto Roig Oltra



La Medicina Transfusional (MT) ha experimentado, en los últimos años, notables avances basados en el intercambio de información, la unificación de criterios científicos y, especialmente, en la adaptación de sus estructuras y funcionamiento a las demandas y cambios socio-económicos y sanitarios de su área de influencia.

En la hemoterapia clásica los bancos de sangre asumían todas las actividades que iban desde la promoción hasta la administración de los componentes sanguíneos. La creación y puesta en marcha de los Centros de Transfusión en España mediante el Plan Nacional de Hemoterapia (1985) generó un nuevo concepto como lo es el de la MT; concepto, éste, ampliamente difundido en toda Europa Occidental. Habida cuenta de lo anterior las cosas quedaban así (1) los centros de transfusión se hacían cargo, de la primera parte de la cadena transfusional, es decir, desde la promoción a la distribución convirtiéndose, de este modo en los garantes del suministro y (2) los servicios de transfusión de los servicios de Hematología y Hemoterapia de atender adecuadamente y garantizar la administración segura de los componentes sanguíneos y su uso racional.

El Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana posee una importancia estratégica

El replanteamiento de un modelo de MT en la Comunidad Valenciana, se convierte en una decisión estratégica imprescindible para adaptarse a los nuevos tiempos y dar respuesta a la problemática que el futuro de la MT llevará consigo.

Es incuestionable la función estratégica que, desde su creación, ha desempeñado el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana; como, también lo es, la importancia crucial de los servicios de transfusión hospitalarios. Unos y otros, con enorme esfuerzo, han dado cumplida respuesta al espectacular incremento en la demanda asistencial.

Los centros y servicios de transfusión tienen, actualmente, una misión común fundamental como es lograr poner en marcha y desarrollar la denominada Transfusión Responsable; concepto, este último, que engloba:

1. El suministro adecuado y adaptado a las actuales necesidades asistenciales de sangre y componentes sanguíneos.
2. La obtención, procesamiento, fraccionamiento, distribución y administración de productos de alta calidad y seguridad con arreglo a la normativa de la Unión Europea.

3. El uso racional de los componentes sanguíneos.
4. El control de calidad y trazabilidad en todas las etapas del proceso.
5. La sostenibilidad y desarrollo en el entorno sanitario de la MT.

La consecución de estos retos, propios de un sistema hemoterápico moderno, no está exenta de grandes dificultades:

1. Perspectiva negativa de crecimiento de la donación debido al impacto del incremento aproximado de un 26'40% de la población mayor de 65 años referido al año 2020, con una disminución de la donación de un 25%.
2. Previsión para el 2020 de un incremento mayor del 25% en la demanda de transfusión directamente relacionado con el progreso de la medicina y con el aumento de las actividades médicas y especialmente quirúrgicas. (Greinacher, A. et al. Transfusion, Vol., 51, April 2011).
3. El coste del abastecimiento de componentes sanguíneos también va a experimentar un aumento continuo como consecuencia de los nuevos requisitos de seguridad y de las medidas preventivas encaminadas a proteger a los receptores.
4. Existencia de un escenario global convulso en el que se evidencia una profunda crisis económica, social y política junto a profundos cambios socio-culturales.

Antecedentes

Existe una gran heterogeneidad de modelos hemoterápicos en las diferentes CCAA españolas, algunos de ellos implantados sin el consenso de todos los agentes que intervienen en la cadena transfusional, y provocando, en ocasiones, distorsiones funcionales generadoras de desmotivación.

La Comunidad Valenciana fue pionera en la implantación del modelo de Centro de Transfusión. Su ubicación inicial en las tres provincias, perfectamente planificada por su creador el Dr. José A. Montoro, y cercana a estructuras hemoterápicas hospitalarias, facilita la coordinación, optimización y rentabilización de todos los recursos tanto de los centros como de los servicios de transfusión.

Como en todo cambio, los inicios fueron difíciles para todos; todos, perdimos o, mejor cedimos, algo en el camino. Pero los profesionales, todos, hicimos que la progresiva adaptación al nuevo modelo, surgido del consenso del Plan Nacional de Hemoterapia, fuera el denominador común.

Modelo de medicina transfusional integrador

El replanteamiento de un modelo de MT en la Comunidad Valenciana, se convierte en una decisión estratégica imprescindible para adaptarse a los nuevos tiempos y dar respuesta a la problemática que el futuro de la MT llevará consigo. Nos enfrentamos a tres problemas como son. (1) los sobrecostes que se imputan al componente sanguíneo transfundido, (2) las dificultades que se prevén en el abastecimiento y por lo tanto en el suministro y (3) la prevision de incremento continuo de la demanda. Todo ello hará que, todos, servicios y centros de transfusión se impongan la necesidad de un modelo nuevo.

Un modelo transfusional integrador es la propuesta adecuada para nuestra comunidad en la situación actual y de futuro inmediato. La administración sanitaria deberá colaborar con el soporte legal y con su apoyo oficial, mientras que los diferentes gestores de las distintas estructuras hemoterápicas existentes, deberán consensuar acuerdos en relación a:

1. Coordinación de estructuras y funciones.
2. Colaboración en actividades.
3. Compartir recursos y procedimientos.

4. Creación de soportes adecuados y compartidos de tecnología de la información, utilizando programas informáticos comunes.
5. Optimización de todos los recursos tanto humanos como materiales.
6. Respetar la idiosincrasia de las estructuras organizativas existentes.

La implantación de este modelo en nuestra comunidad tendría como repercusiones inmediatas:

1. Existencia de una misión común y objetivos compartidos por todos los agentes implicados en la medicina transfusional.
2. Potenciación del intercambio de información.
3. Programación de políticas de calidad comunes.
4. Optimización y rentabilización de todos los recursos transfusionales (humanos, físicos, técnicos, materiales y económicos) existentes.
5. Potenciación de la implicación general en todas las actividades propias de la MT.
6. Sostenibilidad del modelo de medicina transfusional.

El modelo de MT integrador, no solo permitiría la supervivencia y sostenibilidad de todas las estructuras hemoterápicas de la comunidad Valenciana existentes (centro de transfusión y servicio de transfusión), sino que también facilitaría su objetivo fundamental que es la consecución del suministro suficiente y seguro de sangre y hemoderivados y administración racional y adecuada con los criterios de máxima calidad, eficiencia y rentabilidad.

Por último debemos contar con el concurso, irrenunciable, de los profesionales implicados de todos los estamentos. Nadie como el profesional conoce el sistema y se convierte, como no puede ser de otra manera, en eje primordial de funcionamiento del mismo en el presente y en el futuro.

Guillermo Cañigral Ferrando es Jefe del Servicio de Hematología del Hospital General de Castellón. **Roberto Roig Oltra**, es Jefe del Servicio de Hemodonación del CTCV.

International Standard Serial Number

El ISSN

Sistema de referenciación para publicaciones biomédicas

Tomado del Centro Nacional de ISSN, Biblioteca Nacional de España

El ISSN (*International Standard Serial Number* / Número Internacional Normalizado de Publicaciones Seriadas) es un código numérico reconocido internacionalmente para la identificación de las publicaciones seriadas. El ISSN identifica sin ambigüedades ni errores la publicación seriada a la que va asociado, consta de ocho cifras (la última es un dígito de control) y no incorpora ningún otro significado más que la identificación de la publicación seriada: no contiene prefijos que indiquen el país de publicación ni el editor.

El ISSN está indisolublemente asociado al título de la publicación seriada y un cambio en el título puede implicar un cambio de ISSN. Mientras el título no sufra cambios o variaciones, el ISSN se mantiene y debe imprimirse en cada fascículo, volumen o iteración de la publicación seriada a la que identifica.

Ventajas del ISSN

El ISSN nunca es obligatorio, pero: 1) identifica en todo el mundo, de una forma unívoca y sin ambigüedades, una publicación seriada, y 2) comporta la inclusión de los datos de la publicación en la Base de datos internacional del ISSN.

El ISSN no está relacionado con los derechos de propiedad de las publicaciones ni de los títulos o cabeceras. Nadie es titular de un ISSN ni la base de datos del ISSN actúa como un registro de la propiedad. La única forma de proteger la propiedad de los títulos o cabeceras es registrarlos en la Oficina Española de Patentes y Marcas.

Base de Datos del ISSN

Al asignar un ISSN se crea también un registro con los datos de la publicación seriada en cuestión, que pasa a formar parte de la Base de Datos del ISSN, que mantiene y publica el Centro Internacional del ISSN con sede en París. Esta base de datos crece y se actualiza constantemente (con un

crecimiento anual de entre 40.000 y 60.000 nuevos registros). Su volumen, cobertura (mundial) y fiabilidad (los registros están producidos por los Centros Nacionales del país de origen de las publicaciones) hacen de esta base de datos un recurso informativo esencial sobre las publicaciones seriadas y una fuente bibliográfica fundamental para las Bibliotecas y Centros de Documentación.

Tipos de publicaciones a las que se asigna

A cualquier publicación seriada, que se define como aquella que bajo un título común se publica en partes sucesivas y para la que en principio existe la intención de que continúe indefinidamente. Normalmente va numerada y/o lleva designación cronológica. Son publicaciones seriadas: revistas, periódicos, boletines, publicaciones anuales (informes, anuarios, directorios, etc.), memorias de sociedades, actas de congresos periódicos, transacciones, etc. También pueden considerarse publicaciones seriadas las series monográficas. Las publicaciones editadas en partes pero que tienen una fecha de finalización predeterminada o un número de partes preestablecidas a priori (por ejemplo, las colecciones de fascículos o una revista que, con motivo de algún aniversario, sólo se vaya a editar durante un breve periodo de tiempo) no se consideran publicaciones seriadas y por tanto no son susceptibles de llevar ISSN.

Es importante insistir en que el ISSN no es obligatorio y que su obtención no garantiza la calidad, relevancia u originalidad de la publicación seriada. El ISSN se asigna exclusivamente a publicaciones seriadas de acuerdo con unas directrices internacionales por las que quedan excluidos los siguientes tipos de recursos: blogs, recopilaciones de artículos publicados en distintas fuentes, páginas personales, portales, separatas, ponencias y folletos.

Se recomienda que el ISSN aparezca reflejado en los catálogos de los editores.



La Unidad de Trombosis y Hemostasia

Desarrollo histórico de un modelo de asistencia integral

por José Antonio Aznar Lucea



La constitución en el año 1974 del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital La Fe de Valencia y el posterior desarrollo de la Sección de Hemostasia y Trombosis propició que los pacientes afectos de coagulopatías congénitas residentes en las provincias de Valencia, Castellón y Alicante fuesen incorporándose progresivamente para su control y tratamiento en nuestro hospital, lo cual generó unas necesidades asistenciales nuevas difíciles de abordar desde este servicio.

Ello era debido a que la hemofilia requiere una atención multidisciplinar y por ello se constituyó la Unidad de Coagulopatías Congénitas (UCC), una unidad funcional de carácter interdisciplinar, de referencia para el tratamiento de las coagulopatías congénitas y con ámbito territorial de Comunidad Valenciana. Desde entonces la UCC ha venido trabajando en estrecha colaboración con otros servicios del hospital especialmente con Pediatría, Radiología, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Cirugía Ortopédica y Cirugía Máxilofacial.

La hemofilia requiere una atención multidisciplinar y por ello se constituyó la Unidad de Coagulopatías Congénitas (UCC), una unidad funcional de carácter interdisciplinar, de referencia para el tratamiento de las coagulopatías congénitas y con ámbito territorial de comunidad valenciana.

Este diseño proporcionó ventajas asistenciales para los pacientes afectos de coagulopatías congénitas y una mejor gestión económica ya que, al ser su tratamiento muy costoso, la concentración de recursos mejoró la racionalización del tratamiento y, por otra parte, la concentración de pacientes implicó una mayor facilidad para la realización de trabajos científicos. El inconveniente teórico del alejamiento del domicilio del paciente a la UCC se solventó con el aprendizaje por parte de los enfermos o sus familiares de las técnicas de auto-tratamiento y la aplicación de los tratamientos domiciliarios.

La Unidad se crea en Diciembre de 1987 y comienza a funcionar como unidad funcional interdisciplinar en Febrero de 1988. Inicialmente sus recursos materiales y humano -- un hematólogo, tres enfermeros/as y tres auxiliares de enfermería, una asistente social y un celador -- provinieron del Servicio de Hematología y Hemoterapia por lo que la atención a estos pacientes no sufrió ningún cambio asistencial ya que el personal asignado a la UCC tenía una experiencia que garantizaba la correcta atención a estos enfermos. Esta unidad contó desde su inicio con un área clínica y otra de laboratorio de coagulación. En el año 1989 se incorporó una químico (especialista en bioquímica clínica) para potenciar el área del laboratorio de coagulación e iniciar la implantación del laboratorio de biología molecular para el diagnóstico genético de las hemofilias y de la enfermedad de von Willebrand. Con posterioridad en enero del año 1993 se incorporó a la UCC un medico rehabilitador, facultativo que ya venía colaborando con los

hematólogos en el tratamiento de la hemofilia desde el año el año 1974. Entre los años 2000 y 2005, se incorporaron dos hematólogos más a la UCC. Posteriormente en el año 2009, la dirección del hospital nos encargó la atención de la enfermedad tromboembólica incorporándose para ello a la Unidad 2 facultativos y una auxiliar de clínica. Esta nueva unidad se denominó Unidad de hemostasia y Trombosis (UHT) quedando integrada en el Servicio de Hematología y Hemoterapia. En la actualidad en la UHT trabajan, además del personal sanitario anteriormente referido, ocho contratados por el Instituto de Investigaciones Sanitarias-Fundación Hospital La Fe: tres bioquímicos, un biólogo, una psicóloga, dos fisioterapeutas y una enfermera.

Por otra parte participamos en el programa docente MIR del Hospital La Fe en las especialidades de Hematología-Hemoterapia y de Rehabilitación y también en los cursos de formación pregrado de la Universidad de Valencia en la asignatura de Coagulopatías Congénitas. Además en la UHT también reciben formación docente los médicos residentes de Hematología-Hemoterapia de todos los hospitales de Valencia y Castellón.

La UHT ha publicado 223 trabajos internacionales desde su creación en el año 1987

La UCC ha participado en múltiples congresos nacionales e internacionales así como en numerosos ensayos clínicos internacionales y desde su creación hasta la fecha hemos publicado 223 trabajos internacionales. La UHT ha recibido en los años 2006, 2007, 2009, 2012 el premio de la Sociedad de Española de Trombosis y Hemostasia a la mejor comunicación oral sobre Diátesis Hemorrágicas y en el año 2011 ha participado en el premio especial de la Fundación Española de Trombosis y Hemostasia para proyectos de investigación básica o clínica relacionados con la hemostasia".

Relaciones internacionales

Como evento más importante destaca la organización del Congreso oficial de la World Federation of Haemophilia que se celebró en Madrid en el año 1988 en el que la UCC, a través del Dr. José Antonio Aznar, asumió la presidencia organizativa y científica de dicho evento.

La UHT tiene una gran importancia como centro docente internacional

En cuanto a la docencia internacional, la World Federation of Hemophilia ha reconocido a nuestra Unidad como centro acreditado para impartir docencia sobre hemofilia con ámbito internacional, y ha financiado 52 becas para llevar a cabo estancias de ampliación de estudios para facultativos de Chile, Brasil, Argentina, Méjico, Ecuador, Panamá, Costa Rica, Uruguay, Venezuela, Ecuador, Colombia, Republica Dominicana y El Salvador, tanto de hematólogos como de médicos rehabilitadores y cirujanos ortopédicos.

La Unidad de Coagulopatías Congénitas, en la actualidad UHT, del Hospital Universitario La Fe de Valencia ha participado en dos Programas Internacionales de Hermanamiento patrocinados y financiados por la WFH, de 3 años de duración, uno con el Hospital del Niño de Panamá y otro con la Universidad Católica de Santiago de Chile. La WFH concedió el premio internacional al mejor programa docente del

año 2002 (ex aequo con el programa entre Moscú y Liverpool) al Programa de Hermanamiento entre el Hospital Universitario La Fe y el Hospital del Niño de Panamá.

Pacientes a los que se trata: Tipo de pacientes, número, localización geográfica

La UCC se definió como una Unidad interdisciplinar de referencia para la asistencia de las coagulopatías congénitas y con ámbito territorial de Comunidad valenciana, por lo que en este momento estamos controlando a la gran mayoría de los pacientes afectos de estas patologías de Alicante, Castellón y Valencia.

La UHT tiene censados 373 pacientes hemofílicos, la mayoría, hemofilias A

El censo de pacientes controlados en nuestra comunidad lo componen: 373 pacientes afectos de Hemofilia (337 tipo A y 36 tipo B), 332 de enfermedad de von Willebrand, 440 de otras coagulopatías congénitas. Además de ello en nuestra Unidad controlamos a 541 portado-

ras de hemofilia A y B, habiendo efectuado el diagnóstico genético en 1.592 pacientes pertenecientes a 252 de hemofilia familias de hemofilia A, 44 de hemofilia B y 102 de enfermedad de von Willebrand.

En la actualidad se controlan en la UHT más de 3.000 pacientes ambulatorios con anticoagulación oral así como a la gran mayoría de los pacientes anticoagulados ingresados en el Hospital La Fe. Por otra parte, la UHT participa activamente en la confección de protocolos de tratamiento de la enfermedad tromboembólica en la Comisión de tromboembolismo del Hospital La Fe.

Jose Antonio Aznar Lucea es Jefe de la Sección de Hemostasia y Trombosis del servicio de Hematología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia. Anteriormente, fue Jefe de la Unidad de Coagulopatías Congénitas de la Comunidad Valenciana, y gestor sanitario en diferentes responsabilidades.

Con el auspicio de:



Organizado por:



VII Reunión Anual de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia

Valencia, 21 y 22 de febrero de 2013

Normativa europea en sistemas de calidad asistencial

La hemovigilancia en la Comunidad Valenciana

José A. Montoro, por la Comisión Técnica de Hemovigilancia de la Comunidad Valenciana



■ La Comisión Técnica de Hemovigilancia está integrada por José A. Montoro, Manuel Álvarez, Cristina Arbona, Guillermo Cañigral, Nelly Carpio, Dolores Carreras, José A. Fernández, Roberto Roig y José J. Verdú

■ La Hemovigilancia en la Comunidad Valenciana es un sistema sólido y pionero, pero no despierta interés entre los profesionales de la transfusión.

La hemovigilancia consiste en la detección, recogida y análisis de la información relativa a los efectos adversos e imprevistos de la transfusión de sangre. (Consejo de Europa, Estrasburgo, 2000).

Definición y antecedentes

A lo largo de la década de los 90 del siglo pasado el Eurobarómetro no dejó de manifestar una inquietud creciente sobre cuestiones relacionadas con la seguridad transfusional: transmisión del virus del SIDA, de encefalopatías espongiiformes y del virus del Nilo Occidental, persistencia de hepatitis postransfusionales y aparición de enfermedades emergentes por cambios demográficos. Esta inquietud acabó imponiendo la necesidad de un control de la calidad de todos los elementos de la cadena transfusional: donación, procesamiento, efectos adversos de la transfusión, los denominados "casi errores" y los productos (materiovigilancia) y reactivos (reactovigilancia) utilizados. Este necesario control fue sistematizado por medio de normas y legislación entre las que destacan: Directiva 2002/98/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de Enero de 2003; Directiva 2004/33, de 22 de Marzo y Real Decreto 1088/2005, de 16 de Septiembre.

Establecimiento de Hemovigilancia en España

En 1997 se aprobó el Plan Nacional de Hemoterapia y un año después comenzó la elaboración de un Programa Estatal de Hemovigilancia. También en 1998 se creó el Grupo de Trabajo de Hemovigilancia.

En marzo de 2004 se aprobó el Programa Estatal de Hemovigilancia, cuyos principales objetivos son:

1. Recepción de datos y elaboración del Registro Nacional.
2. Evaluación y análisis de datos.
3. Difusión del programa a toda la red asistencial del Estado.
4. Gestión y estudio de la información generada.

Este Programa Estatal representa el nivel superior de una estructura que descansa sobre un primer nivel constituido por los servicios de transfusión hospitalarios y los centros de transfusión y un segundo nivel que corresponde a los centros autonómicos de hemovigilancia.

Los centros del primer nivel deben comunicar a los centros autonómicos los siguientes acontecimientos:

1. Incidentes relacionados con la donación.
2. Incidentes relacionados con la preparación de componentes sanguíneos.
3. Errores en la administración de componentes.
4. Reacciones hemolíticas.
5. Reacciones alérgicas postransfusionales.
6. Contaminación bacteriana.
7. Edema pulmonar, cardiogénico y no cardiogénico (TRALI).
8. Púrpura postransfusional.
9. Enfermedad del injerto contra el huésped.
10. Infección vírica postransfusional.
11. Reacción febril y/o hipotensiva.
12. Hemosiderosis transfusional.
13. Incidentes sin efecto o "casi incidentes".
14. Aloinmunización transfusional.

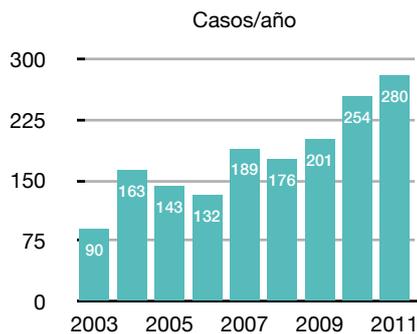
El Sistema de Hemovigilancia de la Comunidad Valenciana

Fue promulgado mediante el Decreto 147/2002, de 10 de Septiembre, del Gobierno Valenciano y es la primera norma legal sobre hemovigilancia promulgada en España.¹ Este decreto establece, en su Artículo 2, la declaración obligatoria de todas las reacciones adversas imputables a la transfusión que puedan tener riesgo vital para los pacientes, crea las figuras del responsable hospitalario y del coordinador autonómico del Sistema de Hemovigilancia e instaura los Comités Hospitalarios de Transfusión y la Comisión Técnica de Hemovigilancia. La comunicación de los efectos adversos debe hacerse al coordinador autonómico del Sistema de Hemovigilancia de la Comunidad

■ Tabla 1. Habitantes, donaciones, hemocomponentes distribuidos e índices de transfusión en la Comunidad Valenciana en el año 2011.

Población (número de habitantes)	5 117 190
Número de donaciones	182 804
Número total de productos distribuidos	285 873
Concentrados de hematíes (CH)	176 623
Plasma fresco inactivado (PFI)	22 070
Pool de 4 capas leucoplaquetares (CLP)	21 579
Concentrados plaquetas de aféresis (PA)	792
Unidades pediátricas de plaquetas (PP)	72
Índice de transfusión PFI / CH	0.12
Índice de transfusión (CLP+PA+PP) / CH	0.49

Figura 1. Incidentes comunicados al Programa de Hemovigilancia de la Comunidad Valenciana desde 2003 hasta 2011.



Valenciana por medio de documentos electrónicos a través de una aplicación informática creada al efecto.

El primer año en el que se registraron datos sobre hemovigilancia fue 2003. Desde entonces, el número de incidentes comunicados ha ido aumentando (figura 1) hasta alcanzar los 280 en 2011, con una tasa de 9.8 incidentes por diez mil productos distribuidos. En la tabla 1 se expone el número de habitantes, donaciones efectuadas, número distribuido de cada tipo de hemocomponente e índices de transfusión por concentrado de hematíes. El número total de componentes distribuidos representa el número de donantes al que han sido expuestos los receptores de sangre en la Comunidad Valenciana, para lo cual se ha multiplicado por 4 la cantidad de "pooles" de plaquetas obtenidos por mezcla de cuatro capas leucoplaquetares.²

Cuando se recibe la comunicación de un incidente relacionado con la transfusión en la Coordinación Autonómica de Hemovigilancia, se procede a la valoración de su posible repercusión inmediata, de forma que si se trata de la transmisión de una infección o de una TRALI se cita a los donantes de los productos implicados en el incidente para realizar las pruebas pertinentes. Al finalizar cada año se procede a la tabulación y revisión global de los datos registrados. En la tabla 2 se comparan los incidentes registrados durante el periodo 2003-2010 y en el año 2011.

En la revisión se presta atención especial a los aspectos cuantificados de los incidentes: la gravedad y la imputabilidad. La gravedad se puntúa de 0 (no signos) hasta 3 (morbilidad a largo plazo) y 4 (muerte del paciente). La imputabilidad varía desde 0 (no relación) hasta 2 (sugestivo) y 3 (seguro). La tabla 3 muestra los 17 incidentes con resultado de muerte del receptor y el incidente con morbilidad a largo plazo cuya relación con la transfusión pudo establecerse como sugestiva o segura.

Discusión

A pesar de la obligatoriedad de declaración dispuesta en el Artículo 2 del Decreto por el que se aprueba su creación, el Sistema de Hemovigilancia de la Comunidad Valenciana intenta estar más próximo al sistema británico (SHOT: Serious Hazards Of Transfusion), de carácter eminentemente voluntario, que al sistema francés, más coercitivo en algunos aspectos.

Sigue habiendo una proporción importante de hospitales de la Comunidad que no comunica incidentes

Aunque desde 2003 el número de incidentes comunicados, tanto en número absoluto como referido a la cantidad de productos distribuidos, ha ido en aumento, sigue habiendo una

te. Teniendo en cuenta que entre 2003 y 2010 el número de donaciones en la Comunidad Valenciana fue aproximadamente 1530000, estos dos casos (1/765000 donaciones) representan algo menos de lo esperado en función del riesgo residual estimado (1/550000, Ver tabla 4). De las 16 notificaciones de infección vírica a las que no pudo encontrarse relación con la transfusión, la mayoría fueron hepatitis C supuestamente transfusionales, detectadas en receptores de productos de donantes que o bien tenían donaciones posteriores normales o que fueron encontrados libres de infección cuando se citaron para repetirles los marcadores.

Tabla 2. Número de incidentes registrados en el Programa de Hemovigilancia de la Comunidad Valenciana.

TIPO DE INCIDENTE	2003-2010	2011
Relacionado con la donación	598	99
Relacionado con la preparación de componentes sanguíneos	52	4
Error en la administración de componentes	144	18
Reacción hemolítica	166	11
Reacción alérgica postransfusional	204	31
Edema pulmonar cardiogénico	1	0
Edema pulmonar no cardiogénico	47	5
Púrpura postransfusional	0	0
Enfermedad del injerto contra el huésped	0	0
Infección vírica postransfusional	17	0
Reacción febril y/o hipotensiva	247	28
Hemosiderosis transfusional	3	0
Contaminación bacteriana	14	0
Incidente sin efecto	337	43
Efecto sin clasificar	115	41

proporción importante de hospitales de la Comunidad que no comunican incidentes y la tasa de los comunicados en 2010 (9 por 10 mil) es inferior a la media de España³ (12.4) y Reino Unido⁴ (9.5). Esta tasa sería superior si se excluyeran del denominador los productos distribuidos a los hospitales que sistemáticamente no comunican incidentes.

De las 17 notificaciones de infección vírica postransfusional, 16 tuvieron imputabilidad 0 (no relación) y 1 imputabilidad 3 (relación demostrada con la transfusión). Esta última correspondió a la transmisión del virus del SIDA a los receptores de las plaquetas y del plasma ("inactivado") de una donación, hecha en periodo ventana serológico y genómico por un individuo que no mencionó en la hoja de reconocimiento sus prácticas de riesgo de las que era conscien-

La hepatitis C postransfusional es rara, y se han detectado contaminaciones bacterianas inesperadas

Actualmente, la hepatitis C postransfusional es rara, estimándose su riesgo en un caso por más de tres millones de donaciones. Esta baja probabilidad hizo pensar en el Centro de Transfusión, cuando se le comunicaron siete casos de hepatitis C detectados en pacientes politransfundidos durante el segundo semestre de 2007 en un hospital de la Comunidad, que no se debían a las transfusiones, las cuales fueron excluidas finalmente como causa de la transmisión, al igual que ha ocurrido con todas las

Tabla 3. Incidentes graves relacionados con la transfusión en la Comunidad Valenciana entre 2003 y 2011.

TIPO DE INCIDENTE	Número	IMPUTABILIDAD	
		Sugestiva	Segura
Edema pulmonar no cardiogénico (TRALI)	8	4	4
Edema pulmonar cardiogénico (TACO)	1	1	0
Contaminación bacteriana (sepsis)	5	1	4
Reacción hemolítica	3	1	2
Infección vírica postransfusional	1	0	1
TOTAL	18	7	11

hepatitis supuestamente postransfusionales comunicadas en los últimos años.

Las 17 muertes atribuibles a la transfusión entre 2003 y 2011 representan, sobre dos millones cuatrocientos mil productos transfundidos, una tasa de 0.071 por diez mil, proporción superior a la de España⁵ en 2006 y 2007, con 12 casos (0.025 por diez mil).

Llaman la atención como causas de muerte el edema pulmonar no cardiogénico y la contaminación bacteriana, con cuatro casos de imputabilidad segura para ambos incidentes. De las cinco sepsis (la imputabilidad de una fue sugestiva) en cuatro se pudo aislar el germen causal: *Serratia marcescens*, *Estafilococo coagulasa* negativo, *Klebsiella oxitoca* y *Escherichia coli*. Es destacable que la contaminación bacteriana, considerada generalmente como un riesgo menor, ha sido causa de cuatro muertes y la infección vírica postransfusional, considerada mucho más temible, ha originado dos casos de morbilidad a largo plazo.

Conclusiones

La Comunidad Valenciana dispone de un sistema sólido de Hemovigilancia, que fue pionero y que asegura el registro de los incidentes asociados a la transfusión, permitiendo cumplir con la legislación autonómica y estatal.

Hay que señalar como aspecto negativo que actualmente la Hemovigilancia no despierta interés entre los profesionales de la transfusión, funcionando prácticamente por inercia. Es por esto que los que nos dedica-

Tabla 4. Datos sobre marcadores de enfermedades infecciosas en la Comunidad Valenciana, 2011.

	VHB	VIH	VHC	Sífilis	Chagas*
Prevalencia [#]	0.043%	0.013%	0.025%	0.021%	0.24%
Seroconversiones ⁺	25	14	5	23	0
Rendimiento pruebas NAT	21 HBO ^{\$}	0	0	No disp.	No disp.
Riesgo residual	1/177305	1/550000	1/3225000	No calc.	No calc.

(*): Sobre 7 496 donaciones. El resto de los marcadores sobre 182 804 donaciones.

(#): Donantes nuevos y habituales.

(+): Solo donantes nuevos.

(\$): HBO: hepatitis B oculta. Las detectadas en donantes habituales se han considerado como seroconversiones VHB.

mos a la transfusión, con la colaboración del sistema de inspección de bancos de sangre y las autoridades sanitarias, debemos contribuir a que haya un sistema de Hemovigilancia activo en cada hospital, hecho que es fundamental para garantizar la calidad de la transfusión.

En los últimos diez años el edema pulmonar no cardiogénico y la contaminación bacteriana se han convertido en las complicaciones graves de la transfusión más frecuentes en nuestro entorno, pasando a ocupar el lugar de las reacciones hemolíticas y de las infecciones víricas postransfusionales.

Referencias

1. Consellería de Sanidad de la Generalitat Valenciana. Decreto 147/2002, de 10 de Septiembre, del Gobierno Valenciano, por el que se aprueba la creación del Sistema de Hemovigilancia de la Comunidad Valenciana. DOGV Núm. 4336, págs. 23257-8. 16.09.2002.

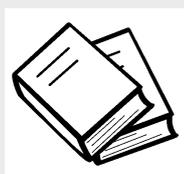
2. Thiele T, Heddle N, Greinacher A. Donor exposures in recipients of pooled platelet concentrates. *N Eng J Med* 2013; 368: 487-9.
3. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe Hemovigilancia 2010. <http://www.msp.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/hemovigilancia/docs/informe2010.pdf> (Consultado el 6 de Febrero de 2013).
4. SHOT Annual Report. <http://www-shotuk.org> (Consultado el 6 de Febrero de 2013).
5. Pérez M. Informe de hemovigilancia año 2007. SETS 2009; 21(1):3-14. (Boletín SETS N° 71).

José Montoro Alberola es Jefe del Servicio de Tipificación del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana, y anteriormente fue Director Médico de dicho centro.

La AVHH en cifras



2006
Fundación de la AVHH



2 guías clínicas elaboradas



170 socios



4 grupos de trabajo



6 reuniones anuales desde el año 2006



4 reuniones auspiciadas por la AVHH en el año 2012

Hemoglobinuria paroxística nocturna

en el contexto de las enfermedades huérfanas

por Isidro Jarque Ramos



Definición y marco legislativo de las enfermedades huérfanas.

En la Unión Europea se consideran enfermedades huérfanas (también conocidas como enfermedades raras o enfermedades minoritarias) las enfermedades con una prevalencia inferior a 1/2.000. Las menos prevalentes pueden afectar a tan sólo unos pocos pacientes en la Unión Europea, mientras que las más prevalentes pueden afectar a unos 245.000. En la actualidad se calcula que el número de enfermedades huérfanas oscila entre 6.000 y 8.000, por lo que aun tratándose de entidades con una prevalencia individual tan baja, colectivamente afectan al 6-8 % de la población de la Unión Europea (1). Cuando la frecuencia es inferior a 1/50.000, como es el caso de la hemoglobinuria paroxística nocturna, se habla de enfermedad ultrahuérfana (2).

Las enfermedades huérfanas tienen una prevalencia inferior a 1/2.000; las ultrahuérfanas, inferior a 1/50.000

■ Las enfermedades huérfanas lo son por presentarse de forma muy infrecuente. La HPN es un claro representante de las mismas, y una entidad sin tratamiento específico ni eficaz hasta el descubrimiento del eculizumab.

El término “enfermedad huérfana” surgió como consecuencia del desastre de la talidomida que hizo que se introdujese en la legislación de Estados Unidos la enmienda Kefauver-Harris, aprobada por el Presidente John F. Kennedy el 10 de octubre de 1962, que constituyó un enorme salto cualitativo en el control de la seguridad de los fármacos autorizados, pero a su vez implicó un gran aumento de los costes para el desarrollo clínico de medicamentos para uso humano. El resultado fue que las compañías farmacéuticas centraron sus esfuerzos en enfermedades cuya prevalencia asegurase el retorno de las inversiones en I+D, quedando las enfermedades de baja prevalencia “huérfanas” de soluciones terapéuticas farmacológicas (3).

Para cubrir este hueco creado por la legislación, tras las protestas de grupos organizados de pacientes durante años, en 1983 se promulgó la *Orphan Drugs Act* (ODA) a instancias del senador Henry Waxman, que aprobó el presidente Ronald Reagan el 4 de enero de 1983. La ODA incluía una serie de facilidades para poder desarrollar medicamentos huérfanos, entre las que cabe citar la exclusividad de mercado durante 7 años, un crédito fiscal equivalente al 50% del coste del desarrollo del fármaco, becas para la investigación, un procedimiento acelerado de revisión de los resultados de los ensayos clínicos y facilidades en el acceso a la FDA para la presentación y dis-

cusión de los programas de desarrollo clínico. La ODA ha sufrido diversas modificaciones hasta llegar a la actual quinta versión de la *Prescription Drug User Fee Act* (4).

Por su parte, la Unión Europea inició el desarrollo legislativo comunitario con el Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos (5), que establece que un medicamento ha de ser declarado «medicamento huérfano» si se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que no afecte a más de 5 por 10.000 personas en el momento de presentar la solicitud. Más recientemente se han publicado el documento *Las enfermedades raras: un reto para Europa*, comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones de 2008 (6), seguido de la RECOMENDACIÓN DEL CONSEJO, de 8 de junio de 2009, relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras (2009/C 151/02) (7).

En la Unión Europea la exclusividad comercial para los medicamentos huérfanos se sitúa en 10 años, y también hay otras medidas de incentivación de la I+D que las compañías pueden solicitar. La Comisión publica periódicamente un inventario detallado de las medidas de estímulo adoptadas por la Unión y los Estados miembros (ver Tabla 1). La Comisión está asistida por el Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano creado por la Directiva 2001/83/CE.

Existen entre 6.000 y 8.000 enfermedades huérfanas, la mayoría de origen genético, heredado o adquirido

Características de las enfermedades huérfanas.

Se calcula que existen de 6.000 a 8.000 enfermedades huérfanas. Alrededor del 80% de las enfermedades huérfanas tienen origen genético, heredado o adquirido. Otros posibles orígenes son infecciones (víricas o bacterianas), alergias y causas ambientales, o bien enfermedades degenerativas o proliferativas. A menudo son crónicas o progresivas y ponen en riesgo la vida de los pacientes: el 30% fallece antes de los 5 años, y la mortalidad total antes de los 30 años de vida se sitúa por encima del 50%. El 75% de ellas afectan a niños. Cursan a menudo con gran nivel de dolor y sufrimiento tanto para el paciente como para sus

familiares, y su calidad de vida se ve profundamente afectada por su falta de autonomía personal (1,2).

Los principales problemas con los que se enfrentan los pacientes y familiares son la falta de información sobre la enfermedad, las lagunas en el conocimiento científico, la ausencia de profesionales especializados, la frecuente dificultad de acceso a un diagnóstico precoz y adecuado, la falta de recursos para la integración social, escolar y laboral, la falta de tratamientos eficaces y, en ocasiones, la inequidad en el acceso al tratamiento (1).

Medicamentos huérfanos.

A pesar de las ayudas que han intentado promover los gobiernos, los avances en el desarrollo de medicamentos huérfanos han sido escasos: hasta la fecha se han realizado unas 1000 solicitudes de designación de medicamento huérfano, de las cuales 800 han alcanzado la designación de medicamento huérfano por parte de las Autoridades. De ellas, sólo 61 fármacos han alcanzado la comercialización en la Unión Europea (8).

Las dificultades para desarrollar fármacos en estas enfermedades son múltiples: gran heterogeneidad y polimorfismo, dificultad en el diagnóstico por deficiencias en el conocimiento científico, falta de registros centralizados y de centros de excelencia donde se puedan recoger sistemáticamente datos sobre cohortes significativas, carencia de dianas terapéuticas, problemas en el diseño y desarrollo de moléculas potencialmente activas, problemas con el perfil de efectos secundarios o interacciones medicamentosas y un largo etcétera.

La hemoglobinuria paroxística nocturna

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) o enfermedad de Marchiafava-Micheli, es una enfermedad genética adquirida causada por una mutación somática en el gen PIG-A del cromosoma X de las células madre pluripotenciales hematopoyéticas que hace que se altere la producción de "anclas" de glicosidilfosfatidilinositol (siglas en inglés: GPI) que sirven para fijar en las superficies celulares proteínas protectoras frente a la acción del complemento (9,10).

Su prevalencia se sitúa en 15,9/10⁶. Afecta por igual a hombres y a mujeres, y aunque puede darse a cualquier edad, hay un elevado pico de incidencia al inicio de la tercera década de la vida (11).

En los hematíes afectados, el déficit de GPI puede ser parcial (clon tipo II) o total (clon tipo III), con lo que se altera el anclaje de las proteínas protectoras CD55 y sobre todo CD59, lo cual los hace sensibles a la acción del complemento, que ataca a los hematíes desprotegidos produciendo, mediante el ensamblaje completo del complejo de ataque a la membrana (C5b-9), hemólisis intravascular por ósmosis a través de los poros que forma el complejo de ataque a la membrana. Las consecuencias de la hemólisis constante que se produce en la HPN son las que determinan, en ausencia de tratamiento específico, su elevada morbimortalidad (12).

La hemólisis libera hemoglobina libre al plasma, que rápidamente se une al óxido nítrico (NO) produciendo su secuestro (13). La reducción de NO puede causar tres tipos de alteraciones: a) distonías de la musculatura lisa, con fenómenos de vasoconstricción (hipertensión pulmonar y sistémica, disfunción eréctil) (14) y fenómenos de contracción esofágica, gástrica e intestinal que cursan con disfagia y dolor abdominal; b) activación y agregación plaquetarias (13-16), que causan hiperreactividad plaquetaria e hipercoagulabilidad, y c) deterioro de la fibrinólisis (13). La clínica es muy polimorfa, basándose en la triada de anemia hemolítica, tendencia a la trombosis y un componente variable de depresión medular.

Históricamente ha sido complejo llegar al diagnóstico. La hemoglobinuria no es un signo frecuente en las etapas iniciales, presentándose solamente el 26% de los pacientes; en otros casos, por ejemplo si se da junto con anemia aplásica, puede incluso no detectarse macroscópicamente (12). El síntoma más frecuente (96%) es la fatigabilidad (17), de una intensidad superior a la atribuible al nivel de hemoglobina, que suele cursar con importante deterioro de la calidad de vida. La disnea es frecuente (66%) y puede deberse a embolias pulmonares subclínicas y a la aparición de hipertensión pulmonar (47% de los casos), que cursa con hipertrofia del ventrículo derecho (17). En el 65% de los pacientes se detecta insuficiencia renal crónica (18), que puede llegar a ser terminal y es la causa del 8-18% de las muertes en la HPN. El 57% de los pacientes pueden presentar dolor abdominal, el 41% disfagia y el 47% de los varones disfunción eréctil como consecuencia directa del secuestro de NO por la hemoglobina libre en plasma (17).

Merecen especial consideración las trombosis, presentes en el 39% de los casos (12). Las complicaciones trombóticas son la principal causa de muerte en la HPN, oscilando del 40% al 67% según las series (19, 20), con localizaciones tanto típicas como atípicas (19, 21), y cabe reseñar que los anticoagulantes no las previenen de forma adecuada (19).

En un estudio sobre los antecedentes de trombosis en los 195 pacientes que participaron en los ensayos clínicos pivotaes con eculizumab (19), antes del tratamiento 63 pacientes presentaron 124 episodios trombóticos; 35 pacientes presentaron un evento y 28 pacientes dos o más. El 85% se produjeron en territorio venoso y el 15% restante en territorio arterial.

El diagnóstico de la HPN se basa en la citometría de flujo

Diagnóstico

En la actualidad el diagnóstico de HPN se realiza por citometría de flujo en muestras de sangre periférica, siendo precisa la demostración de la deficiencia de al menos dos proteínas en al menos dos líneas celulares.

Recientemente la SEHH ha publicado sus *Guías Clínicas de Consenso en HPN* (22), en las que recomiendan analizar las deficiencias de GPI en granulocitos neutrófilos y monocitos en

el primer paso y hematíes en el segundo. Respecto a los marcadores, la SEHH recomienda en el primer paso CD16 y/o CD24 en granulocitos neutrófilos y CD14 en monocitos, o alternativamente FLAER en granulocitos, monocitos y linfocitos y CD16 y/o CD24 en granulocitos neutrófilos, y en el segundo paso CD59 en hematíes.

Las Guías de la SEHH recomiendan descartar la existencia de HPN especialmente en seis grupos de pacientes (22):

1. Anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa.
2. Hemoglobinuria.
3. Trombosis venosa en localizaciones inusuales (síndrome de Budd-Chiari, vena mesentérica, eje portal, venas cerebrales...), con evidencia de hemólisis.
4. Disfagia intermitente o dolor abdominal de etiología no aclarada con evidencia de hemólisis.
5. Aplasia medular (al diagnóstico y anualmente).
6. Síndrome mielodisplásico hipoplásico.
7. Citopenias idiopáticas y mantenidas de significado incierto

Tratamiento

El único tratamiento potencialmente curativo de la HPN es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). Sin embargo, dadas la morbimortalidad del procedimiento y los inconvenientes de la terapia inmunosupresora, la SEHH recomienda reservarlos para las HPN con insuficiencia medular grave asociada que cumplan los criterios para alo-TPH del grupo PETHEMA-GETH para aplasia medular (22).

Históricamente se han empleado corticoides de forma empírica para intentar reducir la hemólisis cuando se produce una exacerbación de la enfermedad; la rapidez en la respuesta sugiere que la inhibición del complemento es la responsable del efecto anti-hemolítico de los corticoides. La falta de ensayos clínicos y los efectos secundarios hacen que su uso sea muy limitado (23). También se han usado andrógenos por su supuesto efecto inhibitor del complemento, pero sus efectos secundarios, especialmente la toxicidad hepática, desaconsejan su utilización. Los suplementos de hierro y el ácido fólico pueden exacerbar la hemólisis (24, 25).

El tratamiento de soporte con concentrados de hematíes para combatir la anemia extrema que presentan algunos pacientes tiene los inconvenientes conocidos de la acumulación de hierro, que en ocasiones precisa la administración de quelantes.

El único tratamiento farmacológico aprobado para el tratamiento de la HPN es el anticuerpo monoclonal humanizado eculizumab, disponible desde 2007, que actúa bloqueando la proteína C5 del complemento, con lo que se impide la activación del complemento terminal y por lo tanto la hemólisis y sus consecuencias (26,27). En los ensayos clínicos ha logrado eliminar en más del 50% de los casos las necesidades transfusionales ya desde la primera infusión, y en el resto de los pacientes las reduce de forma muy significativa (28). Se eliminan asi-

mismo los síntomas relacionados con la depleción de NO, especialmente la fatiga, con lo que mejora significativamente la calidad de vida (28). El tratamiento con eculizumab reduce el riesgo relativo de tromboembolismo en un 85% (en los casos tratados con anticoagulantes en un 94%), y detiene e incluso revierte el deterioro renal y la hipertensión pulmonar (29).

Eculizumab iguala la supervivencia con la población general con un excelente perfil de seguridad

El efecto más importante del tratamiento con eculizumab es la mejora de la supervivencia. Se ha demostrado que en la HPN los pacientes tratados con eculizumab igualan la supervivencia a la de un grupo control de la población con iguales edad y sexo (30).

Conclusiones

Las enfermedades huérfanas constituyen un importante problema sanitario, cuyo abordaje ha sido posible gracias a iniciativas legislativas que facilitan la inversión en I+D. A pesar de ello queda aún mucho por hacer, pues son muy pocos los fármacos disponibles para tratarlas.

Los pacientes con HPN, una enfermedad ultrahuérfana de muy elevada morbimortalidad, se han visto beneficiados por la aparición de eculizumab; su eficacia al igualar la supervivencia a la de la población general y su excelente perfil de seguridad permiten afirmar, tras más de 8 años de experiencia con el fármaco, que eculizumab ha cambiado el curso natural de la enfermedad.

Bibliografía

1. www.eurordis.org.
2. www.aelmhu.net
3. Illingworth, Patricia; Cohen, Jillian. Orphan Drug Policies: Implications for the United States, Canada, and Developing Countries. Health Law Journal 2004 12: 183
4. <http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm144411.htm>
5. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32000R0141:ES:NOT>
6. http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_es.pdf
7. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:ES:PDF>
8. <http://ec.europa.eu/health/documents/commUnity-register/html/alforphreg.htm>
9. Dacie JV. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Proc R Soc Med 1963;56:587-96.
10. Oni SB, Osunkoya BO, Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: evidence for monoclonal origin of abnormal red cells. Blood 1970;36:145-52.
11. Hill A et al. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. Blood. 2006;108(11): 290a. Resumen 985.
12. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 1995 Nov 9;333(19):1253-8.

Tabla 1.

INCENTIVO	CARACTERÍSTICAS
Exclusividad de mercado	No se autorizan productos competitivos similares hasta 10 años después de la autorización de comercialización, y 12 años si se hacen estudios pediátricos.
Ayuda con los protocolos de ensayo clínico	Se da asesoramiento científico a las compañías por parte de la EMA (Agencia Europea del Medicamento) para optimizar el desarrollo clínico de acuerdo con las regulaciones europeas.
Acceso al procedimiento centralizado	Los medicamentos huérfanos tienen acceso directo al Procedimiento Centralizado para solicitar la autorización de comercialización.
Reducciones de tasas	La designación de huérfano está libre de tasas, y las tasas para la autorización de comercialización, inspecciones, variaciones y ayuda con la elaboración de los protocolos son reducidas.
Fondos europeos para investigación	Las compañías farmacéuticas que desarrollen medicamentos huérfanos pueden optar a programas de ayuda de la EU y de los estados miembros y a iniciativas de apoyo a la investigación y desarrollo, incluyendo los Programas Marco.

13. Rother R et al. The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobinuria. A Novel Mechanism of Human Disease. JAMA 2005; 293: 1653-62.
14. Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM Jr, Quinn-Senger K, Kelly R, Richards SJ, Bessler M, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2010 May;149(3):414-25.
15. Weitz IC. Thrombosis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria - insights into the role of complement in thrombosis. Thromb Res. 2010 Apr;125Suppl 2:S106-7.
16. Helley D, Peffault de Latour R, Porcher R, Rodrigues CA, Galy-Fauroux I, Matheron J, Duval A, Schved J-F, Fischer A-M, and Socié G on behalf of the French Society of Hematology. Evaluation of hemostasis and endothelial function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. Haematologica. 2010;95:574-581.
17. Meyers G et al. Current Thinking on Disease, Diagnosis and Treatment. Blood 2007;110(11), abstract 3683.
18. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, Khursigara G, Fu CL, Omine M, Browne P, Rosse W. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol. 2010 Aug;85(8):553-9. Hillmen P et al. Blood 2007;110:4123-8
19. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, Schrezenmeier H, Szer J, Brodsky RA, Hill A, Socié G, Bessler M, Rollins SA, Bell L, Rother RP, Young NS. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2007;Dec 1;110(12):4123-8.
20. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2007. May;137(3):181-92. Lee JW et al. Hematology 2010;95(s2):abstract 505.
21. Lee JW, Jang JH, Lee JH, Yoon SS, Kim JS, Kim YK, Cho DY, Sohn SK, Chung JS. High prevalence and mortality associated with thromboembolism in Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Hematologica 2010;95(s2):abstract 505.
22. http://www.sehh.es/documentos/42/HPN_guia_clinica_v17.pdf
23. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, Hillmen P, Luzzatto L, Young N, Kinoshita T, Rosse W, Socié G; International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2005 Dec 1;106(12):3699-709.
24. Rosse WF. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 1982;60:20-23.
25. Hartmann RC, Jenkins DE Jr, McKee LC, Heyssel RM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical and laboratory studies relating to iron metabolism and therapy with androgen and iron. Medicine (Baltimore). 1966;45:331-363.
26. Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2004; 350: 552-559.
27. Hillmen P, Young NS, Schubert J et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2006; 355:1233-1243.
28. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2008; 111: 1840-1847.
29. Hillmen P, Muus P, Dührsen U et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2007; 110: 4123-4128.
30. Kelly R, Hill A, Arnold LM et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Sustained efficacy and improved survival. Blood 2011; 117: 6786-6792.

Isidro Jarque Ramos es médico del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario i Politècnic La Fe, y una autoridad reconocida en HPN.

Reunión anual

7ª Reunión anual de la AVHH

Comunicaciones y Ponencias



Comunicaciones y ponencias 7ª reunión de la AVHH

Lección conmemorativa "Javier Rafecas"

"Temas candentes"

Programa educacional

Comunicaciones orales y en póster

Comunicaciones

Presentaciones en póster

1. **Citometría de flujo multiparamétrica en el diagnóstico del Síndrome Mielodisplásico. Experiencia en nuestro centro.** Mas Esteve E, Marco Buades J, Mas Esteve M, Viciano Delibano E, Almela Ramba S, Arbeláez AF, García Boyero R, Martínez Pons P, Clavel JM, Donato EM, Beltrán S, Blanquer A, Gozalbo T, Cañigral G. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Castellón.

2. **Cribado de hemoglobinopatías de Valencia y Castellón.** Boluda B, Cañigral C, Salazar CJ, Bonet E*, Martínez-Gomez Y, Molina C, Ruiz S*, Senent M, Barragan E*, Rausell L*, García AM*, Perez Sirvent ML, Sanz MA. Hematología y Hemoterapia. Metabolopatías y Biología molecular*. Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

3. **Deleciones del gen NF1 en pacientes con neoplasias mieloides relacionadas con la terapia.** López-Pavía M, Such E, Cervera J, Ibañez I, Luna I, Gómez-Seguí I, Barragán E*, Martínez J, Martín-Aragón G, Senent L, Pérez Sirvent ML, Bellmunt E*, Amigo R*, Martín I, Martín AB, Oltra S*, Martínez-Cuadrón D, Montesinos P, Sanz GF y Sanz MA. Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ¹Laboratorio de Biología Molecular (Servicio de Análisis Clínicos), Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, ²Biobanco Hospital La Fe, ³Unidad de Genética, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

4. **Diagnóstico por citometría de flujo de Tromboastenia de Glanzmann.** Jiménez M, Beneit P, Tarín F, Lucas J, Giménez A, Fernández ML, Salazar S, Blázquez L, López T, Martirena F, Mora E, Mauricio A, De Paz FJ, Verdú J, Marco P y Verdú JJ. Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Alicante

5. **Diagnóstico y monitorización de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna por citometría de flujo multiparamétrica. Optimización de protocolos basados en CD59, CD55 y FLAER.** Mauricio A¹, Beneit P¹, Mora E¹, García C¹, De Paz FJ¹, Verdú JJ¹, Fernández ML¹, Salazar S¹, Botella C¹, Blázquez L¹, Palmero MF¹, Borrego D², Fernández JA³, Acedo A⁴, Salgado W⁵, Caparrós IS⁶, Moreno MJ⁶, Ballester C⁷, Durán MA⁷, Tarín F¹, Verdú JJ¹. ¹Hospital General de Alicante, ²H. Universitario de Elda, ³H. Universitario de San Juan, ⁴H. de la Vega Baja, ⁵H. Torrecárdenas, ⁶H. de Málaga, ⁷H. Son Espases de Mallorca. (Exposición oral)

6. **Eficacia de la Bendamustina en el tratamiento de los Síndromes linfoproliferativos B refractarios o en recaída. Experiencia de una institución.** García-Sanchis L¹, Teruel A¹, Perez A¹, Goterris R¹, Calabuig M¹, Ferrández A², Terol MJ¹. ¹Departamento de Hematología y Oncología Médica, ²Departamento de Anatomía patológica Instituto de investigación INCLIVA, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia, Valencia.

7. **Encefalitis límbica por virus herpes humano tipo 6 en dos casos de linfoma no Hodgkin T: una rara entidad.** Lluch García R, Valero Núñez M, López A, Luis MM, Monzó E, Mayans J.R. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Arnau de Vilanova de Valencia.

8. **Enfermedades asociadas a IgG4: a propósito de un caso.** Yagüe Tormo N, Benavent-Corai V, Gil Blay R, Piñana Sánchez JL, Ferrandez Izquierdo A, Lis Chulvi MJ, Martínez J, García Díaz M, Ruiz Guinaldo MA. Servicio de Hematología. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Francesc de Borja de Gandía. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

9. **Estudio de mutaciones en el gen STAT3 en pacientes con leucemia de linfocitos grandes granulares.** Salazar CJ, Cañigral C, Boluda B, Such E, Jarque I, Gomis F, Cervera J, Luna I, Ibañez M, Gómez-Seguí I, López-Pavía M, Senent L, Sempere A, Pérez Sirvent ML, Sanz MA. Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

10. **Experiencia con el esquema Bortezomib-Melfalan-Prednisona en pacientes > 65 años con Mieloma Múltiple.** Villegas C, Amorós C, Pérez PL, Linares M, Carbonell F. Servicio de Hematología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

11. **Experiencia en pacientes con síndrome mielodisplásico tratados con azacitidina de un solo centro de 2006 a 2012.** Balaguer A, Iacoboni G, Such E, Senent L, Montesinos P, Romero S, Cervera J, Sanz MA, Sanz GF. Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

12. **Infiltración del sistema nervioso central por Linfoma-B difuso de célula grande refractario.** Luis-Hidalgo M, Valero M, Bautista T, Cárcel P, Lluch R, López A, Monzó E, Mayans J. Servicio de Hematología y Hemoterapia. H. Arnau de Vilanova

13. **Influencia del TARGA en el pronóstico de los linfomas asociados al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): Experiencia de un centro.** García-Sanchis L¹, Teruel A¹, Ferrer A², Galindo MJ², Ferrández A³, Terol MJ¹. ¹Departamento de Hematología y Oncología Médica, ²Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna, ³Departamento de Anatomía Patológica, Instituto de investigación INCLIVA, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia.

14. **Leishmaniasis visceral simulando progresión de enfermedad en pacientes oncohematológicos: Comunicación de 2 casos y revisión de la literatura.** A. García, A. Varzaru, J. Ros, M.J. Cejalvo, M. Panero, M. Pedreño, R. Andreu, A. Tolosa, M.J. Fernández Llavador, M.L. Juan, M. Fernández, P. Ribas, M.J. Sayas, R. Trénor, A. del Arco, S. Ferrer. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

15. **Linfoma del Manto: experiencia de un servicio de Hematología en un periodo de 12 años.** Amorós CC, Villegas C, Pérez PL, Linares M, Carbonell F. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

16. **Leucemia mieloblástica aguda con mutaciones en el gen NPM1, una entidad diferente.** Vera B, Navarro I, Alonso C, Luna I, López M, Such E, Gordón L, Ibañez M, Gómez-Seguí I, Barragán E, Sempere A, Senent ML, Pérez Sirvent ML, Lorenzo I, Cervera J, López F, Martín G, Sanz J, Martínez Cuadrón D, Montesinos P, Martínez J, Sanz G, Sanz MA. Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

17. **Linfoma primario pulmonar (LPP): 8 casos. Experiencia del Hospital Arnau de Vilanova.** Lluch-García R, Valero-Núñez M, Bautista-Claver T, Luis-Hidalgo MM, López-Martínez A, Monzó-Castellano R, Mayans-Ferrer JR. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Arnau de Vilanova de Valencia.

18. **Leucemia linfática crónica con infiltración cutánea. A propósito de tres casos.** Valero Núñez M, Bautista Claver T, Lluch García R, Rodrigo Nicolas B, Luis Hidalgo MM, Benet Campos C, Carrera Merino MD, García Ballesteros C, García Navarro I, López Martínez A, Mena Rodríguez F, Sancho-Tello de Carranza R, Terrádez JJ, Monzó Castellano E, Mayans Ferrer JR. Hospital Arnau de Vilanova de Valencia.

19. **Mutación del gen NOTCH1 en leucemia linfática crónica con trisomía del cromosoma 12.** Cañigral C¹, Salazar CJ¹, Boluda B¹, Such E¹, Jarque I¹, Gomis F¹, Cervera J¹, Luna I¹, Ibañez M¹, Gómez-Seguí I¹, López-Pavía M¹, Senent L¹, Sempere A¹, Arnao M², Vicente A², Pérez-Sirvent ML¹, Sanz MA¹. ¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ²Hospital Universitario de la Ribera, Valencia.

20. **Nuevas estrategias de análisis en citometría de flujo para el diagnóstico de la enfermedad mínima residual en mieloma múltiple.** Mora E¹, Beneit P¹, Tarín F¹, Villarrubia B¹, Mauricio A¹, Fernández ML¹, Salazar S¹, De Paz FJ¹, Verdú J¹, López T¹, Gil C¹, Fernández P¹, Rivas C¹, Sánchez-Majano JL², Sánchez S³, Fernández C⁴, Castaño V⁵, Blanes M⁵, Bernabéu J⁵, Verdú JJ¹. ¹Hospital General de Alicante, ²H. Universitario de San Juan, ³H. de Villajoyosa, ⁴H. de la Vega Baja, ⁵H. Universitario de Elda. (Exposición oral)

21. **Papel de los microRNAs 223 y 132 en la regulación epigenética del gen de tumor de Wilms (WT1) en pacientes con leucemia mieloblástica aguda.** Luna I, Such E, Cervera J, Llop M¹, Ibañez M, Gómez-Seguí I, López-Pavía M, Barragán E¹, Fuster O¹, Dolz S¹, Cañigral C, Salazar C, Boluda B, Martínez-Cuadrón D, Montesinos P, Senent L, Pérez Sirvent ML, Bellmunt E², Amigo R², Silla MA, Martín AB, Martín I, Martín-Aragón G, Martínez J, Sanz MA. Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ¹Unidad de Biología Molecular, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, ²Biobanco Hospital La Fe.

22. **Registro Español de Mielofibrosis: análisis descriptivo.** Jaddi H, Gómez M, Hernández-Boluda JC, en representación del grupo GEMFM. Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

23. **Síndrome de Ballantyne: otra causa de trombocitopenia en la gestación.** Lancharro Anchel A, Jarque Ramos I, Solves Alcaina P, Carpio Martínez N, Cano Ferri I. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

24. **A propósito de un caso: Síndrome de Heyde.** Almela Ramba S, Martínez Pons P, Mas Esteve E, Arbeláez AF, Mas Esteve M, García Boyero R, Marco Buades J, Viciano Delibano E, Clavel JM, Donato EM, Beltrán S, Blanquer A, Gozalbo T, Cañigral G. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario General de Castellón.

25. **Trasplante alogénico en Leucemia Mieloides Aguda refractaria al tratamiento.** Alonso CM, Sanz J, Martín G, López F, Navarro I, Vera B, Montesinos P, Martínez-Cuadrón D, Sanz G, Lorenzo I, Martínez J, Sanz MA. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

26. **Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (ALO-TPH) en Linfoma. Experiencia de un Centro.** Pérez A, Ferrer B, Teruel AI, Remigia MJ, García L, Jaddi H, Gómez M, Montoro J, Amat P, Navarro B, Goterris R, Hernández-Boluda JC, Arbona C, Solano C, Terol MJ. Servicio de Hematología y Oncología Médica, Instituto de Investigación INCLIVA, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia, Valencia.

27. **Tratamiento con Plerixafor en pacientes con bajos recuentos de células CD34+ en el cuarto día de movilización con G-CSF a dosis estándar.** Cano I¹, Moscardó F¹, Arbona C², Botella C³, Goterris R², de la Rubia J¹, Carpio N¹, Lancharro A¹, Solves P¹, Sanz MA¹. ¹Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, ²Hospital Clínico de Valencia, ³Hospital General de Alicante.

28. **Tratamiento de los linfomas con alto índice proliferativo (Burkitt y B inclasificable): experiencia de una institución.** Ferrer-Lores B, Pérez A, Jaddi H, Montoro J, García L, Gómez M, Calabuig M, Teruel AI, Terol MJ, Tormo M. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Fundación INCLIVA. Hospital Clínico Universitario Valencia. Universidad de Valencia.

3 ponencias en los "Temas Candentes" en Hematología

9 ponencias en el Programa Educacional

28 trabajos como comunicaciones en póster

2 seleccionadas para su exposición oral



Programa Científico

Jueves, 21 de febrero de 2013

- 17:00 - 17:15 **Inauguración oficial**
D. Manuel Llombart. Conseller de Sanitat de la Comunitat Valenciana
- 17:15 - 17:30 **Presentación de la reunión**
- 17:30 - 19:45 **Temas candentes en Hematología**
- 17:30 - 18:15
New drugs and schedules for first-line treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma. Dr. Wolfram Brugger - Schwarzwald-Baar Clinic, Villingen-Schwenningen, Alemania
- 18:15 - 19:00
Role of JAK2 inhibitors in the treatment of myelofibrosis. Dr. Tiziano Barbui - Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italia
- 19:00 - 19:45
Thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia and other hematologic disorders. Dr. David Valcárcel - Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
- 19:45 - 20:45 Lección conmemorativa Dr. Javier Rafecas
Avances y tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda. Dr. Miguel Ángel Sanz - Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia
- 17:15 - 20:45 **Sesión de posters**
- 20:45 - 21:45 **Cóctel de bienvenida**

Programa Científico

Viernes, 22 de febrero de 2013

- 09:00 - 09:15 **Presentación de la reunión**
- 09:15 - 14:00 **Programa educacional**
- 09:15 - 09:45
Hemovigilancia en transfusión. Dra. Nelly Carpio - Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia
- 09:45 - 10:15
Manejo de las complicaciones tromboembólicas en el embarazo y puerperio. Dra. Amparo Santamaría - Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
- 10:15 - 10:45
Recurrent SETBP1 mutations in atypical chronic myeloid leukemia and related disorders. Dr. Carlo Gambacorti-Passerini - San Gerardo Hospital, Monza, Italia
- 10:45 - 11:15
Recaída biológica y enfermedad mínima residual en mieloma múltiple. Dr. Javier de la Rubia - Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia
- 11:15 - 11:45 **Pausa café – Discusión de posters**
- 11:45 - 12:15
Abordaje diagnóstico y tratamiento actual del linfoma del manto. Dra. M^a José Terol - Hospital Clínic Universitari, Valencia
- 12:15 - 12:45
Should be the time for molecular response used to guide therapy in chronic myeloid leukemia?. Dr. Carlo Gambacorti-Passerini - San Gerardo Hospital, Monza, Italia
- 12:45 - 13:00
Resultados de la encuesta nacional DELPHI sobre infección en el paciente neutropénico portador de catéter venoso central. Dr. Carlos Solano - Hospital Clínic Universitari, Valencia
- 13:00 - 13:30
Nuevas recomendaciones de manejo del paciente neutropénico febril. Dr. Miguel Salavert - Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia
- 13:30 - 14:00
Indicaciones actuales de los nuevos anticoagulantes orales. Dr. Vicente Vicente - Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia
- 14:00 - 14:30 **Comunicaciones orales**
- 14:30 - 16:00 **Almuerzo de trabajo**
- 16:00 - 17:30 **Asamblea general de la AVHH**
- 17:30 - 19:30 **Reuniones de los grupos de trabajo de la AVHH y nuevos proyectos**
- 19:30 **Despedida**

CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIPARAMÉTRICA EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.



E. Mas Esteve, J. Marco Buades, M. Mas Esteve, E. Viciano Delibano, S. Almela Rambla, AF. Arbeláez, R. García Boyero, P. Martínez Pons, JM. Clavel, EM. Donato, S. Beltrán, A. Blanquer, T. Gozalbo, G. Cañigral. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Castellón.

Introducción

La morfología es necesaria en el diagnóstico de síndrome mielodisplásico (SMD), aunque puede haber casos con dudas en el diagnóstico. La citogenética es considerada el parámetro más importante debido a las implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. La citometría de flujo (CMF) puede identificar aberrancias específicas en las diferentes poblaciones de la médula ósea (MO) y apoyar al diagnóstico de SMD incluso la localización de una población patológica que no se observa con el estudio morfológico.

Objetivo

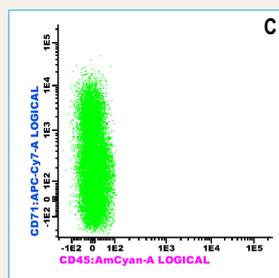
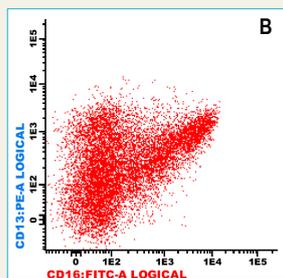
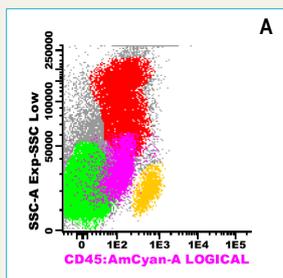
Correlación del estudio morfológico, citogenético y inmunofenotípico (IF) en muestras de MO en el estudio del SMD.

Material y métodos

Se estudia un total de 13 muestras de MO de pacientes con sospecha o diagnóstico de SMD. Se realiza una extensión con la tinción de May-Grünwald Giemsa y citoquímica para diagnóstico morfológico siguiendo los criterios de la clasificación de la WHO 2008. Se procesa la MO para citogenética y FISH. Se realiza estudio de CMF con el citómetro FACSCANTO II mediante 8 fluorescencias (V-450, V-500, FITC, PE, PerCp Cy 5.5, APC, APC H7), monoclonales (HLA-DR, CD45, CD34, CD117, CD16, CD35, CD36, nuTDT, CD15, CD41, CD13, CD64, CD105, CD56, HG2, CD203c, CD25, CD11b, CD33, CD7, CD22, CD123, CD10, CD14, CD71, CD19, CD38, CD4, CD9) y análisis con el programa Infinicyt 1.6 (Cytognos). Se realiza el análisis mediante las directrices propuestas por European LeukemiaNet Working Group: 1. Localización de las diferentes poblaciones con SSC/CD45. 2. Población inmadura y expresión de CD45, CD117, CD34, HLA-DR, CD13, CD33, asincronismo CD11b y CD15 y expresión aberrante de CD7, CD19 y CD56. 3. Maduración en serie mieloide observando la relación CD13/CD16, CD13/CD11b, CD10/CD15 y la maduración monocitaria observando la relación HLA-DR/CD11b, CD36/CD14 y expresión de CD13, CD33 y CD56. 4. Progenitores B mediante CD45/CD34/SSC en combinación con CD19 y CD10. 5. Compartimento eritroide mediante la relación CD71/CD105, expresión de CD71 y CD36 junto con el porcentaje de precursores eritroides CD117.

Resultados

De las 13 muestras de MO analizadas por morfología y citogenética/FISH, 10 fueron diagnósticas de SMD y 3 de ellas citopenias idiopáticas de significado incierto (ICUS). De las diagnosticadas de SMD hubo 3 anemias refractarias con sideroblastos anillados (ARSA), 2 citopenias refractarias con displasia unilínea (CRDU), 3 citopenias refractarias con displasia multilinea (CRDM), 1 anemia refractaria con exceso de blastos I (AREB-I) y 1 síndrome mielodisplásico 5q-. En los casos de ARSA y CRDU observamos normalidad en el IF de todas las poblaciones salvo en 1 caso de ARSA y los 2 de CRDU donde encontramos alteración de la serie eritroide con un aumento de precursores eritroides CD117. En los 3 casos de CRDM y caso de AREB-I observamos alteraciones en todas la series analizadas: Precursores mieloides con expresión aberrantes de CD56 y asincronismo madurativo con CD11b positivo, serie mieloide con disminución de SSC e infraexpresión de CD13/CD16/CD11b, serie monocitaria aumentada con infraexpresión de CD14 y marcador aberrante de CD56, serie eritroide con cierta población CD71 negativa. En el caso de SMD 5q- observamos una población mieloide con SSC disminuido y infraexpresión CD13/CD16 y serie eritroide con CD71 infraexpresado. Por último, de los 3 casos de ICUS en uno de ellos objetivamos una población CD34 con expresión CD11b y CD15, un aumento de progenitores B y una infraexpresión de CD71 en la serie eritroide.



Inmunofenotipo de médula ósea en paciente con AREB-I.

- Poblaciones: rojo, población mieloide/monocitoide; verde, población eritroide; amarillo, población linfoide; lila, blastos (aumentados en número: 6%).
- Maduración mieloide: Hipogranulación con infraexpresión de CD13/CD16.
- Población eritroide: Aumentada en número de 42% con presencia de infraexpresión de CD71.

Conclusión

La CMF es una herramienta útil en el diagnóstico de SMD. Existe una correlación a nivel morfológico e IF. Pueden existir aberrancias IF en casos donde la morfología no cumple criterios diagnósticos de SMD, ayudándonos a predecir una posible evolución a SMD y a realizar un correcto seguimiento clínico. Es necesario una estandarización de los estudios y aumento de la experiencia para una buena interpretación.

Referencias

- Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. TM Westers et al. Leukemia 2012 1-12.
- Implementation of flow cytometry in the diagnostic work-up of myelodysplastic syndromes in a multicenter approach: report from the Dutch Working Party on Flow Cytometry in MDS. TM Westers et al. Leukemia Research 36, 2012 422-430.
- Immunophenotyping of acute leukemias and myelodysplastic syndromes. A. Orfao et al. Cytometry Part A 58:62-71, 2004.
- WHO Classification of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008.

2

Cribado de hemoglobinopatías de Valencia y Castellón

Boluda B, Cañigral C, Salazar CJ, Bonet E*, Martínez-Gomez Y, Molina C, Ruiz S*, Senent M, Barragan E*, Rausell L*, García AM*, Perez Sirvent ML, Sanz MA. Hematología y Hemoterapia. Metabolopatías y Biología molecular*. Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia

INTRODUCCIÓN

El programa de cribado neonatal de la Comunidad Valenciana ha incluido recientemente el estudio de la anemia falciforme, ya que se ha observado un incremento significativo de ésta en pacientes pediátricos. La detección precoz de homocigotos (FS) permite incluir a los recién nacidos afectados en programas de seguimiento específicos, en donde la profilaxis antibiótica, vacunas específicas, información a los familiares y consejo genético están asegurados, lo cual reduce la morbimortalidad de éstos.

El objetivo del estudio ha sido valorar los resultados obtenidos en el cribado neonatal de la anemia falciforme, así como de otras hemoglobinopatías encontradas durante el primer año desde el inicio de este programa en las provincias de Valencia y Castellón.

MATERIAL Y MÉTODOS

- El cribado se ha realizado con muestras de sangre total impregnada en papel de filtro (Whatman 903) obtenidas a las 48 horas de vida.
- El análisis se realiza por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de intercambio catiónico en el autoanalizador Variant nbs de Bio-Rad. Los resultados patológicos se confirman por electroforesis capilar en el analizador Capillarys de Sebia.
- En los casos en que se ha detectado algún patrón de electroforesis patológico, se ha contactado con los padres para realizar análisis de confirmación realizando electroforesis de hemoglobina mediante HPLC (Bio-Rad D-10) y posteriormente remitir muestra al laboratorio de biología molecular para confirmación genética de la hemoglobinopatía por secuenciación (figura 1).

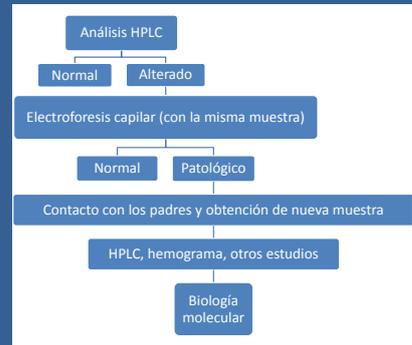


Figura 1: Algoritmo

RESULTADOS

Desde el 17 de febrero hasta el 31 de diciembre de 2012 se ha realizado el cribado a 26.903 neonatos. La incidencia de variantes de hemoglobinopatías ha sido de 3.31 por cada 1.000 recién nacidos vivos: se ha detectado una variante de hemoglobina en 89 casos, y de variantes de hemoglobina S de 2.49 por cada 1.000 nacidos vivos. Ha sido posible localizar y realizar la confirmación a 49 neonatos. En estos se ha confirmado la presencia de la hemoglobinopatía sospechada en el 100% de los casos.

La tabla 1 muestra la distribución de las variantes de hemoglobina halladas, tanto en el cribado inicial como en el análisis de confirmación, siendo la hemoglobina S en heterocigosis la más frecuente. Asimismo, el cribado ha detectado un caso de hemoglobina S en homocigosis (figura 2), en el que no se ha podido contactar con los padres hasta el momento.

Los casos detectados pertenecen a 23 nacionalidades distintas, siendo la nigeriana la más frecuente. La figura 3 representa la distribución de nacionalidades en los portadores de hemoglobina S.

Los valores medios de hemoglobina y del volumen corpuscular medio hallados al realizar la confirmación han sido 10,77g/dL y 89,3 fL.

Variantes de hemoglobina	Casos en cribado	Casos confirmados
FAS	62	33
FAC	17	11
FAE	2	2
Hemoglobina O arábica	1	1
FAD	2	1
FAS con talasemia	4	1
FS	1	0

Tabla 1: Variantes de hemoglobina

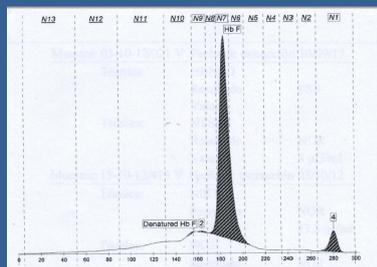


Figura 2: Cromatograma de hemoglobina S en homocigosis por el método Capillarys de Sebia

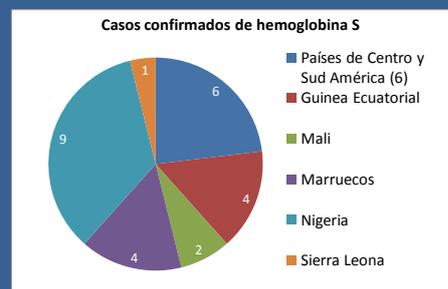


Figura 3: Distribución según nacionalidades

CONCLUSIÓN

La incidencia de variantes de hemoglobina S y C es inferior a la descrita en otras comunidades autónomas (incidencia media de presencia de FS, FC o FSC 1:5589 recién nacidos analizados) según datos de la Asociación Española de Cribado Neonatal. Esto podría explicarse por una menor proporción de población extranjera en estas provincias, lo que habría que tener en cuenta para valorar si no sería más efectivo un programa de cribado selectivo.

DELECCIONES DEL GEN *NF1* EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOIDES RELACIONADAS CON LA TERAPIA



López-Pavía M, Such E, Cervera J, Ibáñez I, Luna I, Gómez-Seguí I, Barragán E¹, Martínez J, Martín-Aragón G, Senent L, Pérez Sirvent ML, Bellmunt E², Amigo R², Martín I, Martín AB, Oltra S³, Martínez-Cuadrón D, Montesinos P, Sanz GF y Sanz MA.
Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. 1 – Laboratorio de Biología Molecular (Servicio de Análisis Clínico), Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, 2 – Biobanco Hospital La Fe. 3- Unidad de Genética, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

INTRODUCCIÓN

Las Neoplasias Mieloides Relacionadas con la Terapia (NMRT), son una entidad independiente dentro de la clasificación de las neoplasias hematológicas y suponen una de las complicaciones más frecuentes de los supervivientes a largo plazo de otras formas de cáncer. Son frecuentes las alteraciones citogenéticas, especialmente las que afectan a los cromosomas 5 y 7, pero a diferencia de otras patologías mieloides su caracterización molecular es incompleta. El gen *NF1* es un gen supresor de tumores, localizado en 17q11.2 y constituido por 60 exones. Este gen, responsable del desarrollo de la Neurofibromatosis tipo 1, se ha relacionado con diversas neoplasias mieloides, dado su papel como regulador negativo de la vía RAS. Se han detectado deleciones hasta en un 5% de los pacientes con diversas neoplasias mieloides (7% en LMA, 4% LMMC, 1% SMD y 16% en t-LMA).

OBJETIVOS

Determinar la frecuencia de ganancias y pérdidas en el gen *NF1* en pacientes con el diagnóstico de NMRT.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 27 pacientes con diagnóstico de NMRT (19 t-LMA, 2 t-LPA y 6 t-SMD). El estudio se realizó en muestras de DNA de pacientes, extraído de médula ósea en el momento del diagnóstico y almacenadas en el Biobanco La Fe. Se empleó la técnica de MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification), basada en una PCR múltiple que permite la cuantificación comparativa simultánea de múltiples loci. El kit comercial utilizado fue el SALSA P81/P82 (MRC- Holland, Amsterdam, The Netherlands). Los productos de PCR se separaron por electroforesis capilar en el secuenciador ABIPRISM 3130XL DNA Analyzer (Applied Biosystems). Los datos se analizaron con el programa GeneMapper v3.2 (Applied Biosystems) y el número de copias relativo se obtuvo normalizando las áreas de los picos con respecto a los controles. Los valores < 0.7 se interpretaron como pérdida y > 1.3 como ganancia.

RESULTADOS

Las principales características de los pacientes se encuentran detalladas en la Tabla 1. Tras el estudio de ganancias y pérdidas del gen *NF1* mediante MLPA, se detectó la presencia de una deleción heterocigota completa del gen en 1 de los 27 casos estudiados (4%) (Figura 1). Se trataba de una paciente con una t-LMA secundaria a una neoplasia mamaria y con un cariotipo complejo al diagnóstico. Teniendo en cuenta sólo el grupo de t-LMA, la incidencia de pérdidas de *NF1* es de 1/19 (5%). No se observaron pérdidas parciales del gen en el resto de los casos. Se detectó una ganancia parcial en el exon 1 de *NF1* en 1/27 (4%) de los pacientes analizados, tratándose también de una paciente con antecedentes de neoplasia mamaria y un cariotipo complejo.

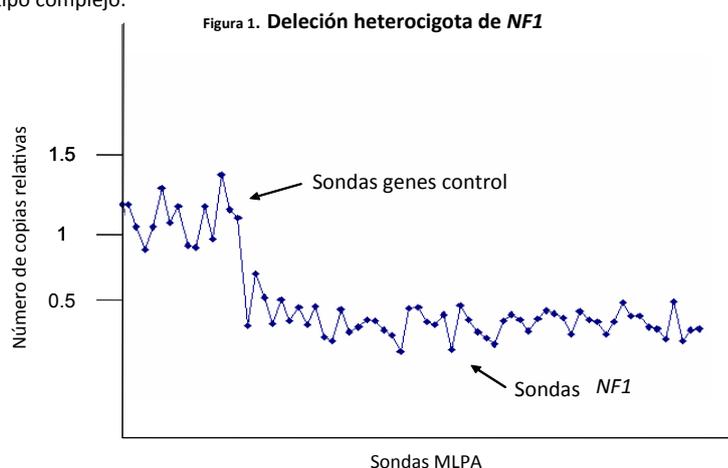


Tabla 1. Características de los pacientes

Características	Pacientes NMRT N (%)
Total	27
Edad, años (rango)	62 (3-79)
Sexo	
Hombre	9 (33)
Mujer	18 (67)
Enfermedad previa	
Neoplasia de mama	8 (30)
Síndromes Linfoproliferativos	4 (15)
Mieloma Múltiple	2 (7)
Leucemias Agudas	3 (11)
Otras neoplasias	5 (18.5)
Enfermedades autoinmunes	5 (18.5)
Tiempo de latencia, meses (rango)	72 (13-283)
Tratamiento previo administrado	
Quimioterapia	14 (52)
Radioterapia	3 (11)
Ambas	7 (26)
Inmunosupresión	3 (11)
Cariotipo	26
Alteración cromosoma 5/7	9(35)
Otras alteraciones	10(38)
Cariotipo normal	7(27)

CONCLUSIONES

El gen *NF1* se encuentra delecionado en un 4% de los pacientes con NMRT (5% en t-LMA); el bajo número de pacientes estudiados podría explicar la diferencia entre las series. Se requieren estudios con mayor tamaño muestral para poder determinar el impacto pronóstico de esta alteración en este subgrupo de pacientes.

Estudio financiado por ISCIII/CM11/0354 MCI/BES08-008053; GxG 38/09; ISCIII CM09/00038, CM10/00321, PS09/01828, R06/0020/0031, RD09/0076/00021 y GV PROMETEO 2011/025.

DIAGNÓSTICO POR CITOMETRÍA DE FLUJO DE TROMBOASTENIA DE GLANZMANN

Jiménez M., Beneit P., Tarín F., Lucas J., Giménez A., Fernández ML., Salazar S., Blazquez L., López T., Martirena F., Mora E., Mauricio A., De Paz F.J., Verdú J., Marco P. y Verdú JJ.
 Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Alicante

INTRODUCCIÓN:

La trombostenia de Glanzmann es una enfermedad autosómica recesiva, debida a un defecto plaquetario congénito infrecuente, con una incidencia de 1 por millón de habitantes. Afecta a ambos sexos, siendo más frecuente en consanguíneos.

Es producida por la ausencia, reducción o disfunción del complejo receptor específico de membrana: glicoproteína IIb/IIIa (receptor del fibrinógeno), responsable de la adhesión plaquetaria. Cuando las plaquetas son activadas, el complejo GP IIb-IIIa experimenta cambios conformacionales para unirse al fibrinógeno¹.

Su defecto impide la formación de un tapón hemostático eficaz, y causa sangrados clínicos que pueden llegar a ser graves.

El diagnóstico se realiza mediante estudio morfológico, de función y agregación plaquetaria, y por citometría de flujo, que nos permite la determinación de antígenos de superficie, con una gran sensibilidad y especificidad. El Gold-standard es el análisis de ADN⁵.

CASO CLÍNICO:

Mujer de 32 años de origen marroquí, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés.

Consulta por presentar desde la infancia sangrados mucocutáneos espontáneos (gingivorragias, epistaxis, hematomas), y metrorragias abundantes.

El recuento plaquetario y el estudio morfológico estaba dentro de la normalidad.

Se realizó estudio de función y agregación plaquetaria: La agregación a la ristocetina fue normal, mientras que para el resto de agentes fue deficitario.

Además, se realizó estudio de receptores plaquetarios por citometría.

MATERIAL:

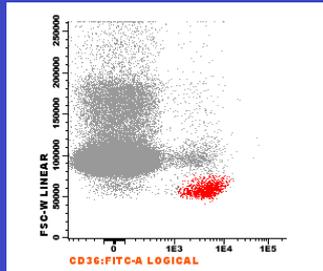
- 1.- Se obtiene una muestra de sangre total en EDTA
- 2.- Se analiza en citómetro de flujo multiparamétrico FACS Canto® II.
- 3.- Interpretación con sistema de análisis Infinicyt 1.6®.

MÉTODOS:

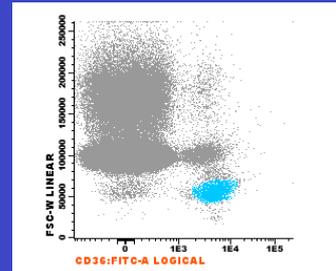
Las plaquetas expresan de forma intensa el anticuerpo monoclonal CD36, mediante el cual realizaremos la selección de las mismas.

La citometría de flujo mide la expresión del complejo GPIIb/IIIa en la superficie de las plaquetas. Los anticuerpos monoclonales CD41 y CD61 se unen a los receptores GPIIb y GPIIIa, respectivamente.

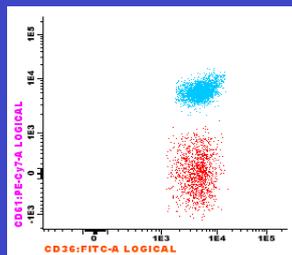
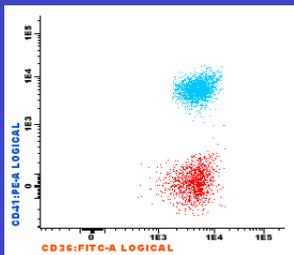
	FITC	PE	PE CY7	HORIZON V500
1	CD36	CD41	CD61	CD45
2	CD42b	CD42a	CD61	CD45



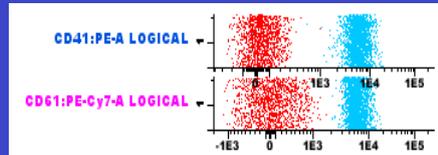
Seleccionamos la población correspondiente a las plaquetas, mediante tamaño y el patrón de expresión CD36, no considerando los posibles dobletes.



Se realiza estudio en paralelo entre la paciente (rojo) y un control sano (azul)



Presentamos el estudio conjunto de ambas poblaciones. En el histograma podemos observar la pérdida de expresión de CD41 y CD61 en la población plaquetaria de la paciente. Se observa claramente la diferente expresión entre la paciente y el control.



RESULTADOS:

La paciente presenta un déficit absoluto de expresión de CD41 y CD61, compatible con trombostenia de Glanzmann tipo I.

CONCLUSIÓN:

La citometría de flujo permite el análisis de múltiples antígenos. Se trata de una técnica rápida y sensible para la detección de antígenos plaquetarios, y es de utilidad para la correcta caracterización de trombopatías por déficit de glucoproteínas de superficie.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Sans – Sabrafen J. *Hematología Clínica*. 3ª Edición. *Púrpuras angiopáticas, trombopénicas y trombopáticas*. Castillo R., Casals F. J. 34, 515 – 532, 1994.
2. Bellucci S, Caen JP. *Molecular basis of Glanzmann's thrombasthenia and current strategies in treatment*. *Blood Rev*. 2002;16:193-202.
3. Lupien G, et al.. *Canadian Hemophilia Society. Glanzmann Thrombasthenia*. In: *An Inherited Bleeding Disorder*. Montreal: The Society; 2001.
4. Sanz MA., et al. *Manual práctico de hematología clínica 2012*. 4ª edición. 423-429.
5. Meganathan K. et al. *Carrier detection in Glanzmann Thrombasthenia: Comparison of Flow cytometry and Western Blot with respect to DNA mutation*. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 93-98

Diagnóstico y monitorización de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna por citometría de flujo multiparamétrica. Optimización de protocolos basados en CD59, CD55 y FLAER

A. Mauricio¹, P. Beneit¹, E. Mora¹, C. García¹, FJ. De Paz¹, JJ. Verdú¹, ML. Fernández¹, S. Salazar¹, C. Botella¹, L. Blázquez¹, MF. Palmero¹, D. Borrego², JA. Fernández³, A. Acedo⁴, W. Salgado⁵, IS. Caparrós⁶, MJ. Moreno⁶, C. Ballester⁷, MA. Durán⁷, F. Tarín¹ y JJ. Verdú¹.

1. Hospital General de Alicante, 2. H. Universitario de Elda, 3. H. Universitario de San Juan, 4. H. de la Vega Baja, 5. H. Torrecárdenas, 6. H. de Málaga, 7. H. Son Espases de Mallorca

Introducción

La Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es en una patología clonal de la célula madre debida a una mutación somática en el gen PIG-A (Phosphatidil inositol Glicano class A, cr. Xp22.1).¹

Objetivos

1. Realizar un cribado de nuestra población de referencia siguiendo las recomendaciones de Parker et al.²
2. Investigar los anticuerpos utilizados para estudios de alta sensibilidad
3. Cuantificar el tamaño de la clona HPN y ofrecer datos predictivos de la evolución y complicaciones.
4. Monitorizar la clona y realizar el seguimiento de los pacientes.

Material y métodos:

1. Revisión de resultados y datos clínicos de 457 estudios (enero 2009-diciembre 2012) en el área de referencia que incluye diferentes Hospitales de Alicante, Andalucía y Baleares).
2. Estudio de la capacidad de discriminación de los diferentes anticuerpos utilizados³ (FLAER Alexa488, CD24 APC H7, CD55/DAF APC, CD59/MIRL FITC y CD16 V450).
3. Estudio de sensibilidad y especificidad de nuestros paneles mediante técnicas de dilución en sangres periféricas y médulas óseas de controles sanos.
4. Para el estudio de alta sensibilidad se valoran 100 eventos patológicos sobre una adquisición de 100.000 eventos (sensibilidad 1/1000).

Resultados

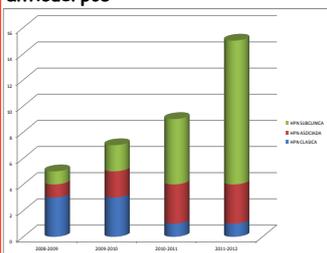
1. Se detectan un 7.7% de casos positivos (3.5% clínicamente sintomáticos)

	N	CLA	ASO	SUB	TOT	%
Hemólisis CD-Hemoglobinuria TVP	3	3	0	0	3	100
AA con/sin hemólisis	39	0	8	13	21	54.0
SMD con/sin hemólisis	47	0	0	5	5	10.6
Hemólisis CD- con Hemoglobinuria	42	4	0	0	4	9.5
Hemólisis CD- sin Hemoglobinuria	81	1	0	0	1	1.2
Citopenias aisladas	126	0	0	1	1	0.8
TVP inusual aislada	89	0	0	0	0	0
Otras /no datos	30	0	0	0	0	0
TAMAÑO CLONA GRANULOCITOS		67.9% (35%-96%)	20.3% (14%-30%)	1.3% (0.5%-4.8%)		
TAMAÑO CLONA HEMATIES		II: 5-35% III: 7-45%	II: 10-12% III: 1-5%	0-2%		

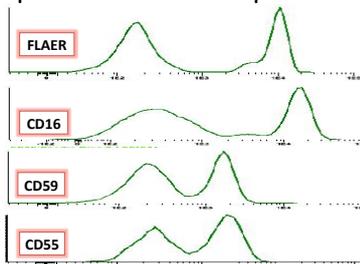
N: Nº casos CLA: HPN clásica ASO: HPN asociada AA/SMD SUB: HPN subclínica.

*Sdr. Budd-Chiari en los 3 casos

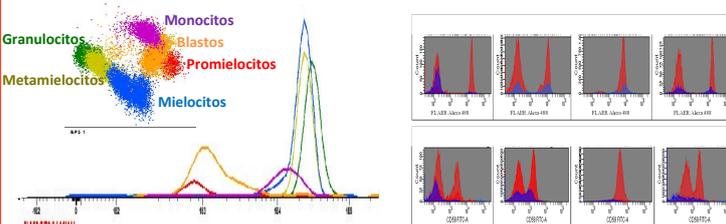
2. La frecuencia de detección ha aumentado considerablemente desde el empleo de FLAER, que ofrece mayor poder de discriminación que el resto de anticuerpos



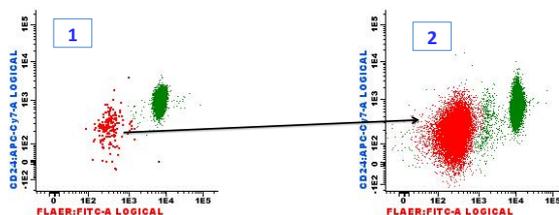
% clonas detectadas desde 2009-2012 Discriminación de la clona con diferentes AcMo



3. El FLAER se expresa con intensidad similar en mielocitos, metamielocitos granulocitos y monocitos y discrimina mejor que CD55 y CD59



FLAER en distintos estadios de la mielopoyesis Capacidad discriminativa de FLAER vs CD59



Emergencia de clona mínimamente detectable (1) que alcanza un 68% tras la recuperación hematológica en paciente con aplasia medular (2).

Conclusiones

Aproximadamente un 7-8% de los pacientes que presentan al menos un criterio de sospecha tienen una clona HPN detectable.

La eficacia del estudio es muy diferente según los criterios clínicos considerados, siendo discutible el cribaje sistemático en pacientes con citopenias aisladas o trombosis, sin datos de hemólisis o hemoglobinuria.

El FLAER incrementa la sensibilidad de la técnica y evita errores derivados del estudio de serie granulocítica inmadura.

El FLAER permite el análisis conjunto de toda la población granulomonocítica en casos AA o SMD con escasa celularidad.

El empleo de CD55 y CD59 permite identificar mejor clonas de expresión intermedia y probablemente matizar el poder hemolítico y el riesgo trombótico en cada caso individual.

Es imprescindible el seguimiento de pequeñas clonas en pacientes con HPN/AA, especialmente en la fase de regeneración (posible recuperación a expensas de la clona HPN).

Bibliografía

1. Schwartz RS. Autoimmune and intravascular hemolytic anemias. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 164
2. Parker CJ. et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, 2005; 106: 3699-3709
3. Borowitz M. et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. Clinical cytometry, 78B: 211-230.

EFICACIA DE LA BENDAMUSTINA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SINDROMES LINFOPROLIFERATIVOS B REFRACTARIOS O EN RECAIDA

EXPERIENCIA DE UNA INSTITUCIÓN



¹García-Sanchis L, ¹Teruel A, ¹Perez A, ¹Goterris R, ¹Calabuig M, ²Ferrández A, ¹Terol MJ.
 (1) Departamento de Hematología y Oncología Médica, (2) Departamento de Anatomía patológica
 Instituto de investigación INCLIVA, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia, Valencia



INTRODUCCIÓN

La bendamustina es un citostático que comparte algunas similitudes en su composición con los agentes alquilantes y con los análogos de las purinas (Leoni LM, *Sem Hematol* 2011; 48: suppl 1: S4-S11). Es eficaz en el tratamiento de los pacientes con linfoma folicular refractarios o en recaída a rituximab y en otras neoplasias linfoides de bajo grado.

OBJETIVOS

Analizar la eficacia en termino de respuestas y la tolerancia de bendamustina como agente único o en combinación con rituximab en una serie de 57 pacientes afectos de diversos síndromes linfoproliferativos.

Pacientes y métodos

VARIABLE	N (%)
Número de pacientes	57 (100)
Linfomas	38 (66)
LLC	19(33)
Edad (mediana, extremos)	58 años (88 a 32)
Sexo masculino	36 (63)
Histología	
Linfoma folicular	26 (46)
Linfoma del manto	12 (21)
LLC-B	19 (33)
Dosis de Bendamustina	
Linfoma	90 mg/m2 (días 1 y 2)
LLC-B	70 mg/m3 (días 1 y 2)

LLC	N (%)
Estadio	
RAI	
1	6 (32)
2	8 (42)
3	3 (16)
4	2(10)
BINET	
B	15 (79)
C	4 (21)
Número líneas previas (mediana, extremos)	1 (1 a 6)
LDH elevada	9 (47)
B2 microglobulina elevada	12 (63)

LINFOMA	N (%)
Estadio	
I	2 (5)
II	6(16)
III	10(26)
IV	20 (53)
Histología	
Folicular	26 (68)
Manto	12 (33)
Número de líneas previas	1 (1 a 6)
IPI	
0,1	9 (24)
2	13 (34)
3	9 (24)
4,5	7 (18)
LDH elevada	15 (40)
B2 microglobulina elevada	18 (47)

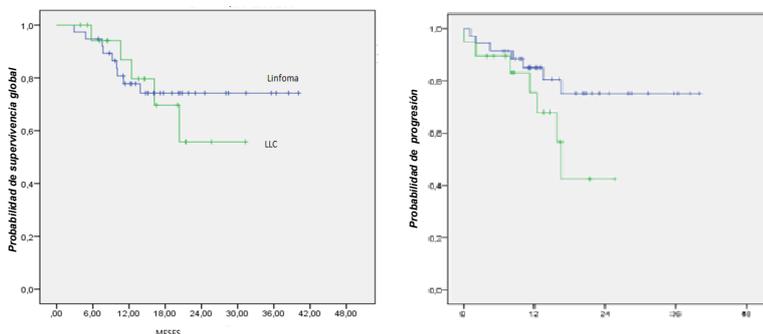
Metodología

- Estudio descriptivo de las principales características clínico-biológicas y de respuesta al tratamiento
- Análisis de supervivencia mediante la prueba de Kaplan-Meier y su comparación con el log-rank test

Resultados

LLC	N(%)
Número de ciclos (mediana, extremos)	3 (1 a 6)
Rituximab	19 (100)
Reducción de dosis	9 (47)
Número de ciclo reducción (mediana, extremos)	2 (1-5)
Retrasos	9 (47)
Toxicidad hematológica grado 3-4	8 (42)
Toxicidad extrahematológica grado 3-4	2(10)
Respuestas globales	
RC	3 (16)
RP	13 (68)
EE	2 (10)
LINFOMA	N (%)
Número de ciclos (mediana, extremos)	6 (1 a 6)
Rituximab	36 (95)
Reducción de dosis	16 (42)
Número de ciclo reducción(mediana, extremos)	3(1-5)
Retrasos	15 (40)
Toxicidad hematológica grado 3-4	13 (34)
Toxicidad extrahematológica grado 3-4	2(6)
Respuestas globales	
RC	22 (58)
RP	12 (32)
EE	1(3)

Intervalo libre de progresión y supervivencia



CONCLUSIONES

Bendamustina en asociación con rituximab es un tratamiento de rescate efectivo, con un perfil de tolerancia aceptable tanto en linfoma folicular como en el linfoma del manto. En la LLC, la bendamustina es un fármaco activo, pero su tolerancia se ve limitada en pacientes con enfermedad avanzada y tratamiento extenso previo con fludarabina.

ENCEFALITIS LÍMBICA POR VIRUS HERPES HUMANO TIPO 6 EN 2 CASOS DE LINFOMA NO HODGKIN T: UNA RARA ENTIDAD.

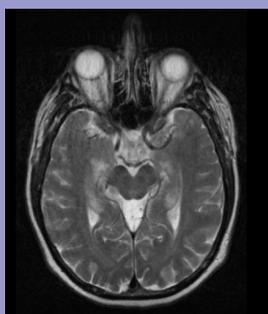
Lluch-García R. MD, Valero Núñez M. MD, López A. MD, Luis M.M. MD, Monzó E. MD, Mayans J.R MD.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. H. Arnau de Vilanova (Valencia)

INTRODUCCIÓN:

- El herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6) es un virus que infecta a la gran mayoría de niños causando la roseola infantum (exantema súbito).
- En pacientes inmunodeprimidos el HHV-6 puede reactivarse originando distintos cuadros clínicos como neumonitis intersticial, mielosupresión, pericarditis o enfermedades en el sistema nervioso central (SNC).
- La encefalitis límbica (EL) se ha asociado con la infección por HHV-6 en pacientes inmunodeprimidos, especialmente tras trasplante de médula ósea (TMO).
- Existen pocos estudios que reflejen la importancia de la reactivación del HHV-6 en pacientes con enfermedades hematológicas no sometidos a TMO.

	CASO 1	CASO 2
Sexo, edad	Mujer, 45 años	Hombre, 61 años
Diagnóstico hematológico	ATLL ¹	LTAI ²
Tratamiento hemopatía	CHOP-21	CHOEP-21 + TASP
Complicación clínica	Fiebre, dolor de cabeza, desorientación, convulsiones tónico-clónicas y amnesia de eventos recientes.	Amnesia de eventos recientes e insomnio.
Estudios diagnósticos	PL ⁴ : infiltración del SNC por linfocitos T (CD4+, CD3+, CD45+, CD7-) RMN ⁵ : hipercaptación meníngea y en hipocampo.	PL: PCR 2000 copias/ml de HHV-6 RNM: Hipercaptación de señal en T2 y FLAIR a nivel de hipocampo. EEG ⁶ : Signos difusos de daño cerebral
Diagnóstico	ENCEFALITIS LÍMBICA POR HHV-6	
Tratamiento	Ganciclovir (5 mg/kg/24 horas)	Ganciclovir (5 mg/kg/24 horas) /21 días seguido por valganciclovir oral (900 mg/24 horas)

¹Leucemia/linfoma T del adulto HTLV-1 positivo; ²Linfoma T periférico angioinmunoblástico; ³Trasplante autólogo de sangre periférica ⁴Punción Lumbar ⁵Resonancia magnética Nuclear ⁶Electroencefalograma



Hiperintensidad de señal en T2 a nivel de hipocampos.

CONCLUSIONES:

- La EL por HHV-6 ha sido descrita como una entidad clínica típica de pacientes inmunodeprimidos, especialmente tras TMO o de órgano sólido.
- Los criterios diagnósticos no están bien establecidos, pero generalmente se define como la presencia de manifestaciones neurológicas, aislamiento por PCR en líquido cefalorraquídeo del HHV-6 y la ausencia de otras causas de encefalitis.
- La RNM es la técnica de imagen de elección. En ella se aprecia un incremento de la intensidad de señal en las secuencias T2 y FLAIR en uno o ambos hipocampos con probable afectación de estructuras adyacentes en el lóbulo cerebral temporal medial.
- El pronóstico es malo, por lo que el diagnóstico e inicio de tratamiento temprano es muy importante.
- Ganciclovir y foscarnet son los tratamientos más efectivos. La combinación de ambos agentes es preferible al uso de uno de ellos en monoterapia.

Enfermedades asociadas a IgG4: A PROPÓSITO DE UN CASO

Autores: Dra. Nuria Yagüe Tormo, Dra. Veronique Benavent-Corai, Dra. Roser Gil Blay, Dr. J. Luís Piñana Sánchez, Dr. Antonio Ferrandez Izquierdo, Dra. M^a José Lis Chulvi, Dr. Jesús Martínez, Dra. Milagros García Díaz, Dra. M^a Ángeles Ruiz Guinaldo.

Filiación: Servicio de Hematología. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Francesc de Borja de Gandía. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Motivo de Consulta y Antecedentes:

Paciente de 43 años con cuadro de adenopatías latero cervicales, conjuntivitis, y exoftalmos de un año de evolución. Asocia antecedentes de clínica alérgica tipo asma extrínseco polínico de grado moderado y rino-sinusitis. Alérgenos positivo para olivo. Resto sin antecedentes de interés.

Exploración Física :

Exoftalmos derecho sin diplopia. Adenopatías laterocervicales la mayoría de pequeño tamaño y móviles excepto la submandibular izquierda de 4cm.

Exploraciones Complementarias:

HEMOGRAMA

Hb 15.7 g/dL
GB 9300/mm³ → (Eo 600/mm³)
Plaquetas 234000/mm³

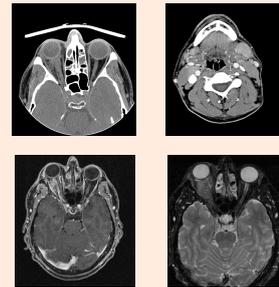
BIOQUÍMICA

IgG4 884 mg/dL (8-140)
ECA 118 mU/mL (66-114)
p-Anca 1.8 U/mL (0-5)

*Resto de parámetros normales.
Serología hepática y viral negativa.

TAC CÉRVICO-TORÁCICO ABDOMINOPÉLVICO

Nódulos cervicales adenopáticos bilaterales múltiples. Destaca aparente asimetría de densidad de partes blandas en línea media de borde epiglótico de pequeño tamaño, que sugiere posible lesión primaria ORL. **Aumento de densidad de la grasa retrobulbar intraconal en órbita derecha.** Resto de exploración sin adenopatías ni megalias.



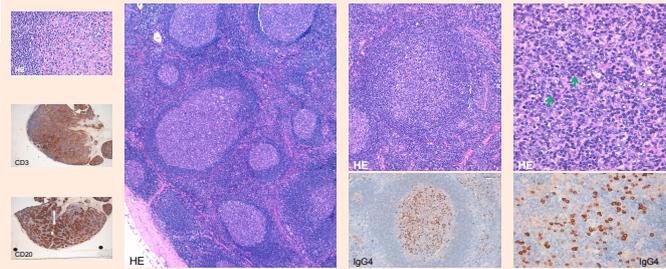
RMN SENOS Y ÓRBITA

Sustitución de la señal grasa normal retroorbitaria intraconal por tejido captante con aspecto infiltrativo difuso. Aumento de tamaño y heterogeneidad de señal de la glándula lacrimal derecha que posiblemente participa del mismo proceso (sugestivos de infiltración orbitaria por linfoma), y ganglios intraparotídeos.

Anatomía Patológica:

ADENOPATÍA SUBMANDIBULAR

- **HE:** Estructura folicular conservada con centros germinales hiperplásicos y progresivamente transformados y zona del manto bien definida. A mayores aumentos se observan abundantes células plasmáticas infiltrando los centros germinales y, en las zonas interfoliculares, eosinófilos y un menor número de células plasmáticas. No se observan células de Hodgkin ni de Reed-Sternberg.
- **Inmunohistoquímica:** Confirma la infiltración los centros germinales por células plasmáticas IgG4.
- **Citometría de flujo:** Discreto predominio de linfocitos T (CD4+). Los linfocitos B expresan cadenas ligeras en proporción normal (no clonalidad)



Sospecha diagnóstica y Diagnóstico Diferencial:

Los hallazgos clínicos, de laboratorio y anatomopatológicos sugieren Enfermedad asociada a IgG4. El diagnóstico se basa en su sospecha clínica (Fig.1), la confirmación de IgG4 elevada en suero y los cambios histopatológicos de la infiltración por células plasmáticas IgG4 +. El diagnóstico diferencial debe descartar neoplasias, síndromes linfoproliferativos, Enfermedad de Castleman, Granulomatosis de Wegener y Sarcoidosis. (Fig.2)

Figura 1.

Figura 1.
Diagnostic guideline: Suspicion of IgG4+ MOLT4 lesion.
1. Presence of only one can be enough the suspicion IgG4+ MOLT4 lesion.
1) Symmetrical swelling of one of the lacrimal, parotid or submandibular glands
2) Autoimmune pancreatitis
3) Inflammatory pseudotumor
4) Retroperitoneal fibrosis
5) Histopathological findings are similar to lymphoplasmacytic or suspected Castleman's disease.
2. Presence of at least two would be sufficient for suspected IgG4+ MOLT4.
1) unilateral swelling of one of the lacrimal, parotid, or submandibular glands; 2) orbital tumorous lesion, 3) autoimmune hepatitis, 4) sclerosing cholangitis, 5) prostatitis, 6) patchy meningitis, 7) interstitial pneumonitis, 8) interstitial nephritis, 9) mediastinal fibrosis, 10) thyroiditis or hypothyroidism, 11) hypophysitis, 12) inflammatory myositis.
3. Common findings in patients with IgG4+ MOLT4.
1) polyclonal hyper-IgG-gammapathy, 2) elevation of serum IgE or eosinophilia, 3) hypocomplementemia or presence of immune-complex in serum, 4) tumorous lesion or lymphadenopathy with strong accumulation in ⁶⁷Ga-scan or ¹⁸F-DG-PET-scan.

Figura 2.

PACIENTE	ORGANO	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
✓	TEJIDOS ORBITARIO Y PERIORBITARIO	•Linfoma, Enfermedad de Graves, Granulomatosis de Wegener y Sarcoidosis
✓	OREJAS, NARIZ Y SENOS	• Rinitis alérgica, Churg-Strauss, Granulomatosis de Wegener
✓	GLANDULAS SALIVAR Y LACRIMAL	•Linfoma, Síndrome de Sjögren, Sarcoidosis y Sialolitiasis
✓	HIPÓFISIS	•Neoplasia, Histiocitosis e Insuficiencia hipofisaria (1 ^o o 2 ^o)
✓	ADENOPATIAS	• Enfermedad de Castleman y Linfoma
	TIROIDES	• Linfoma y Carcinoma
	PULMÓN	•Adenocarcinoma, Sarcoidosis, Enfermedad de Castleman, Linfoma, Neumonía intersticial idiopática y Enfermedad de Erdheim-Chester
	AORTA	• Arteritis de Takayasu, Sarcoidosis, Histiocitosis y Linfoma
	RETROPERITONEAL	• Linfoma, Sarcoma y Fibrosis retroperitoneal
	RIÑÓN	•Linfoma, Carcinoma, Sarcoidosis, Síndrome de Sjögren y LES
	PÁNCREAS	•Cáncer pancreático
	VÍAS BILIARES	•Cáncer pancreático, Colangiocarcinoma y Cirrosis biliar primaria
	HÍGADO	•Carcinoma hepatocelular y Colangiocarcinoma

Evolución y Tratamiento:

Un rasgo característico de esta entidad es la buena respuesta al tratamiento corticoideo. Por lo que iniciamos prednisona 60 mg/día. Buena respuesta inicial con reducción del exoftalmos y de la adenopatía laterocervical. Actualmente está pendiente de valoración tras 4 semanas de tratamiento.

Discusión:

Enfermedad asociada IgG4

Es un síndrome que engloba distintas entidades y se caracteriza por presentar niveles elevados de IgG4 en suero y la afectación tisular por la proliferación de célula plasmáticas IgG4 positivas. Puede ir asociado a hipergammaglobulinemia policlonal, ligera eosinofilia, aumento de autoanticuerpos y de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) como rasgos constantes pero no frecuentes. Su patogenia no está clara. Las inmunoglobulinas IgG4 realizan un papel fundamental en la tolerancia a los alérgenos en condiciones normales. En dichas entidades hay un componente inflamatorio que activa autoantígenos desconocidos que media el infiltrado linfoplasmocitario IgG4 + responsable de la lesión. Las manifestaciones clínicas dependen del órgano afecto. Las adenopatías son muy comunes (80% de los casos) y la afectación de las glándulas salival, lacrimal y páncreas suele ser característica. La prueba diagnóstica definitiva se basa en los hallazgos de la biopsia, donde se observa infiltración linfoplasmocitaria IgG4+ acompañado de distintos grados de fibrosis. La respuesta al tratamiento con corticoides es característica y la persistencia de los síntomas tras 4 semanas obliga a descartar otros diagnósticos. La dosis estándar es de 0.6 mg/Kg/día durante 2-4 semanas y según evolución terapia descendente. No está bien definido el tratamiento de mantenimiento, pero suele administrarse prednisona 10 mg/día durante 5 meses. Si no respuesta o refractariedad puede plantearse Rituximab, azatioprina, micofenolato o Metotrexate.

Referencias:

- IgG4-related disease, Stone JH, Zen Y, Deshpande V. N.Engl J Med 2012;366:539.
- Orbital inflammation with IgG4-positive plasma cells: manifestation of IgG4 systemic disease. Plaza JA, Garrity JA, Dogan A, Ananthamurthy A, Witzig TE, Salomao DR. Arch ophthalmol 2011; 129:421-8.
- Ig G4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T. Pathol Int 2010; 60:247-58.
- IgG4-related Disease: A novel Lymphoproliferative disorder Discovered and Established in Japan in the 21st century. Yasufumi Masaki et al. J Clin Exp hematopathol. Vol.51.No.1,May 2011

ESTUDIO DE MUTACIONES EN EL GEN *STAT3* EN PACIENTES CON LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANDES GRANULARES



Salazar CJ, Cañigral C, Boluda B, Such E, Jarque I, Gomis F, Cervera J, Luna I, Ibáñez M, Gómez-Seguí I, López-Pavía M, Senent L, Sempere A, Pérez-Sirvent ML, Sanz MA.
Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG) es una entidad linfoproliferativa infrecuente, caracterizada por la proliferación clonal de linfocitos T citotóxicos (LLGG-T) o células NK (enfermedades linfoproliferativas crónicas, DLC-NK), asociada muchas veces a citopenias y fenómenos autoinmunes. Recientemente se han descrito mutaciones en el gen transductor de señal y activador de la transcripción 3 (*STAT3*) en un 40% de los casos, tanto de LLGG-T como de DLC-NK. Todas las mutaciones se han encontrado en el exón 21, que codifica el dominio SH2, encargado de la dimerización y activación de la proteína STAT que favorece la proliferación celular al inhibir la apoptosis. Aunque parecen estar relacionadas con la neutropenia y la artritis reumatoide, la implicación pronóstica de dichas mutaciones aún no ha sido establecida (Koskela *et al.* 2012).

OBJETIVOS

Estudiar las mutaciones en el exón 21 del gen *STAT3* en una serie de 25 pacientes diagnosticados de LLGG-T y DLC-NK en nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 22 pacientes con LLGG-T y 3 con DLC-NK. El diagnóstico se realizó mediante citometría de flujo: linfocitos T citotóxico (CD3+/CD8+) y célula NK (CD3-/CD16+) y biología molecular: reordenamiento del receptor de células T (RCT) positivo en la LLGG-T y negativo en el DLC-NK. Las mutaciones de *STAT3* se estudiaron en ADN genómico de muestras de médula ósea y/o sangre periférica recogidas en el momento del diagnóstico y almacenadas en el Biobanco La Fe. El ADN fue amplificado mediante cebadores específicos para el exón 21 de *STAT3* (Jerez *et al.*, 2012). El producto de PCR fue purificado mediante procedimientos estándar y secuenciado usando el ABIPRISM 3130 DNA Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA). El análisis de las secuencias obtenidas se correlacionó con el GeneBank [NT_005202.2](#). Como control negativo se usó ADN de donantes sanos almacenados en el Biobanco La Fe.

RESULTADOS

Cuatro de los 22 pacientes con LLGG-T estudiados (16%) presentaron mutaciones en el exón 21 del gen *STAT3*. No se encontraron mutaciones en los casos de DLC-NK.

Las mutaciones encontradas fueron:

- Mutación puntual Y640F (2 pacientes) originando un cambio del aminoácido tirosina por fenilalanina (Fig 1).
- Mutación puntual N647I (2 pacientes) originando un cambio del aminoácido asparagina por isoleucina (Fig 2).

Los 4 pacientes presentaron neutropenia al diagnóstico. Uno de los pacientes recibió tratamiento, siendo refractario a 2 líneas y presentando complicaciones infecciosas graves y aplasia medular severa. Los demás pacientes no tenían compromiso de otras líneas hematopoyéticas y no requirieron tratamiento. Uno de los pacientes tenía diagnóstico de artritis reumatoide, sin encontrarse esta enfermedad en los pacientes sin mutaciones.

Fig.1 Mutación Y640F

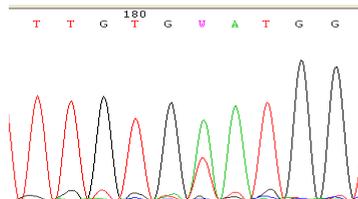
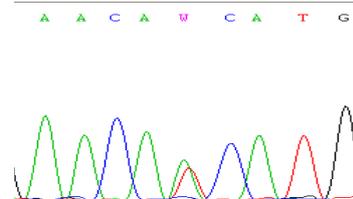


Fig.2 Mutación N647I



CONCLUSIONES

Las mutaciones en el gen *STAT3* están presentes en un porcentaje importante de pacientes con LLGG-T, siendo una nueva herramienta diagnóstica que puede permitir diferenciar esta entidad de otros síndromes linfoproliferativos y de procesos reactivos; aunque no está claro, parecen estar relacionadas con características clínicas específicas y son necesarios más estudios para establecer su verdadero valor pronóstico y el desarrollo de nuevas terapias.

EXPERIENCIA CON EL ESQUEMA BORTEZOMIB-MELFALAN-PREDNISONA EN PACIENTES > 65 AÑOS CON MIELOMA MÚLTIPLE

C. Villegas, C. Amorós, PL Pérez, M. Linares, F. Carbonell.
Servicio de Hematología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Introducción

El esquema bortezomib-melfalan-prednisona (VMP) se ha mostrado como uno de los esquemas de mayor eficacia en pacientes con mieloma múltiple (MM) mayores de 65 años, mejorando los resultados alcanzados con el esquema clásico de melfalan-prednisona (MP) tanto en respuesta como en supervivencia.¹

Objetivos

- . Analizar la experiencia con el esquema VMP en nuestro servicio, valorando su tolerancia, grado de respuesta y supervivencia global y libre de enfermedad.
- . Comparar la respuesta al tratamiento y supervivencia con nuestra serie histórica de pacientes tratados con MP.
- . Comparar si nuestros resultados, aun a pesar de tratarse de una muestra mucho más pequeña, reproducen los hallazgos observados en el estudio VISTA.

Métodos

Desde enero de 2008 a diciembre de 2012, 30 de 64 pacientes mayores de 65 años diagnosticados de mieloma múltiple fueron tratados con el esquema VMP en primera línea. Del resto de pacientes diagnosticado en este periodo 13 no recibieron tratamiento, 8 utilizaron bortezomib-dexametasona (por insuficiencia renal), 6 utilizaron MP, 5 dexametasona y 3 otros tratamientos. Comparamos los resultados con 62 pacientes > de 65 años tratados con MP, uno de los esquemas de primera línea en nuestro centro, entre enero de 1990 y diciembre de 2007. Se administró VMP cada 6 semanas según el siguiente esquema: melfalan 9mg/m² y prednisona 60 mg/m² los días 1 a 4 de todos los ciclos y bortezomib 1,3 mg/m² días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32 los ciclos 1 a 4 y días 1,8,15 y 22 los ciclos 5 a 9. El esquema melfalan prednisona en la serie histórica se administró a las mismas dosis cada 4-6 semanas. Valoramos el índice pronóstico de estadiaje internacional (ISS) de acuerdo a lo publicado.² Se emplearon los criterios del EBMT para la valoración de respuesta.³ Comparamos los resultados de nuestra serie con los datos del estudio VISTA.¹ Estadística: Hemos aplicado la prueba de Mann-Whitney (comparación de medias) y el test de chi-cuadrado (tabla de contingencia). La supervivencia se ha estudiado mediante el método de Kaplan-Meier y la comparación entre grupos mediante el test de long-rank, utilizando el programa estadístico SPSS.

Resultados

MELFALAN-PREDNISONA VERSUS BORTEZOMIB-MELFALAN-PREDNISONA			SUPERVIVENCIA GLOBAL			COMPARACION CON EL ESTUDIO VISTA			COMPARACIÓN VMP: ESTUDIO VISTA VERSUS NUESTRO CENTRO			
Pacientes tratados con MP entre 1990-2007: 62 pacientes. Pacientes tratados con VMP entre 2007-2012: 30 pacientes.			MP: 62 pacientes (59 fallecidos) mediana supervivencia: 29 meses. ¹ VMP: 30 pacientes (11 fallecidos) mediana supervivencia 43 meses. ¹			VISTA HGUV			VISTA HGUV			
Edad: mediana (intervalo) ¹	MP	VMP	PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA	MP	VMP	PACIENTES (número)	682	92	% pacientes que completan el tratamiento	58%	53%	
B2 microglobulina (IC 95%) ²	74 (63-92)	73 (65-83)										12 MESES
ISS-1 ³	16%	17%	24 MESES	54,38%	72,53%	ISS-3 (% pacientes)	34%	40%	MEJOR RESPUESTA ALCANZADA	RC	33%	
ISS-2 ³	50%	28%	36 MESES	37,9%	62,17%	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA (meses)	MP	43,9				29
ISS-3 ³	34%	55%	SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN CON EL ESQUEMA VMP (IC 95%)			27 meses (8-46 meses)	VMP	56,4	43	RP	33%	20%
RESPUESTA			1. Log-Rank test: p= 0,025			DIFERENCIA EN MESES A FAVOR DE VMP	13	14				
No respuesta (NR)	53%	17%										
Respuesta parcial (RP)	44%	20%										
Muy buena R parcial (VGPR)	3%	20%										
Respuesta completa (RC)	0%	33%										
No valorable	-	10%										
TRATAMIENTO 2º LINEA (Nº pacientes)												
Talidomida	2	0										
Lenalidomida-Dexametasona	3	13										
Velcade-Dexametasona	6	0										

1. Test de Mann-Whitney p=0,15.
2. Test de Mann-Whitney p=0,23
3. Chi cuadrado p=0,11

Conclusiones

Observamos en nuestra serie de pacientes de acuerdo con lo referido en estudios previos, una mayor tasa de respuesta con el esquema VMP con respecto al esquema clásico MP, que se asocia a una mejoría en la supervivencia de los pacientes tratados con este esquema. No obstante, no podemos descartar que el tratamiento recibido en 2º línea, teóricamente más efectivo, disponible para los pacientes que recibieron VMP, pueda haber influido en la mejora en la supervivencia. Con respecto a la tolerancia del tratamiento, resaltamos, sin embargo, que muestra una toxicidad que imposibilita completar el esquema previsto en algo más del 40% de nuestros pacientes. Observamos también una tasa de mortalidad precoz destacable con 3 de 30 pacientes falleciendo tras el primer ciclo de tratamiento. Es de destacar también la interrupción por neuropatía periférica en 5 de nuestros pacientes, los cuales han sido tratados con bortezomib por vía intravenosa en el periodo de tiempo del estudio. Con respecto a la comparación con la serie del estudio VISTA, si bien se reproduce la mejoría en la mediana de supervivencia con el esquema VMP frente a MP, en el mismo grado (13 y 14 meses respectivamente), la mediana de supervivencia en nuestros pacientes es más corta, probablemente por tratarse de pacientes menos seleccionados. Confirmamos pues, la efectividad del esquema VMP en nuestro grupo de pacientes, aunque probablemente la disminución de la neurotoxicidad con la administración subcutánea de bortezomib y una disminución de dosis en pacientes más susceptibles de toxicidad podrían optimizar los resultados.

Referencias:

1.- Mateos MA, Ricardson nPG, Schlag R, et al Bortezomib Plus Melphalan and Prednisone Compared With Melphalan and Prednisone in Previously Untreated Multiple Myeloma: Updated Follow-Up and Impact of Subsequent Therapy in the Phase III VISTA Trial. J Clin Oncol. 2010; 28: 2259-66.
2.-Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 20: 3412-20.
3.-Blade J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol 1998; 102: 1115-1123.

Experiencia en pacientes con síndrome mielodisplásico tratados con azacitidina de un solo centro de 2006 a 2012



Balaguer A*, Iacoboni G*, Such E, Senent L, Montesinos P, Romero S, Cervera J, Sanz MA y Sanz GF

* Ambos autores contribuyeron por igual

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

INTRODUCCIÓN

Azacitidina (AZA) es un agente hipometilante aprobado en España para el tratamiento de primera línea en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo no candidatos a alo-TPH. Su eficacia ha sido demostrada en diversos ensayos clínicos prolongando la supervivencia global y reduciendo el riesgo de evolución a leucemia mieloide aguda (LMA) en comparación con tratamiento de soporte y citarabina a bajas dosis.

Además, el uso de AZA también podría ser una opción para aquellos pacientes con SMD de bajo riesgo sintomático sin respuesta o tras fracaso a agentes estimulantes de la eritropoyesis y en pacientes con delección 5q que no responden al tratamiento con lenalidomida. Según estudios preliminares, hasta el 61% de estos pacientes alcanzan independencia transfusional con AZA.

OBJETIVOS

Describir la experiencia de nuestro centro en el uso de AZA en una serie de pacientes consecutivos diagnosticados de SMD entre 2006 y 2012.

MATERIAL Y METODOS

Se ha analizado retrospectivamente una serie de 28 pacientes diagnosticados de SMD según la clasificación de la OMS 2008 y tratados con AZA en nuestro centro. Todos los pacientes recibieron al menos 1 ciclo de AZA con un esquema de 75mg/m²/d x 5 - 7 días. La **Tabla 1** muestra las características de los pacientes. Para valorar la respuesta al tratamiento se utilizaron los criterios del IWG (*Cheson et al. Blood 2006*), siendo evaluables sólo aquellos pacientes que habían recibido al menos 3 ciclos de tratamiento. Se realizó una primera evaluación de la respuesta (hematológica, morfológica y citogenética) y de la independencia transfusional a los 3 ciclos de tratamiento y una segunda evaluación en aquellos que habían recibido 6 o más ciclos.

RESULTADOS

Tabla 1. Características de los pacientes al inicio del tratamiento con AZA

Edad, mediana (años)	64 (49 - 82)
Sexo (H/M)	17/11
Tipo SMD (OMS, %)	
- ARSA	2 (7)
- CRDM	7 (25)
- AREB-1	9 (32)
- AREB-2	3 (11)
- LMMC-1/LMMC-2	7 (25)
IPSS (grupo riesgo, %):	
- Intermedio-1	11 (39)
- Intermedio-2	14 (50)
- Alto	3 (11)
Citogenética (n, %):	
- Cariotipo normal	12 (43)
- Alteración cromosoma 7	4 (14)
- Cariotipo complejo	2 (7)
- Otras alteraciones	10 (36)
Hemograma, mediana (%)	
- Hemoglobina (g/dL)	9 (5,4 - 14,1)
- Neutrófilos (10 ⁹ /L)	2 (0 - 38)
- Plaquetas (10 ⁹ /L)	34 (3 - 519)
Dependencia transfusional* (%)	22 (78)

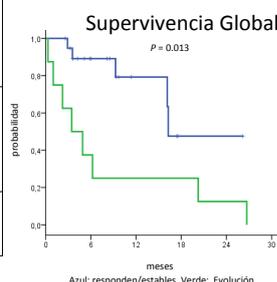
*según definición de Malcovati et al., 2008 para el WPSS: al menos una transfusión cada 8 semanas en un periodo de 4 meses.

La mediana de supervivencia de la serie fue de 16 meses (1 - 40) y el riesgo de evolución a LMA del 35% a los 12 meses. La mediana de ciclos recibidos fue de 5 (1 - 15). Veinticuatro de los pacientes (93 %) fueron evaluables al haber recibido al menos 3 ciclos. Cuatro pacientes discontinuaron el tratamiento antes del tercer ciclo debido a toxicidad (n = 1), progresión (n = 2) o TSCU (n = 1). Se observó una mayor supervivencia en aquellos pacientes que respondieron o mantuvieron enfermedad estable tras la primera evaluación (16 meses vs. 4 meses, P = 0.013).

PRIMERA EVALUACIÓN (n=24):

Respuesta global*, n (%)	19 (74)
- Remisión completa	1 (11)
- Remisión parcial	8 (42)
- Enfermedad estable	10 (53)
Progresión a LMA	5 (21)
- R. Hematológica [#] (%)	
Eritroide	3/14 [#] (21)
Neutrófilos	4/7 [#] (57)
Plaquetar	4/13 [#] (31)
- R. Citogenética	2/8 (25)
Trasfusión (%)	
- Dependencia [^]	18 (75)
- Independencia	6 (25)

*según IWG 2006.
[#]pacientes en el momento pre-AZA con Hb<11 g/dL, PMN < 1x10⁹/L, PLQ < 100x10⁹/L.
[^] según definición de Malcovati et al., para el WPSS.



SEGUNDA EVALUACIÓN (n=10):

Respuesta global*, n (%)	5 (68)
- Remisión completa	0
- Remisión parcial	2
- Enfermedad estable	5
Progresión a LMA	5 (42)
- R. Hematológica (%)	
Eritroide	3/5 [#] (60)
Neutrófilos	1/5 [#] (20)
Plaquetar	1/3 [#] (33)
- R. Citogenética	0/5 [#] (0)
Trasfusión (%):	
- Dependencia [^]	6 (60)
- Independencia	4 (40)

*según IWG 2006.
[#]pacientes en el momento pre-AZA con Hb<11 g/dL, PMN < 1x10⁹/L, PLQ < 100x10⁹/L.
[^] según definición de Malcovati et al., para el WPSS.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio muestra que aquellos pacientes que respondieron a al menos 3 ciclos de AZA presentaron una mayor supervivencia.



Infiltración del sistema nervioso central por Linfoma-B difuso de célula grande refractario

M. Luis-Hidalgo; M. Valero; T. Bautista; P. Cárcel; R. Lluch; A.López; E. Monzó; J. Mayans. Servicio Hematología y Hemoterapia. H. Arnau de Vilanova

Introducción:

La incidencia de afectación del sistema nervioso central (SNC) en linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) sistémico es del 2-10% [1] y supone un pronóstico infausto. A propósito de un caso se revisa profilaxis y opción terapéutica.

Discusión:

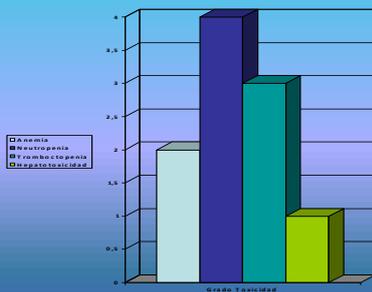
Los esquemas terapéuticos en linfoma de alto grado de malignidad incluyen drogas que atraviesan barrera hematoencefálica. No ocurre así en el LBDCG. Por analogía con tratamiento recomendado para linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) se comprueba que la literatura recoge resultados que demuestran mayor eficacia, en cuanto a mejora de la tasa de remisión completa y supervivencia global, al emplear MTX asociado a ARA-C frente a MTX aislado, con incremento significativo de la tasa de mielotoxicidad del primero frente al segundo (Toxicidad Hematológica 92% vs 15%) [2]

La radioterapia previene la recaída. No obstante, presentan neurotoxicidad tardía el 32-36% de los casos, predominando en sujetos mayores de 60 años. [3]

Profilaxis SNC con tratamiento intratecal indicada en :

- Linfomas muy agresivos: siempre.
- Linfomas agresivos considerarla si: IPI elevado; LDH elevada y >1localización extranodal; afectación mamaria; testicular y/o senos paranasales.

Toxicidad alcanzada por la paciente en cada ciclo de MTX+ARA-C



Caso clínico:

Mujer 49 años LBDCG* estadio II-A, IPI 0. Diagnóstico marzo 2012.

- **1ª línea tratamiento:** Rituximab x 8ciclos + CHOEP** x 6ciclos (fin 10/07/12). Diez días después (20/07/12) acude a urgencias por cefalea occipital, ataxia y síndrome constitucional. Objetivándose en TC, y ulterior RM, lesiones ocupantes de espacio (Fig.1-2) sugestivas de infiltración de SNC por hemopatía maligna de base. No se realiza punción lumbar ni biopsia, por el riesgo elevado de enclavamiento dada la localización de las tumoraciones.
- **Juicio diagnóstico:** Infiltración de SNC por LBDCG refractario primario.
- **2ª línea de tratamiento:** dos ciclos de MTX*** (3.5g/m²/24h) en día 1 + ARA-C**** (2g/m²/12h) los días 2 y 3. Periodicidad 21 días. Profilaxis 1ª: G-CSF días 8-14. Seguido radioterapia (dosis total 40 Gy) alcanzando remisión completa de sintomatología con prueba de imagen que muestra atrofia cerebral y leucoaraiosis periventricular.

*LBDCG: Linfoma B Difuso de Célula Grande; **CHOEP: Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Etoposido-Prednisona; ***MTX: Metotrexato; ****ARA-C: Arabinósido de Citosina.

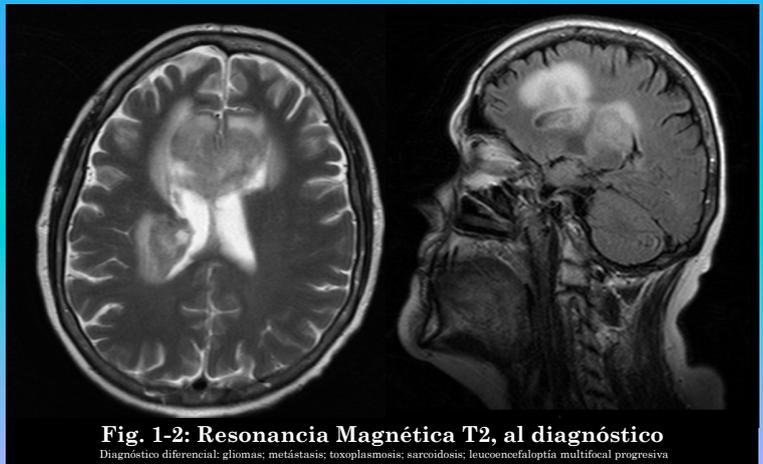


Fig. 1-2: Resonancia Magnética T2, al diagnóstico

Diagnóstico diferencial: gliomas; metástasis; toxoplasmosis; sarcoidosis; leucoencefalopatía multifocal progresiva

Referencias:

- [1] Andrew D Norden, et al. Secondary involvement of the central nervous system by non-Hodgkin lymphoma. UpToDate. Last updated: nov 26, 2012
- [2] Ferreri AJM, How I treat primary CNS lymphoma. Blood 2011; 118: 510-522
- [3] Ferreri AJM, Reni M et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. Lancet 2009; 374: 1512-20
- [4] Ferreri AJM, Reni M et al. Clinical relevance of consolidation radiotherapy and other main therapeutic issues in primary central nervous system lymphomas treated with upfront high-dose methotrexate. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 51, No. 2, pp. 419-425, 2001

Conclusiones:

- ❖ Infiltración de SNC por LBDCG presenta pronóstico infausto.
- ❖ La resonancia magnética es el *gold standard* como prueba de imagen diagnóstica.
- ❖ La bibliografía, y la experiencia de nuestro centro con el caso expuesto, sugiere buena opción terapéutica: Metotrexato (3.5g/m²/24h) en día 1 + ARA-C a altas dosis (2g/m²/12h) los días 2 y 3. Periodicidad 21 días. Profilaxis 1ª: G-CSF días 8-14. Seguido de radioterapia si el paciente es menor de 60 años.
- ❖ Controversia sobre profilaxis SNC en 1º línea de tratamiento de LBDCG aunque parece demostrado el beneficio ante: IPI elevado; LDH elevada y >1localización extranodal, afectación mamaria; testicular y/o senos paranasales.

Área: Sd. linfoproliferativos
Primer autor: M.Luis-Hidalgo

INFLUENCIA DEL TARGA EN EL PRONÓSTICO DE LOS LINFOMAS ASOCIADOS AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH): EXPERIENCIA DE UN CENTRO



García-Sanchís L¹, Teruel AI¹, Ferrer A², Galindo MJ², Ferrández A³ Terol MJ¹.
¹Departamento de Hematología y Oncología Médica, ²Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, ³Departamento de Anatomía Patológica, Instituto de Investigación INCLIVA, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia, Valencia.



INTRODUCCIÓN

La introducción del tratamiento retroviral de alta eficacia (TARGA) ha supuesto un cambio dramático en el pronóstico de los pacientes afectados de linfoma asociados al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (*P Miralles, Med Clin. 2008; 130(8):300-11*).

Aunque el tratamiento estándar de un linfoma difuso de células grandes B es la combinación de CHOP y rituximab, existe debate en su utilización en el tratamiento de estos pacientes debido a una mayor morbilidad infecciosa. (*Kaplan LD, et al, Blood 2005; 106: 1538-1543*).

OBJETIVOS

Analizar las principales características clínicas y la evolución de una cohorte de 41 pacientes diagnosticados de linfoma asociado a VIH en nuestra institución entre Diciembre de 1995 y Noviembre del 2009 y su correlación con la toma de TARGA y la situación inmunológica

PACIENTES Y METODOS I Características de la serie

variable	N (%)
Número de pacientes	41
Edad (mediana, extremos)	39 años (14 a 68)
Sexo masculino	34 (83%)
Histología	
LNH	34 (83%)
Hodgkin	7 (17%)
Estadificación	
I	7 (18%)
II	5 (13%)
III	22 (56%)
IV	12 (30%)
IPI ≥ 2	23/39 (59%)
Tratamiento quimioterápico	35/41(85%)
QT con rituximab	11/35 (31%)
Vías de transmisión	
heterosexualidad	29%
homosexualidad	15%
ADVP	27%
Tratamiento retroviral global	34 (83%)
TARGA	29 (71%)
Cumplimentación regular TARGA	19 (53%)
Niveles de CD4:	
inferior a 200/μL	29 (70%)
≥ a 200/μL	12 (30%)
inferior a 100/μL	16 (39%)
≥ a 100/μL	25 (61%)

RESULTADOS (III) Supervivencia global y progresión de enfermedad

Variable	HR	IC 95%	P
Tratamiento TARGA	0,185	0,059 a 0,578	0,004
IPI <3	0,948	0,416 a 2,162	0,899
Localizaciones extraganglionares ≥ 2	1,729	0,746 a 4,008	0,202
CD4 > 200	0,191	0,052 a 0,694	0,012

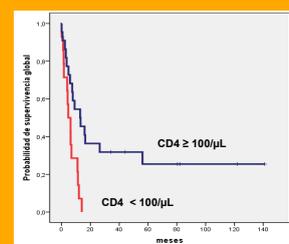
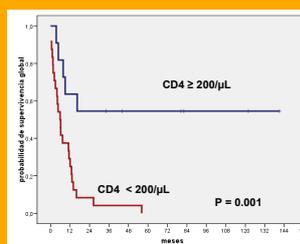
PACIENTES Y METODOS II Metodología

- Estudio descriptivo de las principales características clínico-biológicas y de respuesta al tratamiento
- Análisis de supervivencia mediante la prueba de Kaplan-Meier y su comparación con el log-rank test

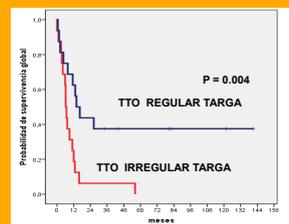
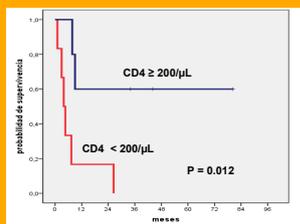
RESULTADOS (I) Respuestas y evolución

variable	N (%)
Respuestas globales	21 (57%)
RC	20 (54%)
RP	1 (3%)
Exitos	30 (73%)
linfoma	19 (46%)
infecciosas	7 (17%)
otras	4 (10%)

RESULTADOS (II) Supervivencia global



PACIENTES TRATADOS CON QT-RITUXIMAB (N = 11)



CONCLUSIONES

En nuestra experiencia, una administración regular de TARGA y la situación inmunológica del paciente (niveles de CD4 superiores a 200/μL) fueron los principales factores asociados a una mejor supervivencia. En la era del rituximab, la situación inmunológica del paciente continúa siendo un factor determinante en su evolución.

LEISHMANIASIS VISCERAL SIMULANDO PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS: COMUNICACIÓN DE 2 CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

A. García, A. Varzaru, J. Ros, M.J. Cejalvo, M. Panero, M. Pedreño, R. Andreu, A. Tolosa, M.J. Fernández LLavador, M.L. Juan, M. Fernández, P. Ribas, M.J. Sayas, R. Trénor, A. del Arco, S. Ferrer. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

INTRODUCCIÓN: La leishmaniasis visceral es una enfermedad compleja, potencialmente fatal. En los últimos años además de la mayor prevalencia en pacientes VIH se han descrito brotes epidémicos en pacientes inmunocompetentes, así como, casos esporádicos en pacientes oncohematológicos. Las manifestaciones clínicas con pancitopenia y hepatoesplenomegalia de grado variable pueden remedar un proceso hematológico primario o bien una progresión/recaída de la enfermedad en estos pacientes. El diagnóstico definitivo requiere la demostración del parásito. La utilidad de las pruebas serológicas es variable, dependiendo del síndrome clínico, precisando la combinación con métodos moleculares (PCR). Presentamos 2 pacientes con neoplasia linfode y leishmaniasis visceral intercurrente simulando progresión de enfermedad.

CASO 1: Varón de 62 años diagnosticado de Leucemia Linfática Crónica estadio A(0) en 2008. Ingresa en mayo de 2012 por cuadro constitucional, anemia, linfocitosis moderada, esplenomegalia masiva, LDH aumentada e hipogammaglobulinemia leve. La TAC confirmó esplenomegalia homogénea de 24 cm sin adenopatías. El aspirado de médula ósea mostró un infiltrado del 48% de linfocitos maduros con inmunofenotipo de LLC. El cariotipo fue normal y la FISH negativa. No se evidenciaron hemoparásitos. Serología VIH negativa. Ante la sospecha de progresión de la enfermedad y deterioro clínico del paciente se decide administrar quimioterapia con R-FC. La tolerancia clínica fue regular con neutropenia prolongada. Se repitió el estudio de médula ósea que objetivando aislados microorganismos intracelulares compatibles con leishmanias. Serología de leishmania (IFI) positiva débil. El paciente fue tratado con anfotericina B liposomal con excelente recuperación clínica. En la actualidad, permanece asintomático y con criterios de remisión hematológica completa.

CASO 2: Varón de 42 años diagnosticado en febrero de 2012 de Linfoma Hodgkin clásico, estadio IIIs-A con afectación bulky inguinal, esplenomegalia y anemia grave. La PET/TAC mostró afectación adenopática supra e infradiafragmática y hepatoesplenomegalia. El estudio medular sin evidencia de infiltración por linfoma. No se observó hemoparásitos. Serología VIH negativa. Se inició quimioterapia con ABVD con remisión completa de la masa bulky inguinal y parcial de la esplenomegalia con persistencia de anemia moderada-grave que precisó soporte transfusional. La PET/TAC de evaluación (pos 3º ciclo) mostró repuesta metabólica completa. Tras el 4º ciclo hubo empeoramiento de la anemia y progresión de esplenomegalia con PET/TAC negativa. Se repitió el estudio de médula ósea que fue negativo para leishmanias así como la serología (IFI). El estudio molecular (PCR) fue positivo. Se realizó una tercera biopsia y aspirado de médula ósea que mostró infestación masiva por leishmania. La respuesta al tratamiento con anfotericina B liposomal fue excelente completando 7 ciclos de QT sin incidencias. Actualmente asintomático y en remisión completa.

LLC (progresión)	Diagnóstico (Estadio)	L.Hodgkin Esclerosis Nodular (IIIs-A)
No	Tratamiento previo	4 ciclos de ABVD
No 20 cm	Adenopatías Esplenomegalia	Supra e infradiafragmáticas 24 cm
Anemia	Citopenias	Anemia y trombopenia
Sí	Síntomas B	No

COMENTARIO: La leishmaniasis visceral ha emergido como una infección oportunista grave en áreas endémicas que afecta, fundamentalmente, a pacientes inmunodeprimidos, siendo muy pocos los casos reportados en pacientes con linfoma. Aun así, se debe tener presente como diagnóstico diferencial en los pacientes oncohematológicos en los que durante su evolución podría estar simulando una progresión de enfermedad. El diagnóstico definitivo y el tratamiento eficaz son imprescindibles para su control.

BIBLIOGRAFIA: 1.- Griensven J, Diro E. Visceral Leishmaniasis. Infect Dis Clin N Am 2012 ;26:309-322 2.- Mondal S, Bhattacharya P, Ali N. Current diagnosis and treatment of visceral leishmaniasis. Expert Rev Anti Infect Ther 2010; 8:919-944

LINFOMA DEL MANTO: EXPERIENCIA DE UN SERVICIO DE HEMATOLOGÍA EN UN PERÍODO DE 12 AÑOS.



Amorós CC, Villegas C, Pérez PL, Linares M, Carbonell F.

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

Introducción

El Linfoma del Manto (LM) es un tipo infrecuente de LNH (aproximadamente un 6%), con un curso clínico generalmente de carácter agresivo, aunque hoy se reconocen algunos pacientes con un comportamiento clínico mas indolente semejante al de la Leucemia linfática crónica. Con respecto a la estratificación pronóstica de los pacientes se ha propuesto la aplicación del índice pronóstico MIPI, diseñado para pacientes con LM, que ha sido validado por diversos grupos. (1)

En los últimos años se ha mostrado una mejoría en la supervivencia de pacientes con LM, prolongándose la mediana de supervivencia desde unos 3 años en los estudios clásicos, a 5-7 años en los ensayos clínicos recientes (2), en los que al esquema tipo R-CHOP se asocian combinaciones con ARA-C a altas dosis e intensificación con auto-TPH (3). Sin embargo, en la mayoría de estos estudios se incluían pacientes jóvenes (<65 años) con escasa o ninguna comorbilidad.

En pacientes mayores de 65 años el empleo de mantenimiento con Rituximab parece prolongar al menos la SLE. (4, 5)

Objetivo

Revisar la experiencia en nuestro centro con el LM en nuestro grupo de pacientes no seleccionados, valorando las características de presentación, la reproducibilidad del índice pronóstico MIPI y la respuesta al tratamiento; así como si se confirma la mejoría en la expectativa de supervivencia referida en la literatura.

Pacientes y Métodos

- Se ha realizado un análisis retrospectivo de los datos de 22 pacientes diagnosticados de LM durante el periodo 2000-2012.



- Valoramos las características clínicas-biológicas al diagnóstico, aplicando los índices pronósticos IPI y MIPI a nuestra serie de pacientes.

- Revisamos la evolución y respuesta al tratamiento quimioterápico.

- Se realizó análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier, con el programa estadístico SPSS.

Resultados:

Características de los pacientes		Datos analíticos al Diagnóstico				Aplicación de índices pronósticos				Tratamiento de 1ª línea y Respuesta		Evolución					
N	22	Albúmina (g/L)	20	2,3	4,2	3,305	IPI	Nº pacientes	Votos	Mediana supervivencia	PS 12 meses (%)	PS 24 meses (%)	PS 36 meses (%)	R. Completa	7 (31%) (En 3 duración >6)	12 meses	12 meses
Edad	media 70 años (rango 50-80)	B2 microglobulina (mg/L)	18	1217	6791	3542,44	R. No R	5	4	No alcanzada	100	100	65,7	R. Parcial	1 (5%)	Mediana de seguimiento: 37 meses (IC 95%: 4-65 meses)	10 pacientes vivos en seguimiento
Sexo	19 hombres 3 mujeres	Creatinina (mg/dL)	21	6	5,6	1,208	R. Alto	6	2	20 meses (IC 0-45)	60	30	9	No Respuesta	0 (0%)	Mediana de supervivencia: 25 meses (IC 95%: 4-45 meses)	
Etiología	0: 2 pacientes 1: 20 pacientes	Hemoglobina (g/L)	21	5,8	17,0	11,361	Logprobable de SLE	7	2	18 meses (IC 0-30)	57,1	26,1	0	Mantenimiento con Rituximab	2 pacientes	Probabilidad de supervivencia (Kaplan-Meier)	<12 meses: 75,3% >12 meses: 55,2% >24 meses: 42,5% >48 meses: 37,3%
Síndrome B	2 pacientes	LDH (U/L)	21	380	5382	602,20	MIPI	Nº pacientes	Votos	Mediana supervivencia	PS 12 meses (%)	PS 24 meses (%)	PS 36 meses (%)	Mantenimiento con Rituximab	2 pacientes		
Extramedular	10 pacientes (45,5%)	Leucocitos (x10 ⁹ /L)	21	4,0	45,1	14,033	R. No R	0		No alcanzada	100	100	100	R-CHOP/TPH	1 paciente fallecido a 20 meses del diagnóstico 2 pacientes vivos <12 meses		
Terminales estrogénicamente afectas	2: 2 pacientes 1: 14 pacientes 2: 3 pacientes	Calcifonina (a 10 ⁹ /L)	21	9	80,0	13,1261	R. Alto	7	4	85,7	71,4	37,1					
Infiltración de SNC	10 pacientes	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	21	12	438	175,621	Logprobable de SLE	14	6	22 meses (IC 16-30)	69,2	40,4	30,3				

Conclusiones:

- Observamos una elevada frecuencia de pacientes de edad avanzada al diagnóstico de la enfermedad, lo que condiciona notablemente el pronóstico y las opciones terapéuticas.
- El MIPI fue diseñado en base a un grupo de pacientes incluidos en ensayos clínicos con una mediana de edad (60 años), otorgando un gran valor pronóstico a la edad. En nuestra serie, ha mostrado poca utilidad para estratificar los pacientes, dado que la gran mayoría de casos se presentan con edad avanzada.
- Por el contrario, el IPI, muestra una mejor distribución de los pacientes en los diferentes grupos pronósticos, pese al pequeño tamaño muestral.
- Dada la mediana de edad, sólo un 14% de nuestros pacientes fue subsidiario de tratamiento intensivo (QT con esquema HyperCVAD y autotrasplante de precursores hematopoyéticos).
- Observamos la evolución clínica indolente en dos de nuestros pacientes, uno de los cuales requirió esplenectomía, sin posterior tratamiento; el otro permanece estable sin requerimiento terapéutico.
- En pacientes >65 años, observamos una respuesta al esquema R-CHOP del 62%.
- La mediana de supervivencia no reproduce las expectativas observadas en los estudios más recientes, que incluyen pacientes de edad menos avanzada y mejor pronóstico.
- En definitiva el LM sigue siendo una enfermedad de mal pronóstico con necesidad de avances en el diseño de mejores estrategias terapéuticas específicas para pacientes en edades avanzadas, dado que constituyen, en la práctica clínica habitual, la mayoría de pacientes.

Referencias:

1. Hoster E, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 2008;111:558-565.
2. Herrmann A, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:511-518.
3. Hermine O, et al. Alternating courses of CHOP and DHAP plus Rituximab (R) followed by a high dose Cytarabine Regimen and ASCT is superior to six courses of CHOP plus R followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma. ASH 2010. Abstract 110.
4. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood 2006; 108: 4003.
5. Kluijn-Nelemans JC, et al. R-CHOP versus R-FC followed by maintenance with Rituximab versus Interferon-Alpha: Outcome of the first randomized trial for elderly patients with mantle cell lymphoma. ASH 2011. Abstract 439.



Leucemia mieloblástica aguda con mutaciones en el gen *NPM1*, una entidad diferente

Vera B., Navarro I., Alonso C., Luna I., López M., Such E., Gordón L., Ibañez M., Gómez-Seguí I., Barragán E., Sempere A., Senent M.L., Pérez Sirvent, M.L., Lorenzo I., Cervera J., López F., Martín G., Sanz J., Martínez Cuadrón D., Montesinos P., Martínez J., Sanz G., Sanz

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

INTRODUCCIÓN

El gen *NPM1* está localizado en el cromosoma 5q35 y la mayor incidencia de mutaciones se observa en el exón 12. La nucleofosmina (proteína codificada por el gen *NPM1* e implicada en la apoptosis y ciclo celular) se expresa normalmente en el nucleolo, en caso de que exista mutación del gen *NPM1* tendrá una expresión citoplasmática y, por tanto, aberrante, sirviendo como marcador de dicha mutación. La leucemia mieloblástica aguda (LMA) con mutaciones en el gen *NPM1* suele presentar unas características propias que han permitido clasificarla como una entidad provisional en la Clasificación OMS 2008 (WHO, World Health Organization Classification).

OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es describir la serie de pacientes con LMA con mutaciones en *NPM1* (*LMA_NPM1+*) diagnosticadas en nuestro centro, comparar los resultados con las características clínicas, epidemiológicas, morfológicas, inmunofenotípicas, moleculares y genéticas de este subgrupo de pacientes descritas por la clasificación de la OMS y analizar la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de recaída en las diferentes subclasificaciones moleculares y genéticas.

MATERIAL Y METODOS

Se han analizado un total de 280 casos de LMA primaria y secundaria diagnosticados en nuestro centro entre el año 1997 y el 2011, de los cuales 74/280 (26,5%) casos presentan mutaciones en el gen *NPM1*. Se ha realizado un estudio descriptivo de las características propias incluidas en esta entidad de los 74 pacientes con *LMA_NPM1+*.

RESULTADOS

Tras analizar los resultados se observa que las características de nuestra serie son similares a las descritas por la clasificación de la OMS (Tabla 1 y 2). La *LMA_NPM1+* predomina en mujeres adultas con presencia habitual de clínica hemorrágica gingival, adenopatías e infiltración cutánea; suele ser hiperleucocitaria al diagnóstico con un recuento elevado de células blásticas en médula ósea y sangre periférica, asociando anemia y trombopenia, tal como vemos en nuestra serie.

Según la clasificación de la OMS, predominan los subtipos M4 y M5 de la FAB, en cambio en nuestra serie el subtipo de mayor frecuencia es el M4, seguido del M1. El cariotipo en los pacientes con mutaciones *NPM1* habitualmente es normal y suele presentar positividad de los marcadores inmunofenotípicos propios de la serie mieloide, con presencia además de marcadores monocíticos y una pérdida característica de la expresión de CD34, tal como se observa en nuestra serie.

En cuanto a la asociación con las mutaciones de *FLT3ITD*, se observa una menor supervivencia libre de recaída (Fig. 1) y supervivencia libre de enfermedad (Fig. 2) en aquellos pacientes que presentaban ambas mutaciones frente a los que sólo presentaban mutaciones de *NPM1*. No se encontraron diferencias entre los diferentes grupos de riesgo genético.

Características	N (%)
Edad (rango)	28-92
- ≤60	36 (48,5)
- >60	38 (51,5)
Sexo (H/M)	36/38 (49/51)
Clínica	
-Hipertrfia gingival	9 (12,2)
-Infiltración cutánea	8 (10,8)
-Adenopatías	1 (1,4)
FAB	
-M0	2 (2,5)
-M1	21 (28,5)
-M2	0 (0)
-M4	34 (46)
-M5	13 (18)
-M6	2 (2,5)
-M7	0 (0)
-Inclasificable	2 (2,5)
Hemograma, mediana (rango)	
-Leucocitos ($\times 10^9/L$)	33 (0,6-396)
-PMN ($\times 10^9/L$)	10 (0-72)
-Plaquetas ($\times 10^9/L$)	66 (20-572)
-Hemoglobina (g/dL)	9,3 (6,3-16,5)
-% Blastos en sangre periférica	62 (0-100)
% Blastos en médula ósea, mediana (rango)	90 (22-99)
Tipo (primaria/secundaria)	9/65 (12,5/87,5)
Status (vivo/fallecido)	16/58 (21,5/78,5)

Cariotipo (Normal/anormal)	50/24 (67,5/32,5)
Riesgo citogenético	
-Favorable	0
-Intermedio	59 (79,7)
-Adverso	5 (6,8)
<i>FLT3-ITD</i>	
-Positivo	22 (29,5)
-Negativo	50 (67,5)
<i>FLT3-D835</i>	
-Positivo	7 (9,5)
-Negativo	50 (67,5)
Inmunofenotipo, mediana (rango)	
% de CD34 <20%	3(0-100) 60(81)
% de CD13 $\geq 20\%$	86 (0-100) 70(94,5)
% de CD33 $\geq 20\%$	100 (0-100) 70(94,5)
% de MPO $\geq 20\%$	95 (71-99) 60(86)
% de CD11B $\geq 20\%$	0 (0-100) 36(48,5)
% de CD14 $\geq 20\%$	0 (0-90) 19(25,5)
MFI CD 33 (Mediana de intensidad de fluorescencia)	150,84 (60,91-342,28)

Fig 1. Supervivencia libre de recaída

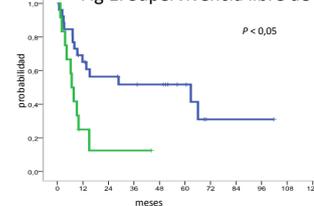
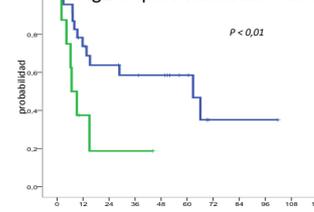


Fig2. Supervivencia libre de enfermedad



CONCLUSIONES

Las características propias de la LMA con mutaciones del gen *NPM1* descritas por la OMS y que han permitido su clasificación como una entidad provisional, se corresponden con las presentadas por nuestra serie de pacientes, lo cual nos permite conocer mejor las características de esta entidad así como sus factores pronósticos, y por tanto, mejorar el tratamiento de este tipo de leucemia.



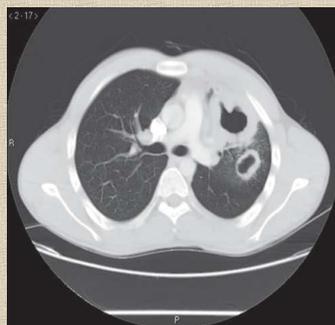
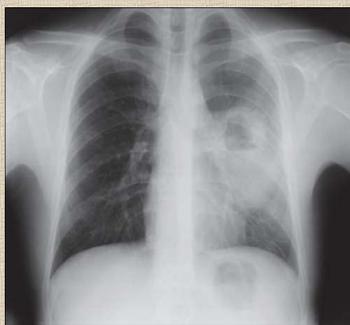
LINFOMA PRIMARIO PUMONAR (LPP): 8 CASOS. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA

R. Lluch-García, M. Valero-Núñez, T. Bautista-Claver, M.M. Luis-Hidalgo, A. López-Martínez, E. Monzó-Castellano, J.R. Mayans-Ferrer.
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

INTRODUCCIÓN:

- El LPP representa el 0.5-1% de las neoplasias primarias pulmonares.
- El LPP no Hodgkin (LPPNH) representa el 3-4 % de los casos de LNH con afectación extranodal, y menos del 1% de los LNH. La forma más frecuente de LPP son los LNH-B de bajo grado (58-87%), siendo hasta el 90% tipo MALT. Los LNH-B de alto grado son menos frecuentes (11-19%).
- Del LPPH, menos de 100 casos han sido descritos. El subtipo histológico más frecuente es el de esclerosis nodular.
- Puede presentarse como un nódulo pulmonar solitario, múltiples nódulos o como lesiones pulmonares cavitadas, existiendo un amplio diagnóstico diferencial. La biopsia pulmonar confirma el diagnóstico.
- El tratamiento no está bien establecido. Se usan los regímenes quimioterápicos utilizados para el tratamiento de linfoma nodal según el subtipo histológico.

	LPPNH 6 CASOS	LPPH 2 CASOS
SUPTIPO HISTOLÓGICO Y ESTADIO	<ul style="list-style-type: none"> · 4 Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG): 1 estadio IV-A; 3 estadio IV-B · 1 Linfoma B de célula pequeña (LCP) estadio IV-A · 1 Linfoma MALT estadio IV-A 	<ul style="list-style-type: none"> · 1 LH esclerosis nodular (EN) · 1 LH Depleción linfocitaria (DL)
PRUEBAS DIAGNÓSTICA	<ul style="list-style-type: none"> · RX TÓRAX: - 5 casos: Masa cavitada (Ver imagen) - 3 casos: Lesión pulmonar sólida (LCP, MALT y LHDL) · TAC PULMONAR: 7 casos afectación pulmonar parenquimatosa bilateral (excepto MALT) · PAAF pulmonar realizada en 3 casos: NO DIAGNÓSTICA · BIOPSIA PULMONAR: DIAGNÓSTICA EN TODOS LOS CASOS 	
TRATAMIENTO Y RESPUESTA	<ul style="list-style-type: none"> R-CHOP · 2 LBDCG: Exitus por complicaciones · 2 LBDCG: Fracaso terapéutico (FT) - 2ª línea: R-ESHAP: 1 FT, 1 Respuesta parcial · LCP y MALT: Respuesta completa 	<ul style="list-style-type: none"> ABVD · EN: Respuesta completa · DL: FT



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Absceso Pulmonar
- Infección pulmonar: tuberculosis, hongos (aspergilosis, histoplasmosis...)
- Quiste hidatídico
- Carcinoma bronquial primario
- Metástasis pulmonar nodular
- Neumonía necrotizante
- Enfermedad de Wegener
- Neumoconiosis
- Infarto pulmonar

CONCLUSIONES

- El LPP es una enfermedad rara.
- Las manifestaciones clínicas son variadas: tos, expectoración, dolor torácico.
- Para establecer el diagnóstico de LPP: la enfermedad debe estar limitada al pulmón con o sin adenopatías hiliares, tener histología que confirme el diagnóstico de linfoma y excluir otras enfermedades causantes de lesión pulmonar.
- El diagnóstico diferencial es muy amplio, motivo que en ocasiones retrasa el diagnóstico.
- La biopsia de la lesión pulmonar es necesaria para el diagnóstico.
- En nuestro caso el LPPNH de alto grado ha demostrado tener un mal pronóstico.
- El tratamiento para el LPPNH no está bien establecido.

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA CON INFILTRACIÓN CUTÁNEA. A PROPÓSITO DE TRES CASOS.

M. Valero-Núñez, T. Bautista-Claver, R. Lluch-García, B. Rodrigo-Nicolas, M.M. Luis-Hidalgo, C. Benet-Campos, M.D. Carrera-Merino, C. García-Ballesteros, I. García-Navarro, A. López-Martínez, F. Mena-Rodríguez, R. Sancho-Tello de Carranza, J.J. Terrádez, E. Monzó-Castellano, J.R. Mayans-Ferrer.
Hospital Arnau de Vilanova de Valencia

INTRODUCCIÓN:

- La incidencia de la Leucemia Linfática Crónica (LLC) en Europa es de 5.87 y 4.01 casos por 100000 habitantes al año en hombres y mujeres respectivamente.
- Aparecen lesiones cutáneas en más del 25% de pacientes con diagnóstico de LLC.
- Pueden ser causadas por infiltración cutánea por células leucémicas (lesiones específicas) o bien por otra patología concomitante (lesiones inespecíficas).

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
Paciente	Mujer, diagnóstico a los 68 años de LLC estadio IV (Rai), A (Binet). IPI 3 con masa Bulky abdominal.	Hombre, diagnóstico de LLC a los 57 años, estadio I (Rai), A (Binet).	Hombre, diagnóstico de LLC a los 69 años, estadio I (Rai), A (Binet).
Tiempo hasta aparición de lesiones cutáneas tras diagnóstico	9 años y 3 meses	2 años y 10 meses	6 años y 10 meses
Presentación clínica	Nódulo violáceo de 2 cm de diámetro en hombro derecho (Imagen 1)	Múltiples pápulo-pústulas eritematosas en tronco y miembros	Infiltración violácea de pabellón auricular izquierdo (Imagen 2)
Diagnóstico clínico inicial	Infiltración específica por LLC	Foliculitis vs cutánides	Lupus pernio, lupus subagudo, lupus vulgar vs infiltración específica
Infiltración por LLC	Sí	Sí	Sí
Tratamiento	Exéresis completa	Corticoide tópico R-FC	R-CVP
Evolución	Éxito no relacionado con su hemopatía	Remisión completa cutánea y hematológica	Remisión completa cutánea y hematológica



Figura 1. Nódulo violáceo en brazo derecho en el caso 1.



Figura 2. Infiltración violácea de pabellón auricular izquierdo y nariz en el caso 3

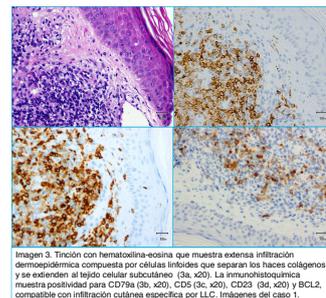


Imagen 3. Tinción con hematoxilina-eosina que muestra extensa infiltración dermoepidérmica compuesta por células linfoides que separan los haces colágenos y se extienden al tejido celular subcutáneo (3a, x20). La inmunohistoquímica muestra positividad para CD79a (3b, x20), CD5 (3c, x20), CD23 (3d, x20) y BCL2, compatible con infiltración cutánea específica por LLC. Imágenes del caso 1.

CONCLUSIONES:

- La aparición de lesiones cutáneas en pacientes con LLC (más del 25%) es más frecuente que la afectación cutánea en otras leucemias o linfomas de células T.
- Es necesario el estudio histopatológico e inmunohistoquímico para establecer el diagnóstico diferencial entre lesiones específicas (leucemia cutis) o inespecíficas.
- La leucemia cutis aparece en un pequeño porcentaje (4-20%) de los pacientes afectados por LLC. Puede ser el primer signo de enfermedad (leucemia cutis aleucémica).
- La clínica cutánea de la leucemia cutis es muy variable, como muestran los pacientes descritos. Frecuentemente afectan a la cara, y pueden simular otras dermatosis de mayor incidencia, como el lupus pernio (caso 3).
- Algunos autores afirman que no se afecta de forma significativa la supervivencia de los pacientes con LLC e infiltración cutánea. Kaddu et al sugieren que existen dos patrones histológicos con relevancia pronóstica, aquellos infiltrados de linfocitos B pequeños sin cambios epidérmicos tendrían mayor supervivencia
- Son necesarias series más extensas de pacientes para establecer tanto la incidencia como las formas clínicas más frecuentes, Así como para conocer si la afectación cutánea pudiera ser considerada un factor pronóstico en la historia natural de la LLC.

Mutación del gen *NOTCH1* en leucemia linfática crónica con trisomía del cromosoma 12

Cañigral C¹, Salazar CJ¹, Boluda B¹, Such E¹, Jarque ¹I, Gomis F¹, Cervera J¹, Luna I¹, Ibáñez M¹, Gómez-Seguí I¹, López-Pavía M¹, Senent L¹, Sempere A¹, Arnao M², Vicente AI.², Pérez-Sirvent ML, Sanz MA.
Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia¹. Hospital Universitario de la Ribera, Valencia².

INTRODUCCIÓN:

La leucemia linfática crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en adultos en los países occidentales. Hasta un 80% de los pacientes presentan alteraciones genéticas detectadas mediante FISH. Recientemente se han identificado mutaciones del gen *NOTCH1* con posible impacto negativo en la evolución de la enfermedad. *NOTCH1* codifica una proteína transmembrana con función transcripcional que participa en la diferenciación, proliferación y apoptosis celular mediante la activación de múltiples genes diana, incluyendo *C-MYC*. La mutación más frecuente en la LLC es P2515fs (c.7544_7545delCT), producida por la delección de dos pares de bases que conlleva un cambio de pauta de lectura y la activación constante de la proteína. La prevalencia estimada de las mutaciones en LLC al diagnóstico es de 10%, incrementándose hasta el 25% en el subgrupo de pacientes con trisomía del cromosoma 12.

OBJETIVOS:

Estudiar la presencia de la mutación c.7544_7545delCT de *NOTCH1* en 20 pacientes diagnosticados de LLC con trisomía 12 entre 2002 y 2011 y cuyo estudio citogenético se realizó en nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODOS:

- Las características de los pacientes se presentan en la Tabla 1.
- El estudio se realizó en muestras de DNA genómico de sangre periférica.
- El exón 34 fue amplificado mediante cebadores específicos (Del Giudice *et al.*, 2012) seguida de una secuenciación directa tipo Sanger utilizando ABIPRISM 3130 DNA Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA). El resultado se correlacionó con el GeneBank Accesion number NP_005202.2. Como control negativo se utilizó DNA de donantes sanos procedente del Biobanco La Fe.
- Para incrementar la sensibilidad del estudio se puso a punto una PCR alelo-específica (ASO-PCR) cualitativa no competitiva. Esta técnica se basa en el diseño de sondas de oligonucleótidos específicas para el alelo mutado y el alelo wild-type, permitiendo identificar la presencia de mutación en hetero u homocigosis. Todos los casos fueron testados por duplicado, junto con un control positivo y negativo para la mutación.
- Dada la homología de las secuencias mutada y wild-type, con el fin de descartar amplificación de alelos wild-type o de productos inespecíficos, se realizó secuenciación específica del producto amplificado mediante ASO-PCR.

RESULTADOS:

La secuenciación directa tipo Sanger permitió detectar mutaciones en 2/20 (10%) pacientes. Mediante la técnica ASO-PCR se aumentó el número de casos positivos detectados a 7/20 (35%) pacientes. Todas las mutaciones nuevas encontradas fueron confirmadas mediante la secuenciación del producto obtenido en la ASO-PCR específica para el alelo mutado.

El 71% de los pacientes en los que se detectó la mutación presentaron trisomía 12 como única alteración citogenética. Las características de los pacientes con *NOTCH1* mutado se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de la serie global de pacientes y de los que presentan *NOTCH1* mutado.

Características	Serie Global (N)	<i>NOTCH1</i> mutado (N)
Pacientes	20	7
Sexo		
•Hombre	6	2
•Mujer	14	5
Edad (mediana en años)	69	74
Citogenética		
•Trisomía 12 aislada	13	5
•+ del17p13	2	
•+ del13q14.3	2	
•+ del11q22-23	1	1
•+ del11q22-23 + 17p13	1	
•+ traslocación IgH	1	1

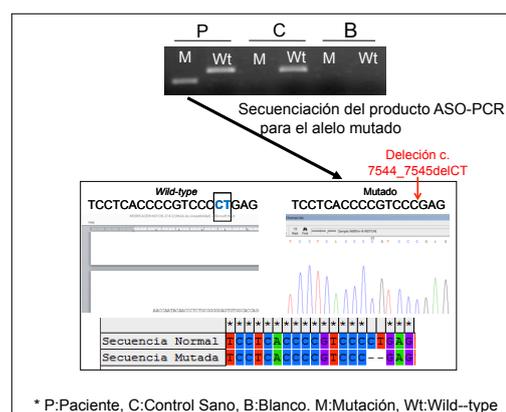


Figura 1. ASO-PCR (arriba). Secuenciación del producto de ASO-PCR (abajo).

CONCLUSIONES:

En este estudio hemos detectado la presencia de la mutación P2515fs de *NOTCH1* en un 35% de pacientes con LLC y trisomía 12, confirmando la elevada prevalencia de la mutación en este subgrupo de pacientes. La mayor incidencia de la mutación se observa en los pacientes que presentan una trisomía del cromosoma 12 como única alteración citogenética.

La técnica de ASO-PCR es un método sensible y fiable para la detección de la mutación estudiada, constituyendo una herramienta útil para caracterizar de forma más precisa el perfil genético de la LLC.

Nuevas estrategias de análisis en citometría de flujo para el diagnóstico de la enfermedad mínima residual en mieloma múltiple

E. Mora¹, P. Beneit¹, F. Tarín¹, B. Villarrubia¹, A. Mauricio¹, ML. Fernández¹, S. Salazar¹, FJ. De Paz¹, J. Verdú¹, T. López¹, C. Gil¹, P. Fernández¹, C. Rivas¹, JL. Sánchez-Majano², S. Sánchez³, C. Fernández⁴, V. Castaño⁵, M. Blanes⁵, J. Bernabéu⁵ y JJ. Verdú¹

1. Hospital General de Alicante, 2. H. Universitario de San Juan, 3. H. de Villajoyosa, 4. H. de la Vega Baja, 5. H. Universitario de Elda

Introducción:

- La utilización de agentes nóveles y terapias intensivas ha aumentado la calidad de las respuestas en mieloma múltiple (MM), haciendo necesario el desarrollo de técnicas más sensibles para monitorizar la enfermedad¹.
- En los últimos años, el estudio de enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo multiparamétrica de 4 colores y PCR ha demostrado que la obtención de EMR<0.01% es un factor pronóstico independiente para la supervivencia en pacientes sometidos a TASPE¹.
- No obstante, la pérdida selectiva de células plasmáticas (CP) por la manipulación de la muestra, los cambios en el inmunofenotipo de las CP neoplásicas residuales, y la reaparición de un número creciente de CP normales, pueden dificultar la identificación de pequeñas poblaciones patológicas, limitando la sensibilidad de la técnica.

Objetivos:

- Optimizar un panel de 8 colores restringido a los anticuerpos de superficie que con más frecuencia sean de expresión aberrante en la célula plasmática neoplásica.
- Revisar nuestra sistemática de estudio y proponer una forma sencilla y reproducible para identificar poblaciones residuales con alta sensibilidad.

Material y Métodos:

- Aspirado de médula ósea en tubo EDTA (1 cm³)
- Citómetro de flujo multiparamétrico de 8 colores FACS Canto[®] II.
- Panel de anticuerpos monoclonales según las recomendaciones del grupo europeo, y validados según nuestra propia experiencia.
- Interpretación con sistema de análisis Infinicyt 1.6[®], con la opción APS. ★

Pacientes:

- Se analizan
 - 30 controles sanos
 - 60 GMSI
 - 60 pacientes con MM al diagnóstico
 - 40 pacientes con MM post-tto en RC

	Perfil de expresión normal (% expresión en CP normales)	% GMSI con EXPR. ANORMAL	% MM con EXPR. ANORMAL
CD45	POSITIVO >75%	65.3%	83.8%
CD19	POSITIVO >70%	58.4%	90.1%
CD27	POSITIVO >90%	36.7%	73.7%
CD28	NEGATIVO <10%	53.1%	64%
CD10	NEGATIVO <5%	36.7%	45.9%
CD200	HETEROGÉNEO 30-50%	42.3%	72.2%
CD56	NEGATIVO <40%	54.8%	73.3%
CD20	NEGATIVO <10%	46.7%	44%
CD81	POSITIVO >50%	26.6%	64%
CD117	NEGATIVO <7%	53.3%	53.3%

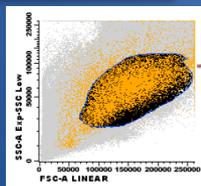
APS

- Opción del programa Infinicyt que separa eficazmente subpoblaciones celulares, integrando todos los parámetros de los anticuerpos utilizados, tamaño y complejidad.
- La utilización en estudios analizados con 8 fluorescencias identifica una verdadera "huella dactilar" de la población neoplásica

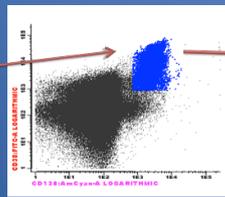
	FITC	PE	PerCP Cy5.5	PE Cy7	APC	APCH7	HORIZON V450	HORIZON V500
1	CD38	CD27	CD200	CD19	CD28	CD10	CD45	CD138
2	CD38	CD20	β2-mg	CD56	CD117	CD81	CD45	CD138

Porcentaje de nuestros pacientes que expresan de manera aberrante los antígenos testados.

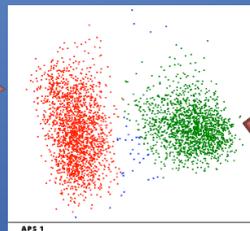
Resultados:



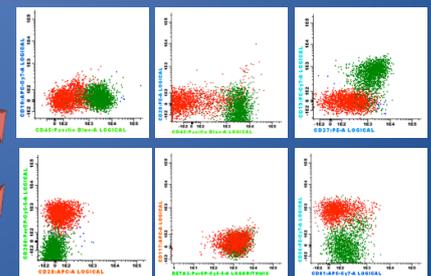
Superponemos la imagen de referencia del estudio diagnóstico inicial, y hacemos una selección de la población a estudiar por similitud a la original.



Seleccionar la totalidad de CP mediante la expresión de CD138 y CD38, y la analizamos con la opción APS.



El APS separa con claridad la selección anterior en dos subpoblaciones



Mediante la combinación de anticuerpos seleccionada identificamos con claridad la población aberrante residual (rojo), que se distingue de las CP normales (verde).

Conclusiones:

1. La estrategia descrita permite detectar y discriminar las poblaciones normales de las patológicas de forma sencilla y reproducible, incluso en casos con cambios inmunofenotípicos tras la recaída .
2. A diferencia de la mayoría de combinaciones de 4 colores, no precisa detección de inmunoglobulinas citoplásmicas y, por tanto, evita pérdidas selectivas celulares por manipulación y permeabilización.
3. Dada la alta sensibilidad y la posibilidad de detectar poblaciones muy pequeñas, creemos factible poder aumentar la sensibilidad de la técnica de 10⁻⁴ a 10⁻⁵.

Bibliografía:

1. Hart A. et al. Minimal Residual Disease in Myeloma. Are there yet?. Biol Blood Marrow Transplant 18: 1790-1799 (2012).
2. Paiva B. et al. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Blood. 2012; 119: 687-691.
3. Rawstron AC. et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. Haematologica. 2008; 93 (3): 431-438
4. Rawstron AC. et al. Flow cytometric disease monitoring in multiple myeloma: the relationship between normal and neoplastic plasma cells predicts outcome after transplantation. Blood. 2002; 100 (9): 3095-3100

PAPEL DE LOS MicroRNAs 223 Y 132 EN LA REGULACIÓN EPIGENÉTICA DEL GEN DE TUMOR DE WILMS (WT1) EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA



Luna I, Such E, Cervera J, Llop M¹, Ibáñez M, Gómez-Seguí I, López-Pavía M, Barragán E¹, Fuster O¹, Dolz S¹, Cañigral C, Salazar C, Boluda B, Martínez-Cuadrón D, Montesinos P, Senent L, Pérez Sirvent ML, Bellmunt E², Amigo R², Silla MA, Martín AB, Martín I, Martín-Aragonés G, Martínez J, Sanz MA.

Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ¹ - Unidad de Biología Molecular, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, ² - Biobanco Hospital La Fe.

INTRODUCCIÓN

La alteración de los patrones de expresión de los microRNAs (miR) ha sido reconocida como un mecanismo de regulación epigenética, y se ha descrito su capacidad de inducir cambios en la expresión de diversos genes en cáncer. La neutralización de la activación de oncogenes por inhibición epigenética de sus miR reguladores supondría el cambio del fenotipo leucémico. Así, la identificación y estudio de las consecuencias moleculares y biológicas producidas por los miR es esencial para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Se ha sugerido que el RNAm de WT1 podría estar regulado por los miR-132 y miR-223 (The 5th International Conference on WT1 in Human Neoplasia); sin embargo, se desconoce el papel que pudieran jugar en la regulación epigenética del gen WT1 en la Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA).

OBJETIVOS

- Cuantificar la expresión de los miR-223 y miR-132 en una serie de pacientes con LMA de novo al diagnóstico y en una serie de controles sanos.
- Analizar el potencial papel pronóstico de estos microRNAs en nuestra serie de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 151 muestras de médula ósea de pacientes con LMA de novo al diagnóstico, 21 muestras de sangre periférica de individuos sanos (controles) y 4 selecciones de células CD34+ de sangre de cordón umbilical (calibrador). Todas las muestras fueron proporcionadas por el Biobanco del Hospital La Fe. El RNA total fue extraído manualmente mediante el método de TRIzol (Invitrogen®) y retrotranscrito a cDNA usando el kit miScript Reverse Transcription (Qiagen®) según las instrucciones del fabricante. Posteriormente se realizó una Q-RT-PCR de los miR-223, miR-132 y RNU6b (control interno) en el LightCycler480 (Roche®). Se aplicó el método del ΔΔCT para cuantificar la expresión de los miRNAs. Todas las muestras fueron analizadas por duplicado. Para establecer el mejor punto de corte de los miRNA se usó el paquete estadístico R, v2.9.0 (R Development Core 2008). El resto de análisis estadísticos (Chi², U-Mann-Whitney, correlación de Pearson y Kaplan-Meier) fueron llevados a cabo con el programa SPSS, versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Las principales características de la serie se describen en la Tabla 1. Las medianas de expresión de miR-223 y miR-132 en la serie de casos, controles y en los calibradores están representados en la Figura 1. Los pacientes con LMA mostraron una expresión menor de los miR con respecto a la serie control. La expresión de ambos miR mostró una correlación inversa con los niveles de expresión de WT1, que alcanzó significación estadística en el caso del miR-132 (Figura 2). De esta forma, los pacientes con baja expresión del miR-132 mostraron con mayor frecuencia sobreexpresión de WT1. No se observaron diferencias significativas entre los niveles de expresión de estos dos microRNAs en el análisis de supervivencia realizado a la serie global.

Tabla 1. Características de los pacientes

Características	Pacientes, N (%)
Total	151
Edad, años (rango)	59 (17-91)
Sexo	
Hombre	84 (56)
Mujer	67 (44)
Grupo de riesgo citogenético	
Favorable	17 (14)
Intermedio	84 (69)
Adverso	21 (17)
FAB	
M0	9 (7)
M1	30 (22)
M2	29 (21)
M3	7 (5)
M4	32 (24)
M5	20 (15)
M6	7 (5)
M7	0
Bifenotípica	2 (1)
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	
Mediana	22
Rango	4-396
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	
Mediana	55
Rango	4-508
Hemoglobina (g/dL)	
Mediana	9,33
Rango	3,2-16,6
Expresión WT1 *	
Mediana	875
Rango	4-396

* copias WT1 / copias GUS x 10⁴

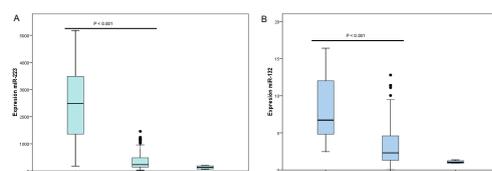


Figura 1. Expresión de los miR-132 (A) y miR-223 (B) en la serie de casos, controles y células CD34+.

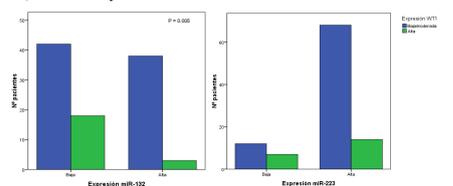


Figura 2. Expresión de miR-132 (A) y miR-223 (B) según los niveles de expresión de WT1 de la serie de pacientes.

CONCLUSIONES

En nuestra serie de pacientes con LMA los miR-132 y miR-223 se encontraron infraexpresados con respecto al grupo control. Además, aquellos pacientes con infraexpresión de miR-132 mostraron con mayor frecuencia sobreexpresión de WT1, demostrando el importante papel que juegan los mecanismos epigenéticos en la regulación de WT1.



REGISTRO ESPAÑOL DE MIELOFIBROSIS: ANÁLISIS DESCRIPTIVO

H. Jaddi, M. Gómez, J.C. Hernández-Boluda en representación del grupo GEMFIN
Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario de Valencia



Introducción

La mielofibrosis (MF) primaria es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por una intensa fibrosis de médula ósea, hematopoyesis extramedular y leucoeritroblastosis. Se trata de una entidad poco frecuente, con una incidencia entre 5-7 casos/100000 habitantes/año. Además, alrededor de un 10% de los pacientes con trombocitemia esencial y policitemia vera desarrollan una transformación mielofibrótica tras 10 años de período evolutivo.

Por su baja incidencia la cooperación interhospitalaria es necesaria para profundizar en el conocimiento de esta enfermedad. En este sentido el Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas – GEMFIN- creó el 1 junio del 2011 el "Registro Español de Mielofibrosis"

Objetivos del registro

- Estimar la incidencia y la distribución de la MF en España
- Analizar las características y el comportamiento de la MF
- Evaluar las estrategias terapéuticas y sus resultados
- Analizar la supervivencia y estimar la importancia de los factores pronósticos.

Características de la serie

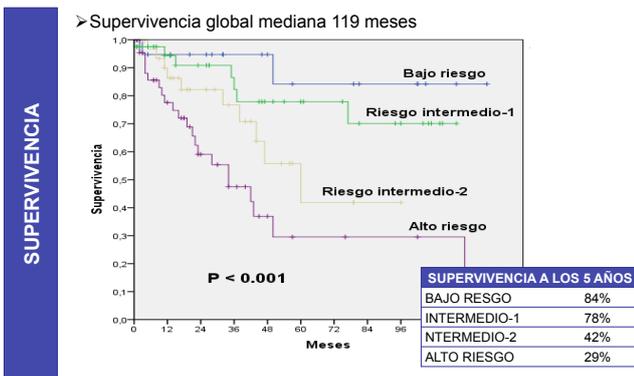
Nº de pacientes	145
Nº de centros	18
Pacientes por centro*	3,5 (1-36)
Fecha diagnóstico	Abril/2000 – Diciembre/2012
Edad *	66 años (23-89)
Sexo (H/M)	84/61
Tipo de MF	Primaria 102 (70%) Secundaria 43 (30%)
	Post PV 16 Post TE 27
Seguimiento *	26,5 meses (0-12)

Grupos de riesgo (IPSS) ²	Global (N=145)		
	Bajo	Primaria (N=102)	Secundaria (N=43)
Bajo	23 (15,9%)	15 (15%)	8 (19%)
Intermedio-1	40 (27,6%)	29 (28%)	11 (25,5%)
Intermedio-2	34 (23,4%)	21 (21%)	13 (30%)
Alto	48 (33,1%)	37 (36%)	11 (25,5%)

TRATAMIENTO	Abstención terapéutica	
	Nº	%
De la anemia	EPO/Darbo	29 (20%)
	Soporte transfusional	29 (20%)
	IMiDs	8 (5,5%)
	Danazol	16 (11%)
	Citorreductor:	93 (64%)
De las manifestaciones hiperproliferativas	HU	89
	INF	4
	Otros	17
	Irradiación bazo	4 (3%)
	Esplenectomía	5 (3%)
Anti-Jak	18 (12%)	
Trasplante Alogénico	14 (10%)	

CARACTERÍSTICAS AL DIAGNÓSTICO	Cínica	
	Nº	%
Examen Físico	Esplenomegalia	85 (58%)
	Hepatomegalia	25 (17%)
	Hb, g/dL*	10,5 (3,2-17,7)
	Leucocitos, x10 ⁹ /L*	9,6 (12-55)
	Leucocitos ≥ 25x10 ⁹ /L	16 (11%)
Pruebas diagnósticas	Plaquetas, x10 ⁹ /L*	322,5 (7-1436)
	Plaquetas < 50x10 ⁹ /L	7 (5%)
	Blastos SP ≥ 1%	64/137 (47%)
	Histología BMO	
	MF-1	43%
MF-2	43%	
MF-3	14%	
Cariotipo aberrante	19/79 (24%)	
JAK2 V617F+	78/120 (65%)	
Nivel EPO (<125 U/L)	52/75 (69%)	

EVOLUCIÓN	Complicaciones N=27	
	Nº	%
Éxitus N=44	Trombosis	15 (10%)
	Arteriales 7/Venosas 8	
	Hemorragia mayor	14 (10%)
	Leucemia aguda (LA)	7 (5%)
	Neoplasia sólida	6 (4%)
Éxitus N=44	Mielofibrosis	12 (27%)
	Infeción	7 (16%)
	Leucemia Aguda	7 (16%)
	Insuficiencia Cardíaca	5 (11%)
	Neoplasia sólida	4 (9%)
	Insuficiencia Respiratoria	2 (4,5%)
	Trombosis	1 (2%)
	Otras	5 (11%)
	Desconocidas	1 (2%)



Conclusiones

- Las características clínicas de la serie reproducen las descritas en la bibliografía de los pacientes con MF.
- El amplio espectro de los tratamientos utilizados refleja la variabilidad clínica de esta enfermedad.
- Se confirma el valor pronóstico del IPSS en una serie independiente de pacientes procedentes de 18 hospitales de nuestro país.

Referencias

1. Tefferi A. Pathogenesis of Myelofibrosis with myeloid metaplasia. J Clin Oncol 2005; 23:1356-1363
2. Cervantes F et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2009; 113:2895-2901

* Mediana (extremos)

SINDROME DE BALLANTYNE: OTRA CAUSA DE TROMBOCITOPENIA EN LA GESTACIÓN

Lancharro Anchel A., Jarque Ramos I., Solves Alcaina P., Carpio Martínez N., Cano Ferri I.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Ballantyne (también denominado síndrome del triple edema o *Mirror Syndrome*), es una entidad rara caracterizada por la asociación de edema materno con hydrops fetalis. La patogenia es desconocida y su incidencia no está clara, aunque posiblemente esté infradiagnosticado. Este síndrome se ha descrito asociado a muchas patologías fetales (isoimmunización Rh, malformaciones cardíacas, infección por parvovirus B19, tumores congénitos...). La clínica en la gestante consiste en ganancia de peso rápida, edematización generalizada y aparición de disnea. Generalmente la finalización de la gestación es necesaria, si bien cualquier intervención que revierta el edema fetal puede hacer desaparecer este "efecto espejo" en la madre.

CASO CLÍNICO

Paciente de 37 años remitida a urgencias obstétricas de nuestro hospital en la semana 28+3 de gestación por sospecha de *hydrops fetalis* y amenaza de parto prematuro (APP).

Antecedentes:

- Hemicolecotomía izquierda a los 17 años por malformación congénita intestinal. Preciso transfusión de 4 UCH.
- Se detecta en estudio Inmuno-hematológico: **Anti-c.**
- Obstétricos: G2P1. Parto pretérmino en la semana 35 con Ictericia neonatal por anemia hemolítica autoinmune.

EXPLORACIÓN

Gestante:

TA: 134/ 69 Tª 36,3°C

Edema de MMII con fovea hasta rodilla

Palidez mucocutánea

Feto:

Ecografía semana 24: Ascitis fetal generalizada y edema nuchal importante. **Hydrops fetalis.**

P. COMPLEMENTARIAS

• **Análítica al ingreso:**

Hemoglobina 9,4 g/dL, Leucocitos 5 x10⁹/L (fórmula normal),

Plaquetas 114 x10⁹/L

Proteínas totales 5,3 g/dL GOT 17 U/L GPT 8 U/L

Hemostasia: normal

• **Estudio inmunohematológico: Anti c <1/512 y Anti E <1/2**

• **Sedimento orina: indicios de proteínas**

• **Serologías: negativas**

EVOLUCIÓN

El 6º día de ingreso comienza con **disnea progresiva**, aumento de **edema en MMII** (hasta raíz) y tendencia a la **oliguria**. Además **epistaxis** y **gingivorragias**.

• En analítica de control se observa: **LDH 600 U/L, Hemoglobina 9,4 g/dL, Plaquetas 45 x10⁹/L, Proteinuria ++**

• Frotis SP: 1-2 esquistocitos por campo, policromasia de la serie roja y algún eritroblasto aislado. Ausencia de agregados plaquetares, algunas plaquetas de gran tamaño.

• Se realiza transfusión intraútero por anemia fetal grave.

**CAÍDA RECuento
PLAQUETAR+EMPEORAMIENTO CLÍNICO
SIN CAMBIOS EN EL FROTIS.**

**CESÁREA URGENTE
(placenta edematosa)**

Tras el parto:

Mejoría clínica completa.

Resolución de la trombocitopenia.

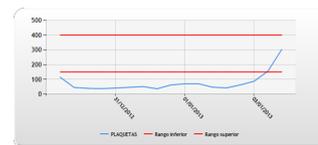
Estudio de Hemólisis: Haptoglobina 10 mg/dL y HB libre 3,84mg% de Hb que se normalizaron en tres días.

LDH: 600-650U/L.

Sin signos de microangiopatía en las extensiones de sangre periférica posteriores.

Función renal preservada en todo momento.

El recién nacido precisó una exanginotransfusión con evolución satisfactoria.



Evolución cifra de plaquetas.

DISCUSIÓN

• La trombocitopenia, es una alteración hematológica relativamente frecuente durante el embarazo. Aunque en la mayoría de los casos se trata de una trombocitopenia gestacional, un porcentaje considerable forma parte de un grupo heterogéneo de patologías cuyo diagnóstico diferencial puede ser complejo.

• El Síndrome de Ballantyne es una entidad del embarazo rara y poco conocida, que puede cursar con plaquetopenia.

• Por lo tanto es necesario contemplarlo en el diagnóstico diferencial de estas patologías que presentan trombocitopenia hacia el final de la gestación, con importantes implicaciones para el pronóstico y tratamiento.

	HELLP	PREECLAMPSIA	SHU	PTT	MIRROR SYNDROME
HTA	+++	+++	++	+	+/-
PROTEINURIA	++	++	+++	+/-	+/-
HEMOLISIS	+++	+/-	+++	+++	-
FALLO RENAL	+	+/-	+++	+++	-
TROMBOCITOPENIA	+++	+	+++	+++	++
ELEV.TRANSAMINANAS	+++	+	+/-	+/_	-

Diagnóstico diferencial de la trombocitopenia en la gestante.

A propósito de un caso: Síndrome de Heyde

S. Almela Rambla, P. Martínez Pons, E. Mas Esteve, A.F. Arbeláez, M. Mas Esteve, R. García Boyero, J. Marco Buades, E. Viciano Delibano, J.M. Clavel, E.M. Donato, S. Beltrán, A. Blanquer, T. Gozalbo, G. Cañigral. 5º Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario General de Castellón.

Introducción

El síndrome de Heyde se caracteriza por la presencia de la tríada: estenosis aórtica [o miocardiopatía de alto flujo tipo miocardiopatía hipertrófica, comunicación interventricular, ductus arteriosus persistente (síndrome de Heyde-like)]; angiodisplasia de colon y síndrome de von Willebrand adquirido tipo IIA.

La estenosis aórtica condiciona la presencia de angiodisplasia en relación a la suelta de microémbolos de colesterol desde el aparato valvular, que desencadena fenómenos de dilatación postembolígena en la microcirculación intestinal distal, siendo por tanto responsable de la formación de angiodisplasia. Se produce la ruptura de los multímeros de von Willebrand al pasar por el jet vascular, encontrándonos con una alteración cualitativa en la adhesión/agregación plaquetar.

El recambio valvular protésico se ha establecido como la única opción terapéutica curativa aún en ausencia de criterios cardiológicos para el mismo, observándose incluso disminución/desaparición de la angiodisplasia.

Objetivo

Dar a conocer el síndrome de Heyde a propósito de un caso.

Caso clínico

Paciente varón de 66 años, con antecedentes de miocardiopatía hipertrófica moderada, valvulopatía mitral, angiodisplasia de colon, hipertrofia benigna de próstata y anemia no filiada con historial de politransfusión, que ingresa en Cardiología por dolor torácico típico sin alteraciones electrocardiográficas y sin movilización de enzimas miocárdicas.

Durante el ingreso, aumento del sangrado y anemización progresiva, que requiere mayores necesidades transfusionales. Paralelamente inicia clínica de distrés respiratorio con estertores húmedos y desaturación, acompañada de episodios de hemoptisis franca. Se realiza fibrobroncoscopia apreciándose ocupación alveolar hemática submasiva con hemorragia en sábana sin punto sangrante claro.

Analíticamente destaca, hemostasia básica y recuento plaquetar en rango de normalidad, por lo que, ante la sospecha de posible coagulopatía adquirida, no imputable a fármacos, se pauta tratamiento con ácido tranexámico a dosis plenas y se inicia estudio. Presenta los valores analíticos observados en la tabla anexa. Debido a la alta sospecha de síndrome de von Willebrand adquirido, por clínica compatible y coagulopatía, se solicita determinación de multímeros objetivándose ausencia de multímeros de muy alto peso molecular.

Tales hallazgos son compatibles con Síndrome de Heyde-like, ya que el paciente presenta cardiopatía con jet en ausencia de estenosis aórtica. Por ello, dada la imposibilidad de recambio valvular, se mantiene tratamiento crónico con ácido tranexámico con resolución de la hemorragia pulmonar, disminución de las necesidades transfusionales y de las tasas de sangrado digestivo.



Estudio de laboratorio	Valores observados	Valores normales
Factor VIII	248 UI/dl	60-140 UI/dl
F. vW Antigénico	228 UI/dl	47-197 UI/dl
F. vW (Co-Ristocetina)	155 UI/dl	50-170 UI/dl
F. vW CBA (ELISA)	>121 UI/dl	60-130 UI/dl
PFA-100 col/ADP	>274 seg.	46-117 seg.
PFA-100 col/epi	>195 seg.	52-183 seg.

Valores analíticos observados en el paciente

Conclusiones

- La presencia de estenosis aórtica (o miocardiopatías en jet) y angiodisplasia de colon, con presencia de sangrado, debería hacernos sospechar un síndrome de von Willebrand adquirido.
- La asociación entre angiodisplasia y coagulopatía en esta entidad justifica mayor tasa de HDB que la angiodisplasia aisladamente.
- El único tratamiento curativo es el recambio valvular. Si no es posible, manejo sintomático con ácido tranexámico/aminocaproico y/o concentrados de factor de von Willebrand/FVIII.
- En los sdr. de von Willebrand de etiología cardiovascular no es útil el empleo de la desmopresina, con tasas de efectividad de menores del 10%.

Bibliografía

1. Heyde's Syndrome: A Review. Gordon E. Pate; Mann Chandavimol; Sheldon C. Naiman et al. The Journal of Heart Valve Disease 2004;13:701-712.
2. Acquired platelet dysfunction may be an aetiologic factor in Heyde's syndrome – normalization of bleeding time after aortic valve replacement. M. Olsson; R. Hultcrantz; S. Schulman et al. Journal of Internal Medicine 2002; 252: 516–523.
3. Acquired von Willebrand Syndrome in Aortic Stenosis. André Vincentelli; Sophie Susen; Thierry Le Tourneau et al. N engl j med 2003; 344-49.
4. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. Andreas Tiede; Jacob H. Rand; Ulrich Budde et al. Blood 2012;117:6777-6785

Trasplante Alogénico en Leucemia Mieloide Aguda Refractaria al Tratamiento

Alonso CM, Sanz J, Martín G, López F, Navarro I, Vera B, Montesinos P, Martínez-Cuadrón D, Sanz G, Lorenzo I, Martínez J, Sanz MA. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia).

Introducción

La ausencia de respuesta al tratamiento es el factor de riesgo con mayor impacto pronóstico en la leucemia mieloide aguda (LMA). La refractariedad primaria [ausencia de remisión completa (RC) tras tratamiento] o la recaída precoz (<6 m tras alcanzar RC) confieren alto riesgo a la LMA, siendo el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) la única opción potencialmente curativa en estos pacientes. A pesar que los estudios publicados indican un peor pronóstico en aquellos pacientes que no alcanzan RC previo al TPH, algunos pacientes en esta situación podrían alcanzar una supervivencia prolongada tras el trasplante¹⁻⁵.

Objetivos

El objetivo principal es estudiar los resultados del trasplante alogénico en pacientes con LMA refractaria al tratamiento o en recaída en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE), mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) y tasa de recaídas. Como objetivo secundario se realiza un análisis de factores de riesgo.

Material y Métodos

Se incluyen todos los pacientes con diagnóstico de LMA según criterios FAB que recibieron un primer TPH alogénico en situación de no RC tras tratamiento previo en el H.U. La Fe desde 1986 a 2010. Las características de los pacientes, de la enfermedad y del trasplante se resumen en las tablas 1, 2 y 3.

Para el análisis estadístico se emplea "R", considerando significativo un índice $p < 0.05$.

Para el estudio de factores de riesgo, se realiza análisis univariante con las siguientes variables: sexo, edad, fase de la enfermedad al trasplante, % de blastos en médula ósea pretrasplante (< 20% vs > 20%), trasplante autólogo (ATSP) previo y tipo de donante.

Características de los pacientes	
Número de pacientes, n	41
Edad, años	
Mediana (Rango)	39 (14 – 60)
Sexo, n (%)	
Hombre/Mujer	29 (70)/12 (30)
Fase de la enfermedad al trasplante, n (%)	
Refractario primario	15 (36)
Primera recaída	17 (41)
Segunda recaída	5 (12)
Tercera recaída	4 (10)
Blastos en MO al TPH, %	
Mediana (Rango)	10 (0-78)
Enfermedad extramedular al TPH, n (%)	2 (4)
Trasplante autólogo previo, n (%)	10 (25)*

Tabla 1. * Dos pacientes recibieron dos ATSP previos al TPH.

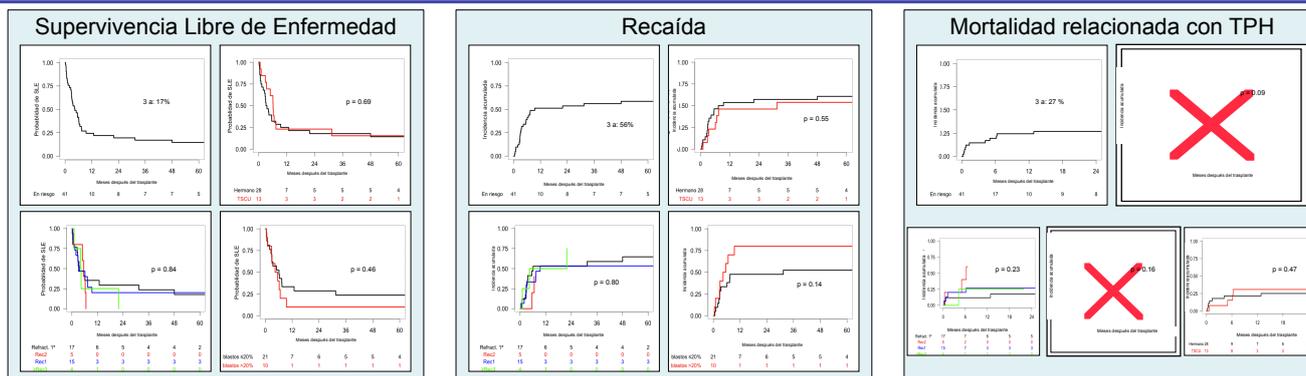
Características de la leucemia	
Tipo de LMA, n (%)	
De novo	40 (97)
Secundaria	1 (3)
Subtipo FAB, n (%)	
LMA M0	2 (5)
LMA M1	6 (15)
LMA M2	8 (20)
LMA M3	2 (4)
LMA M4	5 (12)
LMA M5	13 (32)
LMA M6	3 (7)
LMA inclasificable	2 (5)
Cariotipo [†] , n (%)	
Intermedio	13 (31)
Desfavorable	12 (30)
Favorable	3 (7)
No disponible/ no valorable	13 (32)

Tabla 2. [†] Favorable: t(15,17), t(8,21) e inv(16). Desfavorable: inv(3), t(3,3), t(6,9), reordenamiento de MLL, del(6q), -5, -7, cariotipo complejo (3 o más alt. citogenéticas)

Características del trasplante		n (%)
Tipo de donante		
Hermano HLA-idéntico		28 (68)
TSCU		13 (32)
Fuente de PH en TPH donante		
familiar		
Médula ósea		10 (36)
Sangre periférica		18 (64)
Intensidad de acondicionamiento		
Mieloablativo		37 (90)
Intensidad reducida		4 (10)
Tipo de acondicionamiento		
TBI		5 (12)
No TBI		36 (85)
Profilaxis EICH		
CsA + MTX		20 (49)
CsA + Corticoides		18 (43)
CsA + MMF		3 (7)

Tabla 3.

Resultados



A los 3 años, la SLE y la incidencia acumulada de recaída y MRT son 17%, 56% y 27% respectivamente. Se muestran los resultados más representativos relativos al análisis de factores de riesgo. Se observa una tendencia a una mayor MRT en los pacientes que han recibido un ATSP previo. En cuanto al resto de variables no se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en LMA refractaria o en recaída precoz consigue rescatar a un subgrupo de pacientes refractarios al tratamiento con quimioterapia y puede considerarse como una opción terapéutica, individualizando la indicación en cada caso. Probablemente debido al número de pacientes incluidos en este estudio, no es posible establecer factores pronósticos con significación estadística, sin embargo, existe tendencia a la significación en cuanto al haber recibido previamente un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, en concordancia con estudios previos⁶.

1. Duval et al, JCO 2010; 2. Damiani et al, Ann Hematol 2012; 3. Fung et al, BMT 2003; 4. Michallet et al, BMT 2000; 5. Biggs et al, Blood 1992; 6. Breems et al, JCO 2005



TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (ALO-TPH) EN LINFOMA. Experiencia de un Centro.



Pérez A. Ferrer B. Teruel Al. Remigia MJ. García L. Jaddi H. Gómez M. Montoro J. Amat P. Navarro B. Goterris R. Hernández-Boluda JC. Arbona C. Solano C. Terol MJ. Servicio de Hematología y Oncología Médica, Instituto de Investigación INCLIVA, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia, Valencia.

OBJETIVOS

El **trasplante alogénico (ALO-TPH)** es un tratamiento con frecuencia utilizado en pacientes con hemopatía maligna, sin embargo el papel en linfoma es menos preciso. Estudios recientes postulan que el ALO-TPH puede ser curativo en algunos tipos de linfoma (manto, folicular y LNH T periférico) siendo importante el efecto de injerto frente a tumor (EICT). El principal problema limitante es la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT). En los últimos años se ha generalizado la utilización de regímenes de AIR con el fin de extender su aplicación a pacientes de edad avanzada y presencia de comorbilidades. Nuestro **objetivo** ha sido **evaluar de forma retrospectiva las principales características clínicas y la evolución de los pacientes con linfoma sometidos a ALO-TPH en nuestro centro.**

PACIENTES Y MÉTODOS

- **Pacientes:** 65 pacientes (Linfoma Hodgkin (LH) N=13 y Linfoma no Hodgkin (LNH) N=52), sometidos a ALO-TPH en nuestro centro desde Febrero 1996 hasta Enero 2012. Durante el periodo de 1996-2004 se trataron un total de 28 pacientes (43%) (LH N=6 y LNH N=22) y del periodo 2005-2012, 37 pacientes (57%) (LH N=7 y LNH N=30)
- **Análisis:**
 - Análisis descriptivo de **características clínico biológicas** de los pacientes y del **trasplante.**
 - Análisis de supervivencia: la supervivencia global (SG) calculada desde la fecha de TPH hasta la fecha de último seguimiento o muerte, y la supervivencia libre de progresión (SLP) calculada desde la fecha de TPH hasta la fecha de recaída o última visita.
 - **Análisis estadístico:**
 - Comparación de variables cualitativas se realizó mediante la prueba de Chi-Cuadrado
 - El análisis de la incidencia acumulada de enfermedad de injerto contra huésped aguda (EICH-A) o enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICH-Cr) se realizó mediante la regresión de Fine y Gray para eventos competitivos (UAB Competing risks).
 - El análisis uni y multivariante para la supervivencia global (SG) se realizó mediante una regresión logística por pasos de Cox. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 19.

RESULTADOS

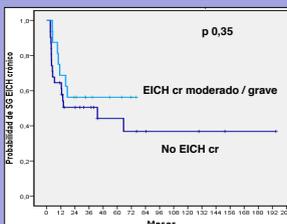
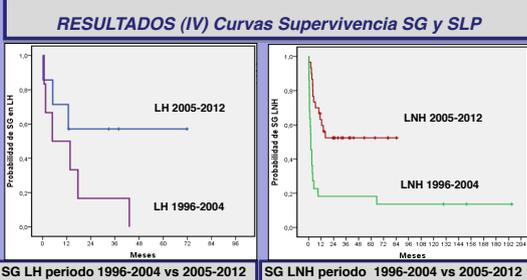
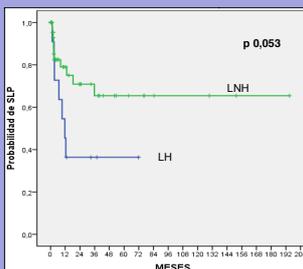
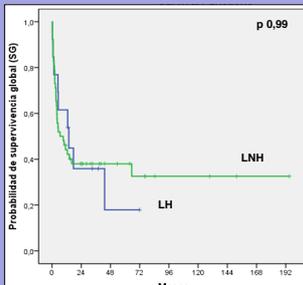
La edad mediana fue de 42,26 años (extremos 19 a 64) y nº líneas previas (mediana) 3 (1-9). Las características de los pacientes se pueden ver en la tabla 1, 2 y 3. La principal **causa de éxitus** en LH fue la recaída/PE (46,2%) y MRT (40,4%) en LNH. Se han evidenciado diferencias en la supervivencia en el periodo de 1996-2004 vs 2005-2012 probablemente en relación con una selección óptima de los pacientes, la utilización de AIR y menor MRT.

RESULTADOS (I) Tabla 1, (II) Tabla 2 y (III) Tabla 3

Tabla 1: Características pacientes				
DIAGNÓSTICO	LH N=13		LNH N=52	
EDAD (mediana años)	30 (19-64)		50,50 (25-63)	
	N	(%)	N	(%)
HOMBRE	8	62	28	73
MUJER	5	38	14	27
DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO	LH EN 10	76,9	L.FOLICULAR 24	46,3
	LH CM 2	15,4	L.MANTO/LDCGB 12	23,1
	LH DL 1	7,7	LINFOMAT 12	23
				4 7,6
LÍNEAS TRATAMIENTO PRE-TPH	≤3	8 61,5	31	59,6
	≥4	1 7,7	18	34,6
	≥6	4 30,8	3	5,8
STATUS PRE-TPH	1º RC o sucesivas	2 15,4	12	23
	1º RP o sucesivas	5 38,5	30	57,7
	PE/EE	6 46,1	10	19,3

Tabla 2: Características del trasplante				
	N	(%)	N	(%)
A. MIELOABLATIVO	2	15,4	15	28,8
A. NO MIELOABLATIVO	11	84,6	37	71,2
TIPO DONANTE				
FAMILIAR	8	61,5	29	55,8
NO FAMILIAR	5	38,5	23	44,2
FUENTE				
SP	11	84,6	49	94,2
SCU	2	15,4	3	5,8
COMPATIBILIDAD				
IDÉNTICO	12	92,3	47	90,4
NO IDÉNTICO	1	7,7	3	5,8
HAPLOIDÉNTICO	0		2	3,8
ICT				
SI	0		11	21,2

Tabla 3: Complicaciones y evolución trasplante				
EICH AGUDO				
AUSENCIA Y GRADO I	10	76,9	31	59,6
GRADO ≥ 2	3	23,1	21	40,4
EICH CRÓNICO				
AUSENTE Y LIMITADO	8	61,5	41	78,9
MODERADO/GRAVE	5	38,5	11	21,1
RECAÍDA	7	53,8	11	21,2
ÉXITUS	9	69,2	33	63,5
CAUSA ÉXITUS				
RECAÍDA/PE	6	66,7	7	21,2
MRT	2	22,2	21	63,6
EICH AGUDO	0		5	15,2
EICH CRÓNICO	1	11,1	0	



Análisis Univariable SG pacientes >100 d post-TPH EICH cr moderado/grave vs No EICH cr

RESULTADOS (V) Análisis univariable

ANÁLISIS UNIVARIABLE	SG			ANÁLISIS UNIVARIABLE	SLP		
	HR	IC (95%)	p		HR	IC (95%)	p
Situación pre TPH	1,41	0,67-2,96	0,364				
RC vs RP							
Situación pre TPH	2,232	1,015-4,908	0,046	Situación pre TPH	2,25	0,84-6,005	0,06
EE/PE vs RC				RC/RP vs EE/PE			
PS Karnofsky <80 vs >80	2,07	0,8-5,3	0,13				

CONCLUSIONES

Actualmente el ALO-TPH es un procedimiento terapéutico factible y eficaz en el conjunto de linfomas (LNH y LH), incluso en situaciones avanzadas de enfermedad. Los resultados de nuestra serie sugieren una influencia positiva de la EICT asociado a EICH crónico. Una adecuada selección y la introducción del acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) han permitido mejorar el pronóstico de estos pacientes.

TRATAMIENTO CON PLERIXAFOR EN PACIENTES CON BAJOS RECIENTOS DE CÉLULAS CD34+ EN EL CUARTO DÍA DE MOVILIZACIÓN CON G-CSF A DOSIS ESTÁNDAR

Isabel Cano¹, Federico Moscardó¹, Cristina Arbona², Carmen Botella³, Rosa Goterris², Javier de la Rubia¹, Nelly Carpio¹, Aima Lancharro¹, Pilar Solves¹, Miguel A. Sanz¹

¹ Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, ²Hospital Clínico de Valencia, ³Hospital General de Alicante

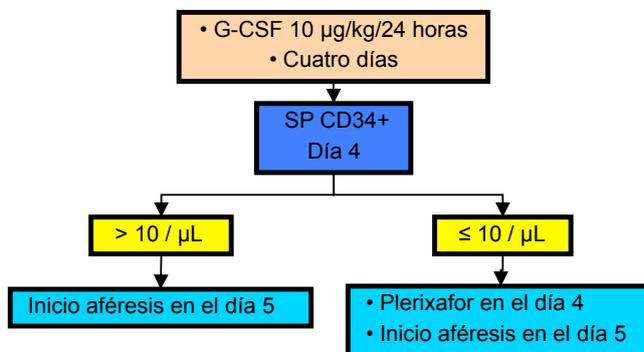
INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Plerixafor (Mozobil®) es una molécula bicíclica que se une de forma reversible al receptor CXCR4 de los progenitores hematopoyéticos (PH) impidiendo así la unión del ligando natural o SDF1- α . La unión a este receptor impide el anclaje del PH al estroma medular por lo que se produce una liberación rápida de estas células (6-12 horas) al torrente sanguíneo. La combinación plerixafor + G-CSF ha demostrado ser superior al G-CSF + placebo para la movilización y recolección de células CD34+ en donantes autólogos con mieloma múltiple (MM) o linfoma en primera línea. Sin embargo, su aprobación por la EMEA restringe su uso a pacientes cuyas células progenitoras hematopoyéticas movilizan mal, sin aclarar cuales son los criterios que definen a esta población. Esto hace que en muchos casos su uso se determine en función a la presencia o no de factores de riesgo de mala movilización sin establecer un diagnóstico más apropiado de lo que es un mal movilizador. Este estudio pretende analizar la eficacia de la combinación G-CSF más plerixafor en pacientes diagnosticados como malos movilizadores en función de las células CD34+ al día 4 de la administración de G-CSF.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de MM o linfoma que requerían un trasplante autólogo de progenitores de sangre periférica (ATSP) y no alcanzaron una cifra óptima de CD34+ circulantes en el día 4 de movilización. En la figura 1 se muestra el esquema del protocolo. Todos los pacientes tras ser evaluados como potenciales donantes comenzaron tratamiento con G-CSF a 10 μ g/kg/día. En el día 4 de movilización se determinó la cifra de células CD34+ circulantes. Si esta fue menor o igual a 10 por μ L se administró esa misma noche la primera dosis de plerixafor (0,24 mg/kg). El día cinco se iniciaron las recolecciones. Para la comparación de las frecuencias de variables categóricas se utilizó el test de Fisher y en las variables continuas la U de Mann-Whitney

Figura 1. Esquema del protocolo de movilización



RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran las características de los pacientes y en la Tabla 2 los principales resultados. Un 71% de los pacientes alcanzó la cifra de 2 x 10⁶ células CD34+ por kg de peso y un 81% llegó hasta 1,5 x 10⁶ por kg. El 100% de los pacientes que en el día 4 tenían entre 5 y 10 células CD34+ por μ L alcanzaron la cifra de 2 millones por kg recolectadas frente al 57% de los pacientes que en el día 4 estaban por debajo de 5 CD34+ por μ L. En la figura 2 se muestra el cambio en las células CD34+ circulantes entre el día 4 y 5, tras la administración de plerixafor. Un 50% de los pacientes requirió una única aféresis.

Figura 2. Mediana de CD34+ circulantes

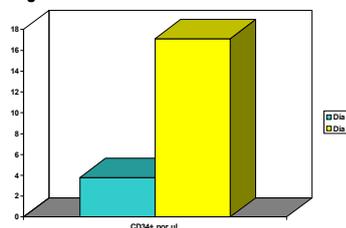


Tabla 1. Características de los pacientes

Características de los pacientes (n = 30)	
Edad; años	
Media (rango)	56 (28 - 69)
Sexo; n (porcentaje)	
Hombre	20 (65)
Mujer	11 (35)
Diagnóstico; n (porcentaje)	
HD	5 (17)
NHL	15 (50)
MM	10 (33)
Lenalidomida previa	
Sí	4 (15)
No	23 (85)

Tabla 2. Resultados

Resultados	
Número de células CD34+ en SP+ (por μ L)	
Día 4	3,8 (0 - 10)
Día 5	17,1 (2,1 - 67)
Objetivo 2 x 10 ⁶ CD34+ por Kg	
Sí	22 (71)
No	9 (29)
Objetivo 1,5 x 10 ⁶ CD34+ por Kg	
Sí	25 (81)
No	6 (19)
Número de aféresis; n (porcentaje)	
Una	14 (48)
Dos	11 (36)
Tres	5 (16)

CONCLUSIONES

La administración de plerixafor en el día 4 de una movilización estándar con G-CSF en base a la cifra de CD34+ circulantes en sangre periférica permite rescatar un porcentaje muy alto de pacientes sin necesidad de repetir el ciclo de movilización y optimizar el uso de Mozobil® administrándolo a los pacientes que son realmente malos movilizadores.

TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS CON ALTO INDICE PROLIFERATIVO (BURKITT Y B INCLASIFICABLE): EXPERIENCIA DE UNA INSTITUCIÓN.

Ferrer-Lores B., Pérez A., Jaddi H., Montoro J., García L., Gómez M., Calabuig M., Teruel A., Terol M.J., Tormo M.
 Servicio de Hematología y Oncología Médica. Fundación INCLIVA. Hospital Clínico Universitario Valencia. Universidad de Valencia.



FUNDAMENTO

- El linfoma/leucemia Burkitt (LB) es una neoplasia de linfocitos B maduros altamente agresiva caracterizada por el reordenamiento del gen c-MYC.
- La estrategia actual de tratamiento, basada en regímenes de quimioterapia cortos e intensos que incorporan ciclofosfamida y altas dosis de metotrexato, han aumentado las tasas de curación hasta aproximadamente el 60% [ref 1].
- Estudios recientes han mostrado el beneficio terapéutico con la adición de la inmunoterapia (rituximab) con supervivencias del 70-80% [ref 2].
- El linfoma de células B inclasificable (LB inclasificable), es una nueva entidad de la OMS (2008), con características intermedias entre linfoma difuso de células grandes B y linfoma Burkitt, con un pronóstico desfavorable con los tratamientos convencionales tipo CHOP. Algunos autores han sugerido intensificar el tratamiento de estos pacientes con esquemas tipo Burkitt.

OBJETIVO

Analizar las características y evolución de pacientes con LB y LB inclasificable diagnosticados en nuestro centro, así como las diferencias según el régimen de tratamiento utilizado.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Entre 1996 y 2012 se trataron 27 pacientes con LB y 15 pacientes con LB inclasificable.
- La descripción de la población a estudio y el tratamiento recibido se presenta en la tabla 1.
- La mediana de edad fue de 45 años [13-71].
- 31 pacientes tenían afectación extraganglionar (73.8%) de los cuales 15 presentaban afectación gastrointestinal (35.7%), 9 de médula ósea (21.4%) y 3 infiltración SNC (7.1%). Además se presentaron casos aislados de afectación extraganglionar en otros territorios (mama, muslo, pared costal y masa retroesternal).
- Para analizar las posibles diferencias clínico-biológicas entre ambos grupos se utilizaron pruebas t de Student para las variables cuantitativas y chi-cuadrado para las variables cualitativas.
- Se analizó la supervivencia global en función del tipo histológico (LB vs LB inclasificable) y la línea terapéutica aplicada. Para el estudio de la supervivencia se realizó un análisis de Kaplan-Meier evaluando su significación con el test Log-rank.

RESULTADOS

- Los pacientes con LB presentaron con mayor frecuencia sintomatología B ($p=0,008$) y una edad significativamente inferior respecto LB inclasificable.
- Los pacientes con LB inclasificable debutaron con mayor frecuencia con masas bulky ($p=0,02$).
- La mortalidad en inducción o por refractariedad fue significativamente superior en el grupo de pacientes con LB inclasificable que en el de LB (53% vs 18%, $p=0,019$).
- Con un seguimiento mediano de 96 meses la mediana de supervivencia del grupo global fue de 46 meses.
- La supervivencia proyectada a 5 años en los pacientes con LB fue superior a la de los pacientes con LB inclasificable observando una tendencia a la significación estadística (69% vs 40%, $p=0,06$) (Figura 1).
- Los pacientes con LB que recibieron Rituximab en combinación con la quimioterapia presentaron una supervivencia superior a los tratados solamente con quimioterapia (79% vs 43%, $p=0,07$) (Figura 2). Dicha diferencia no se objetivó en el grupo de pacientes con LB inclasificable (40% en ambos grupos, $p=0,92$) (Figura 2).

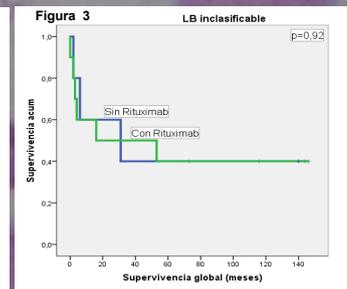
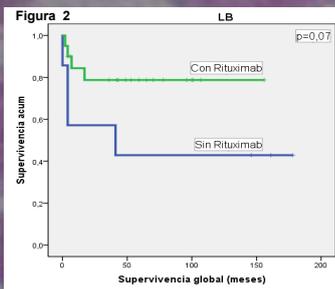
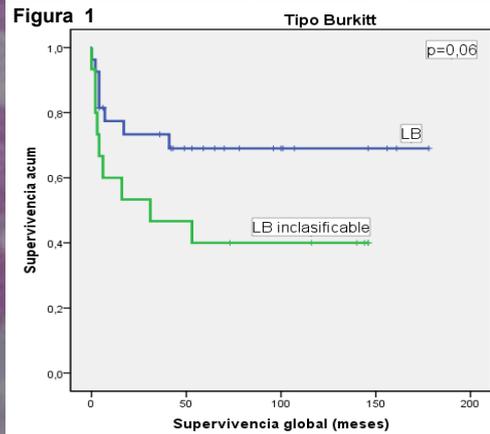


Tabla 1. Características demográficas, clínicas y biológicas

	LB (n=27)	LB inclasificable (n=15)	P (chi cuadrado)
VARÓN	19 (70%)	8 (53%)	0,839
EDAD (mediana)	41 [13 - 68]	53 [23 - 77]	0,033
Edad ≥ 55 años	4 (15%)	6 (40%)	0,066
PS ≥ 2	10 (37%)	6 (40%)	0,850
INFECCIÓN POR VIH	9 (33%)	4 (27%)	0,654
SÍNTOMAS B	17 (62%)	3 (20%)	0,008
MASA BULKY	8 (29%)	10 (67%)	0,02
LOCALIZACIÓN EXTRAGANGLIONAR ≥ 2	21 (78%)	10 (67%)	0,433
LDH ELEVADA	21 (78%)	9 (60%)	0,222
INFILTRACIÓN MO	8 (29%)	1 (7%)	0,082
INFILTRACIÓN SNC	3 (11%)	0 (0%)	0,186
PROTOCOLO	Inmuno-Qt (Burkittimab, HyperCVAD/R)	9 (60%)	0,287
	OTRO	7 (26%)	
Exitus en inducción/ Refractariedad	5 (18%)	8 (53%)	0,019

CONCLUSIONES

- En nuestra experiencia los pacientes con LB son más jóvenes y presentan mayor frecuencia de síntomas B que los LB inclasificables.
- El linfoma Burkitt tratado con esquemas intensivos presenta una supervivencia prolongada, especialmente cuando se asocia a Rituximab.
- El pronóstico de los pacientes con LB inclasificable tratado con esquemas intensivos es más desfavorable que el LB, y la adición de Rituximab no ofrece ventajas en su supervivencia.

REFERENCIAS

- ref 1. Sandeep S. Dave et al. Molecular Diagnosis of Burkitt's Lymphoma. *N Engl J Med* 2006;354:2431-42
- ref 2. Ribera JM, García O, Grande C. et al. Dose-Intensive Chemotherapy Including Rituximab in Burkitt's Leukemia or Lymphoma Regardless of Human Immunodeficiency Virus Infection Status. *Cancer*. Published online 00 mont 2012

La investigación, una prioridad indiscutible

Novartis Oncology

por el Departamento de Comunicación de Novartis

■ En 2011, más de 1.100 millones de personas en todo el mundo fueron tratadas o protegidas con nuestros medicamentos y/o vacunas.

■ Novartis España

150 profesionales
2795 investigadores externos
245 ensayos clínicos

■ Desarrollo Clínico de nuevos fármacos en 2011.

80 ensayos pivotales
31 Fase 0-1
49 Fase 2
34,9% del total de ensayos clínicos internacionales realizados en España

Foro Farmacéutico una iniciativa diferente

Desde la AVHH pensamos que la relación con la Industria Farmacéutica debe evolucionar. Por ese motivo en la Revista Valenciana de Hematología y Hemoterapia hemos reservado un espacio para que las compañías del sector farmacéutico sanitario y de tecnología sanitaria puedan presentar la información que no es posible transmitir en los foros habituales. La primera de ellas es **Novartis Oncology**, a la que seguirán en sucesivos números de la revista todas aquellas que estén interesadas en esta vía de comunicación.

La misión de las cerca de 124.000 personas que componemos Novartis en más de 140 países, casi 2.900 en España, es descubrir, desarrollar y comercializar productos innovadores para curar enfermedades, aliviar el sufrimiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La apuesta por la investigación y el desarrollo en Novartis es, sin duda, una apuesta firme e indiscutible. El compromiso con los pacientes lleva a Novartis a alcanzar uno de los más altos niveles de inversión de la industria farmacéutica.

16% de las ventas netas del Grupo invertidas en I+D, y supone el 20% de las ventas netas de la División Pharma

Y cuenta con una completa red de investigación mundial enfocada en la innovación formada por 17 centros de investigación y cerca de 8.000 profesionales

Apostamos por la investigación en España

Novartis España participa activamente en programas de desarrollo preclínico y clínico de diferentes proyectos internacionales. Las cifras avalan esta implicación, con más de 150 profesionales, 2.795 investigadores externos y 245 ensayos clínicos.

Nuestro departamento de I+D en España tiene en marcha en estos momentos ensayos clínicos, fase I a IV, en Oncología, y en otras enfermedades. Destacan por su especial contribución al arsenal terapéutico el amplio espectro de agentes antineoplásicos en investigación tanto para tumores sólidos como hematológicos, cuyo desarrollo son de máxima prioridad para Novartis.

Se ha mantenido la participación española en fases precoces del Desarrollo Clínico de nuevos fármacos (desde Fase 0 "First in Humans", I y II) en el último año. Datos de 2011 muestran la participación de Novartis España en un total de 80 ensayos pivotales de Fase 0-I y Fase II (31 y 49 ensayos respectivamente), que representa un 34,9% sobre el total de ensayos clínicos internacionales realizados en nuestro país. Destaca en este sentido la actividad en investigación oncológica con 30 proyectos de desarrollo clínico en Fase I (de los cuales 12 son FIH) y 40 en Fase II, con 12 nuevas entidades moleculares en investigación. La contribución española al desarrollo clínico precoz incluye otras áreas

en patologías tales como la artritis reumatoide juvenil sistémica y la regeneración neuronal tras lesión medular aguda.

Health Outcomes Research (HOR)

Con la finalidad de seguir generando evidencia médica de impacto para la práctica sanitaria habitual, la unidad de Health Outcomes Research (Investigación de Resultados en Salud) del departamento Médico de Novartis desarrolla proyectos de investigación en diversas áreas terapéuticas. El objetivo es generar datos y cifras que supongan una información relevante y de impacto para la mejor gestión médica y asistencial de los pacientes.

Durante 2011, la unidad de Health Outcomes Research ha llevado a cabo, en colaboración con las Sociedades Médicas:

■ Departamento Gestión Sanitaria y Farmacéutica.

57 proyectos de investigación
88.000 pacientes
101 publicaciones y comunicaciones

Compromiso con la innovación industrial

Novartis tiene una de las mayores presencias industriales en España, con cinco Plantas de Producción de producto terminado y materias primas, ubicadas en:

1. **Barberà del Vallès** (Barcelona), la Planta Novartis de Especialidades Farmacéuticas es líder de producción y exportación de especialidades farmacéuticas sólidas orales y la mayor Planta de formas sólidas de España en volumen con una producción de 103,3 millones de envases en 2011. Las exportaciones han supuesto el 81% de la producción destinada a 121 países de Europa y resto del mundo.
2. **Les Franqueses del Vallès** (Barcelona) Sandoz Industrial Products: Planta de Producción de productos penicilánicos, de los que esta Planta es primer productor mundial.
3. **Les Franqueses del Vallès** (Barcelona) Sandoz Industrial Products: Planta de producción de macrólidos semi-sintéticos.
4. **Palafolls** (Barcelona) Sandoz Industrial Products: Planta de producción de materia prima para inyectables.
5. **El Masnou** (Barcelona) Planta de producción de Alcon, especializada en productos oftálmicos estériles



Avda. de la Plata, 20. 46013 VALENCIA

REVISTA DE LA AVHH

Una publicación periódica de la AVHH

Valencia, febrero de 2013

Contacto: sbonanad@gmail.com

www.avhh.org



Con el patrocinio de:

