AVHH ASOCIACIÓN VALENCIANA DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA

Febrero de 2019

10

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
2445-1010 (Internet)
2445-1029 (Impresa)

Febrero de 2019

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/

NIF: G-97783120
ASOCIACION VALENCIANA DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA
AV. DE LA PLATA, 20
46013 VALENCIA

La AVHH es una Sociedad Científica sin ánimo de lucro fundada en 2006 que reune 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.

La Asociación Valenciana de Hematología-Hemoterapia, AVHH, es una Sociedad Médico Científica sin fines lucrativos dirigida fundamentalmente a promover y proteger el desarrollo de la Especialidad en todos sus ámbitos y competencias, defender los intereses profesionales de sus especialistas y servir de nexo entre sus asociados. Pueden ser miembros de la AVHH los especialistas en Hematología-Hemoterapia que desarrollen su actividad profesional en el ámbito de la Comunidad Valenciana y, también, los licenciado universitarios que estén trabajando en alguna de las áreas de la especialidad. La asociación se constituyó el 7 de abril de 2006. Está inscrita desde el 20 de julio de 2006 en el Registro de Asociaciones de la Generalitat Valenciana con el Número CV-01-039493-V de la Sección Primera.

Edición: Santiago Bonanad
Depósito Legal: V451-2016
ISSN: 2445-1010 (Internet) 2445-1029 (Ed. Impresa)
Impreso en Sollana, Calatayud Estudi Gràfic SL
Editor: Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia (AVHH)
Comité Editorial: Santiago Bonanad, Amando Blanquer

Todo el material incluído 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 Hemoter (2019);10

índice

Contenido

03 Editorial
Al 10º número de la revista de la AVHH

04 Monografía
Los linfocitos T como arsenal terapéutico
Juan Montoro, et al.

07 Foro farmacéutico
TAKEDA

08 XIII Reunión Anual AVHH
Programa, ponencias y pósters (15) presentados a la XIII Reunión Anual de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia.

Premios a las dos mejores comunicaciones.

Editorial

Queridos compañeros y amigos:

Os doy mi mas cordial bienvenida a esta última reunión de la **Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia** que celebramos todos los meses de febrero desde hace ya **trece años**.

Como habéis podido comprobar, el programa científico que hemos elaborado es muy variado y quiere resaltar los temas de mayor interés en la actualidad hematológica como son el uso de las células CAR-T, los interesantes avances terapéuticos en el mieloma múltiple, los síndromes linfoproliferativos, la hemofilia y los síndromes mielodisplásicos fundamentalmente.

Es un programa amplio que pretende actualizar muy diversos temas que constituyen gran parte de nuestra actividad asistencial, haciendo hincapié en las novedades que van a hacer cambiar la forma de tratar a nuestros pacientes, abriendo el abanico de opciones terapéuticas disponibles que incrementaran la curación de algunas enfermedades y la calidad de vida que podamos ofrecerles.

Como en anteriores ediciones, hemos querido mantener lo que ya constituye un clásico de nuestra reunión anual como es el “Desayuno con el experto”, por su creciente aceptación desde su instauración; pero además como novedad de la edición actual hemos programado una “Cena con el experto” donde la Dra. María Victoria Mateos no defraudará a ninguno de los asistentes conociendo la elevada talla científica de la ponente.

En nombre del Comité Organizador quiero agradecer a los ponentes el esfuerzo realizado para acudir a esta convocatoria.

Finalmente, quiero agradecer a la industria farmacéutica su incondicional apoyo a este evento, ya que sin su inestimable colaboración muchos de los objetivos que nos planteamos al iniciar la planificación de esta reunión no hubiesen podido llevarse a cabo.

Espero que el programa elaborado responda a las expectativas de todos los asistentes y contribuya a actualizar los conocimientos de nuestra especialidad en un momento con tantas novedades terapéuticas que modificará nuestra forma de actuar en los próximos años.

Un saludo,

Francisca López Chuliá
Hospital Arnau de Vilanova-Lliria
Organizadora de la XIII Reunión Anual de la AVHH

Monografía

Los linfocitos T como arsenal terapéutico*

Juan Montoro, Manuel Guerreiro, Guillermo Sanz, Miguel Ángel Sanz
Unidad de Trasplante Hematopoyético. Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. València.

**Adaptado de Ponencia presentada al LX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia*

Introducción

En la última década, los avances biotecnológicos y científicos han revolucionado el campo de la terapia celular y sus aplicaciones en diversas disciplinas médicas, incluida la inmunoterapia contra el cáncer. En consecuencia, la inmunoterapia está cambiando el paradigma de tratamiento para diferentes tipologías de cáncer y neoplasias hematológicas.

Entre las diferentes estrategias de inmunoterapia celular, la que ha logrado los resultados más prometedores, aplicables, seguros y eficaces contra las enfermedades hematológicas ha sido la basada en linfocitos T. La demostración inicial de que las células T tenían un potencial terapéutico para ciertas enfermedades hematológicas malignas proviene del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). La mejor comprensión de los procesos biológicos subyacentes en el alo-TPH, particularmente del efecto injerto-contra-leucemia (ICL), ha dado como resultado el diseño de terapias innovadoras basadas en la transferencia adoptiva de linfocitos T manipulados ex vivo o mediante la estimulación in vivo con anticuerpos dirigidos a las células T.

Esta revisión proporciona una visión general de algunos de los desarrollos de la inmunoterapia con linfocitos T, muchos de ellos ahora aplicados fuera del campo tradicional del trasplante de células hematopoyéticas para tratar neoplasias malignas hematológicas.

Transferencia adoptiva de linfocitos

Linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos

Los linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos (CAR-T) son linfocitos T autólogos que se modifican genéticamente para expresar una proteína similar a un anticuerpo, dirigiendo así a los linfocitos T policlonales a una diana antigénica tumoral. La estructura general de un CAR-T se compone de un fragmento variable de cadena simple (scFv) de un anticuerpo fusionado al dominio de señalización intracelular activador del receptor de células T (TCR), típicamente de señalización ζ. Reconocen su antígeno diana mediante el anticuerpo, dando como resultado la activación de las células T, independientemente de la presentación antigénica del complejo mayor de histocompatibilidad. Existen varios constructos de CAR-T con distintos scFv y dominios de señalización. Los de primera generación contienen un dominio de señalización intracelular, típicamente con el dominio de señalización CD3ζ para permitir la activación del TCR. Los de segunda generación tienen 2 dominios de señalización intracelular: uno coestimulador a través de la señalización de CD28 o de 4-1BB, junto con otro dominio de señalización CD3ζ. Esta disposición permite la activación y proliferación de las células T tras el reconocimiento del antígeno mediante la región scFv del CAR-T. Los de tercera generación tienen 2 dominios coestimuladores y uno de señalización CD3ζ. El primer dominio coestimulador es CD28 o 4-1BB, y el segundo dominio coestimulador consiste en CD28, 4-1BB u OX40. Por último, los de cuarta generación o CAR blindados combinan un CAR-T de segunda generación con la adición de varios genes, incluidos citocinas y ligandos coestimuladores, para mejorar el efecto tumoricida de los CAR-T.

Los estudios clínicos en neoplasias linfoides, hasta ahora, se han centrado en CAR-T de segunda generación, que se dirigen a neoplasias de células B que expresan CD19. Sin embargo, los centros académicos que están desarrollado esta terapia han usado CAR-T ligeramente diferentes en cuanto al modo de transfección, señalización y coestimulación utilizada. En consecuencia, es difícil comparar los resultados de los ensayos clínicos entre los diferentes grupos.

La generación de un CAR-T comienza con una aféresis de las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de un paciente para posteriormente realizar una transducción y expansión ex vivo. La aféresis se realiza en 1-2 días consecutivos y el producto se congela hasta el momento de la transducción. Las CMSP aisladas se descongelan, se activan las células T y se seleccionan con el uso de esferas paramagnéticas anti-CD3 y anti-CD28. Las células T activadas se transducen luego con vectores retrovirales o lentivirales portadores de la construcción CAR-T. En algunos centros se usa la electroporación para introducir un transposón o un plásmido a la célula T activada. Finalmente, las células T se expanden 1.000 veces mediante la coestimulación con CD3 y CD28. Se alcanzan dosis de células CAR-T que varían de 1,5 × 10^6/kg a 3 × 10^7/ kg durante un periodo de cultivo de 1-2 semanas. El producto obtenido contiene una mezcla de células T CD4+ y CD8+, así como células T reguladoras y de memoria, en proporciones variables. Las células CAR-T se infunden en el paciente durante 1-2 días como dosis únicas o fraccionadas; esta última se prefiere por seguridad y control de toxicidades inmediatas. Normalmente, se recomienda el ingreso del paciente para monitorización de las toxicidades relacionadas con los CAR-T, que incluyen el síndrome de liberación de citocinas y efectos adversos sobre el sistema nervioso central. In vivo, los CAR-T se expanden 1.000-10.000 veces, persistiendo las células T durante semanas e incluso años, aunque una permanencia muy prolongada se observa solo en una minoría de pacientes. Previo a la infusión de los CAR-T, se administra un régimen de acondicionamiento de linfodepleción para disminuir la carga de células tumorales y de células inmunosupresoras en el microambiente tumoral, lo que promueve las señales de citocinas que favorecen la supervivencia y que conducen a la expansión y a la persistencia de los CAR-T.

En la **Tabla 1** se muestran los datos de los estudios clínicos publicados más relevantes con el uso de células CAR-T en pacientes con enfermedades linfoides malignas.

Tabla 1. Resultados y eficacia clínica con CAR-T de segunda generación

Enfermedad e institución	N.º	Acondicionamiento	Dosis de CAR infundida	Respuesta				Supervivencia
				ORR (%)	RC (%)	RP (%)	EE (%)	
LLA								
MSKCC[1]	22	Cy	1-3 × 10^6/kg	NA	91	NA	NA	Mediana SG: 9 meses
Upenn[2]	30	Flu/Cy, Cy/VP, CVAD Cy, clofarabina, VP/Ara-C	0,7-15 × 10^6/kg	NA	90	NA	NA	NA
NCI[3]	20	Flu/Cy	1 o 3 × 10^6/kg	NA	70	NA	15	SLR: 78% a 4 meses
LLC								
UPenn[4]	14	Flu/Cy, pentostatina/Cy, bendamustina	0,14-5,9 × 10^8	57	21	35	NA	NA
MSKCC[5]	10	CY, BR, nada	0,4-1,0 × 10^7/kg	20	10	10	20	NA
NCI[6]	11	Flu/Cy	1-5 × 10^6/kg	88	55	33	11	NA
NCI[7]	9	Flu/Cy	1 × 10^6/kg	66	11	56	0	NA
Fred Hutchinson[8]	9	NE	2 × 10^5/kg, 2 × 10^6/kg o 2 × 10^7/kg	66	11	55	NA	NA

BEAM: BCNU (carmustina) + etopósido + citarabina + melfalán; CVAD: ciclofosfamida + vincristina + doxorubicina + dexametasona; Cy: ciclofosfamida; EE: enfermedad estable; EPOCH: etopósido + vincristina + doxorubicina + ciclofosfamida + prednisona; Flu: fludarabina; LLA: leucemia aguda linfoblástica; LLC: leucemia linfática crónica; LNH-B: linfoma B no-Hodgkin; NA: no aplica; ORR: ratio de respuesta global; PCR: pentostatina 4 mg/m^2 día 1, Cy 600 mg/m^2 día 1, rituximab 375 mg/m^2 día 1; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SLR: supervivencia libre de recaída; VP: etopósido

Linfocitos T para infecciones virales tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Las infecciones por citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV) y adenovirus (ADV) son las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad viral después del alo-TPH. Diferentes estudios han demostrado que la terapia adoptiva con linfocitos T específicos permite el control de infecciones resistentes a las terapias antivirales disponibles.

La primera demostración de transferencia exitosa de clones de linfocitos T CMV específicos fue en 1992, pronto seguida por la transferencia de linfocitos T EBV específicos. Desde entonces, la generación in vitro de células T específicas de virus se logró utilizando multímeros mediante la captura de complejos HLA de clase I/péptido o con el aislamiento de células T secretoras de interferón γ (IFN-γ). La ventaja de esta última opción es la obtención de células T CD4+ y CD8+, ambas necesarias para la inmunidad de larga duración, sin la necesidad de la restricción a HLA. También se puede aplicar a múltiples patógenos mediante el uso de péptidos virales antigénicos. Los procedimientos de obtención de linfocitos T específicos contra CMV, EBV y ADV requieren unas estrictas y sofisticadas condiciones de fabricación, lo que supone una limitación para muchos centros.

Un obstáculo importante para el uso de linfocitos T específicos de virus se plantea en los pacientes trasplantados con células de donantes inmunológicamente naífs frente a determinados patógenos, como es el caso de los donantes de sangre de cordón umbilical, en los que el aislamiento in vitro de células T específicas del patógeno supone un desafío. Esto ha tenido como consecuencia que el uso de células T virus específicas, parcialmente compatibles y derivadas de donantes alternativos (third-party), hayan sido los primeros productos de inmunoterapia disponibles para su uso en ensayos clínicos. Al obtenerse de sujetos sanos, que no son los donantes del trasplante, estos productos tienen la ventaja de estar disponibles de forma inmediata, estar bien caracterizados y poder seleccionarse sobre la base de la especificidad del epítopo viral y de la restricción HLA.Al ser HLA parcialmente compatibles con el paciente, las células T virus específicas third-party normalmente no persisten durante mucho tiempo en el paciente, pero generalmente el suficiente para actuar como puente hasta la reconstitución inmunitaria del propio paciente.

La **Tabla 2** muestra las series publicadas más relevantes sobre la utilización de linfocitos T virus específicos obtenidos de donantes third-party en pacientes sometidos a alo-TPH.

Tabla 2. Uso de linfocitos T virus específicos obtenidos de donantes *third-party* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH)

Virus y centro	Método de selección	Indicación	Terapia previa	N	Grado de compatibilidad HLA	Respuesta				
						RC	RP	EE	NR/PE	RC + RP (%)
EBV										
MSKCC[9]	EBV-BLCL/cultivo con linfocitos T	EBV + linfoma monomórfico	Rituximab	30	≥ 2 alelos HLA	16	3	1	10	63-66
Baylor[10]	Transducción de EBV-BLCL/cultivo con linfocitos T	EBV + SLPT con viremia EBV	Rituximab	8	≥ 1 alelo HLA	3	3	0	2	
				1	1 alelo HLA	0	0	0	1	
CMV										
MSKCC[11]	CD + *pool* de péptido CMVpp65 en cultivo con linfocitos T	Viremia CMV persistente, encefalitis, neumonía, colitis o retinitis	Fosc, GCV, CDV	34	≥ 2 alelos HLA	7	14	6	7	62-77
Baylor[10]	CD + EBVBLCL transducidas para expresar CMVpp65 en cultivo con linfocitos T	Viremia CMV, neumonía, colitis o retinitis CMV	Fosc, GCV, CDV	25	≥ 1 alelo HLA	11	8	0	6	
ADV										
Baylor[10]	ADV exón + transducción de DC y EBVBLCL + cultivo con linfocitos T	Viremia ADV	CDV	10	≥ 1 alelo HLA	5	5	0	0	74
		Colitis, hepatitis o neumonía por ADV		8	1 alelo HLA	2	2	0	4	

ADV: adenovirus; BLCL: células B transformadas por el EBV; CDV: cidofovir; CMN: células mononucleares; CMV: citomegalovirus; EBV: virus de Epstein-Barr; EE: enfermedad estable; Fosc: foscarnet; GCV: ganciclovir; IFN-γ: interferón gamma; IS: reducción de la inmusupresión; N: número de pacientes; NE: no especificado; NR/PE: no respuesta/progresión de enfermedad; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial

Terapia con anticuerpos

Inhibidores del punto de control inmune

El eje del punto de control inmune sirve para mantener la autotolerancia y prevenir la autoinmunidad. La sinapsis que forman las células presentadoras de antígeno (CPA) y las células T está controlada por muchas interacciones coestimuladoras e inhibidoras que modulan la intensidad y la duración de las respuestas celulares T iniciadas a través del TCR. Las células tumorales y/o no tumorales del microambiente comúnmente sobreexpresan proteínas inhibitorias que suprimen las funciones efectoras de las células T, como las proteínas CTLA-4 y la PD-1, lo que lleva al escape inmune del tumor. El descubrimiento de que la inhibición de CTLA-4 amortiguaba el crecimiento tumoral en modelos de ratón proporcionó la primera pista de que la modulación de los puntos de control inmune podría servir de fundamento para una estrategia terapéutica viable. Desde entonces, el bloqueo de CTLA-4 y PD-1 ha cambiado el manejo de varios cánceres sólidos. En la actualidad se están explorando anticuerpos antagonistas dirigidos a las señales inhibidoras de la inmunidad y los anticuerpos agonistas dirigidos a las señales de activación inmunitaria para el tratamiento del cáncer, incluidas las neoplasias linfoides.

CTLA-4 se expresa predominantemente en las células T de los ganglios linfáticos, donde las células se activan inicialmente por CPA. La activación de las células T a través de la señalización del TCR y la coestimulación de CD28 movilizan el conjunto intracelular de CTLA-4 para reubicarse en la superficie celular, donde CTLA-4 puede unirse a sus ligandos CD80 y CD86 y competir con la señalización de CD28, lo que limita la producción y proliferación de interleucina 2 (IL-2) y la supervivencia de las células T. En cambio, PD-1 funciona predominantemente en células T activadas en la periferia al reconocer sus ligandos en células tumorales, produciéndose una activación de las células T que conduce a la activación transcripcional de PD-1. Su expresión en la superficie celular y el posterior compromiso de PD-1 con sus ligandos PD-L1 o PD-L2 antagonizan la actividad de PI3K, lo que lleva al bloqueo de la activación celular T.

La diana del eje PD-1-PD-L1 en pacientes con neoplasias hematológicas ha resultado ser muy atractiva debido a la frecuente expresión de PD-L1 y/o PD-L2 en diversas neoplasias linfoides. PD-L1 se expresa en diversas células hematopoyéticas, como linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, células NK y células dendríticas, así como en células no hematopoyéticas. Los mecanismos que conducen a la sobreexpresión de PD-L1 y/o PD-L2 en pacientes con neoplasias hematológicas son variados, incluyendo alteraciones genéticas o la activación de las vías de señalización JAK/STAT en algunos casos, así como en respuesta a estímulos de citocinas, como IFN-γ. PD-L1 se expresa con frecuencia en las células de Reed-Sternberg mediante la translocación cromosómica, la amplificación génica y otros mecanismos relacionados con el EBV. En los linfomas no Hodgkin (LNH), PD-L1 se expresa en diversos subtipos histológicos, incluido el linfoma difuso de células grandes, el linfoma primario mediastínico y el linfoma anaplásico de células grandes. En la actualidad, la experiencia clínica con la inhibición de puntos de control inmune en pacientes con linfoma está limitado a anticuerpos dirigidos a PD-1 (pidilizumab, pembrolizumab, nivolumab) y CTLA-4 (ipilimumab).

En la **Tabla 3** se resumen los datos de los estudios publicados con inhibidores del punto de control inmune en pacientes con linfoma.

Tabla 3. Resultados clínicos con inhibidores de punto de control inmunitario

Fármaco y enfermedad	N.º	Esquema de tratamiento	Respuestas				Mediana de duración de la respuesta (rango)	Resultados de supervivencia
			ORR (%)	RC (%)	RP (%)	EE (%)		
Nivolumab								
LNH-B*[12]	31	1 mg/kg o 3 mg/kg semana 1 y 4, y cada 2 semanas después	26	10	16	52	NA	NA
LNH-T[12]	23	3 mg/kg o 3 mg/kg semana 1 y 4, y cada 2 semanas después	17	0	17	43	NA	NA
Linfoma de Hodgkin[12]	23	1 mg/kg o 3 mg/kg semana 1 y 4, y cada 2 semanas después	87	26	61	13	NA	SLP: 86% a 24 semanas. SG: mediana no alcanzada
Pembrolizumab								
Linfoma de Hodgkin[13]	29	10 mg/kg cada 2 semanas	66	21	45	21	No alcanzada (1-185 días)	NA
Ipilimumab								
LNH-B[14]	18	3 mg/kg → 1 mg/kg × 3 dosis (o 3 mg/kg × 4 dosis en 6 pacientes)	11,1	5,6	5,6	NA	NA	NA
Linfoma de Hodgkin tras alo-TPH[15]	14	0,1-3 mg/kg	14,3	14,3	0	14,3	NA	NA

* Incluye linfoma difuso de células grandes B, linfoma folicular, linfoma primario B mediastínico y otros linfomas B. Los datos de linfoma difuso de células grandes B y linfoma folicular se muestran en filas separadas
alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; EE: enfermedad estable; LDCB: linfoma difuso de células grandes; LNH-B: linfoma no Hodgkin B; LNH-T: linfoma no Hodgkin T; NA: no aplica; ORR: tasa de respuestas globales; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión

Anticuerpos biespecíficos

El desarrollo inicial de los anticuerpos biespecíficos planteó muchos desafíos, incluyendo la inmunogenicidad del producto, la insuficiente actividad clínica y las dificultades en su producción a gran escala. Blinatumomab es el primer fármaco de la clase de anticuerpos biespecíficos (BiTE®) aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la recaída o refractariedad de la leucemia linfoblástica aguda de células B en adultos y niños.

Se trata de una molécula de 55 kDa compuesta por 2 scFv, uno dirigido a CD19 y otro a CD3, unidos por un enlace aminoácido glicina-serina 5, no inmunogénico, fabricado mediante ingeniería recombinante. La molécula tiene una alta afinidad por CD19 y CD3, con una constante de disociación de equilibrio de 10^{-9} M y 10^{-7} M, respectivamente.

Esquemáticamente, el mecanismo de acción consiste en que el anticuerpo biespecífico activa las células T mediante el brazo anti-CD3 y crea una sinapsis inmune estructuralmente normal que se dirige a CD19. La sinapsis inmune funcional da como resultado la activación de células T policlonales independientes de IL-2 y la muerte celular apoptótica de las células diana CD19 positivas. Excepto por las células T naíf, se ha encontrado que todas las poblaciones de linfocitos T CD4+ y CD8+ proliferan y participan en la lisis de las células diana. Los linfocitos T citotóxicos activados por el blinatumomab incrementan la producción de perforina y granzima, con una creación eventual de una poración de perforina en la sinapsis inmune y la liberación de proteínas secretoras tóxicas que induce la apoptosis. En dosis superiores a 5 µg/m² por día, las células CD19 positivas presentes en la sangre periférica experimentan apoptosis.

El anticuerpo blinatumomab tiene una vida media inferior a 2 horas debido a su pequeño peso molecular y a la falta de un dominio constante de Fc, que funciona para estabilizar los anticuerpos en el cuerpo. En consecuencia, este agente se administra por infusión intravenosa continua. En los ensayos iniciales de escalada de dosis en pacientes con LNH y leucemia linfática crónica, en los que se administró blinatumomab en infusión intravenosa de 2 o 4 h en dosis que oscilaban de 0,75 a 13 µg/m² hasta 3 veces por semana, no se observaron respuestas objetivas. Sin embargo, se evidenciaron eventos adversos tóxicos, especialmente neurológicos, como afasia, ataxia, desorientación y convulsiones, que dieron como resultado la interrupción del tratamiento en 12 pacientes. Como resultado, los ensayos clínicos se interrumpieron antes de tiempo. Los estudios fase I posteriores se diseñaron para alargar el modo de administración por infusión intravenosa continua, lo que aumentó la exposición al fármaco y la eficacia del tratamiento con tasas de respuestas globales del 69% en pacientes con LNH en recaída y/o refractarios.

En la **Tabla 4** se resumen los datos de los estudios publicados con blinatumomab en diferentes enfermedades hematológicas.

Tabla 4. Resultados clínicos con blinatumomab

Enfermedad	N.º	Esquema de tratamiento	Respuestas				SLR	Mediana SG
			ORR (%)	RC (%)	RP (%)	EE (%)		
LLA EMR+[16]	20	15 µg/m² día i.v. en infusión continua × 4 semanas cada 6 semanas ciclos	NA	80	NA	NA	61% a 33 meses	NA
LLA[17]	36	5 µg/m² y 15 µg/m² por día (semana 1 y luego hasta 4 semanas, respectivamente)	NA	69	NA	NA	Mediana de 7,6 meses	9,8 meses
LLA[18]	189	9 µg y 28 µg día (semana 1 y luego, respectivamente) en infusión continua × 4 semanas cada 6 semanas ciclo	NA	43	NA	NA	Mediana de 5,9 meses	6,1 meses
LNH-B (LF, LCM, LDCGB)[19]	35	60 µg/m² día infusión continua	69	37	32	NA	NA	NA
LDCGB[20]	21	Cohorte I y III: 9 µg, 28 µg y 112 µg día (semana 1, semana 2 y luego, respectivamente); cohorte II: 112 µg día × 8 semanas	43	19	23.8	NA	NA	NA

EE: enfermedad estable; EMR: enfermedad mínima residual; i.v.: intravenoso; LCM: linfoma del manto; LDCGB: linfoma difuso de células grandes B; LF: linfoma folicular; LLA: leucemia aguda linfoblástica; LLC: leucemia linfática crónica; LNH-B: linfoma B no Hodgkin; NA: no aplica; ORR: ratio de respuesta global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SLR: supervivencia libre de recaída

Conclusiones

El campo de la terapia celular en hematología ha evolucionado con los avances tecnológicos y una mejor comprensión del comportamiento de las células inmunes, fundamentalmente en el contexto del TPH, donde las células T son claves para controlar la enfermedad y las reactivaciones virales. Hoy en día se sabe que la interacción entre células inmune y tumoral es dinámica, lo que lleva a la evasión inmune y a la supresión inmune activa del tumor. En el campo de la inmunología tumoral, la identificación de antígenos tumorales que son objetivo del ataque por células T ha aumentado nuestra oportunidad de atacar específicamente la enfermedad. Por tanto, el desbloqueo de la inmunidad antitumoral mediante el uso de inhibidores del punto de control inmunitario y la redirección y capacitación de las células T mediante la inserción de receptores antígenos quiméricos son algunos de los enfoques que revelan esta gran promesa contra el cáncer.

Bibliografía

1. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S; to JPAVHRR. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. Sci Transl Med. 2014;6(224): 224ra25.
2. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med. 2014 Oct 16;371(16):1507-17.
3. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet. 2015 Feb 7;385(9967):517-28.
4. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2011 Aug 25;365(8):725-33.
5. Brentjens RJ, Riviere I, Park JH, Davila ML, Wang X, Stefanski J, et al. Safety and persistence of adop-

tively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. Blood. 2011 Nov 3;118(18):4817-28.
6. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Somerville RPT, Carpenter RO, Stetler-Stevenson M, et al. Chemotherapy-Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Indolent B-Cell Malignancies Can Be Effectively Treated With Autologous T Cells Expressing an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor. J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):540-9.
7. Kochenderfer JN,Somerville R,Lu L,Iwamoto A,Yang JC,Klebanoff C,et al.Anti-CD19 CAR T Cells Administered after Low-Dose Chemotherapy Can Induce Remissions of Chemotherapy-Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Blood. 2014 Dec 6;124(21):550.
8. Turtle CJ, Sommermeyer D, Berger C, Hudecek M, Shank DM, Steevens NN, et al. Therapy of B Cell Malignancies with CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells of Defined Subset Composition. Blood. 2014 Dec 6;124(21):384.
9. Doubrovina E, Oflaz-Sozmen B, Prockop SE, Kernan NA, Abramson S, TeruyaFeldstein J, et al. Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2012 Mar 15;119(11): 2644-56.
10. Leen AM, Bollard CM, Mendizabal AM, Shpall EJ, Szabolcs P, Antin JH, et al. Multicenter study of banked third-party virus-specific T cells to treat severe viral infections after hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2013 Jun 27;121(26): 5113-23.
11. Hasan AN, Doubrovina ES, Koehne G, Prockop SE, O'Reilly R. Generation and Characterization of a Third Party GMP Grade Bank of CMV Specific T-Cells for Adoptive Immunotherapy of CMV Infections in Recipients of HSCT from Cord Blood or Seronegative Donors. Blood. 2013;122(21):2021.
12. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M, et al. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. J Clin Oncol. 2016 Aug 10;34(23):2698-704.
13. Moskowitz CH, Ribrag V, Michot J-M, Martinelli G, Zinzani PL, Gutierrez M, et al. PD-1 Blockade with the Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure: Preliminary Results from a Phase 1b Study (KEYNOTE-013). Blood. 2014 Dec 6;124(21):290.
14. Ansell SM, Hurvitz SA, Koenig PA, LaPlant BR, Kabat BF, Fernando D, et al. Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. Clinical Cancer Research. 2009 Oct 15;15(20):6446-53.
15. Bashey A,Medina B,Corringham S,Pasek M,Carrier E,Vrooman L,et al.CTLA4 blockade with ipilimumab to treat relapse of malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2009 Feb 12;113(7):1581-8.
16. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Degenhard E, Goebeler ME, Klinger M, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. Blood. 2012 Dec 20;120(26):5185-7.
17. Topp MS,Gökbuget N,Zugmaier G,Klappers P,Stelljes M,Neumann S,et al.Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2014 Dec 20;32(36):4134-40.
18. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):57-66.
19. Goebeler ME, Knop S, Viardot A, Kufer P, Topp MS, Einsele H, et al. Bispecific T-Cell Engager (BiTE) Antibody Construct Blinatumomab for the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results From a Phase I Study. J Clin Oncol. 2016 Apr;34(10):1104-11.
20. Viardot A, Goebeler ME, Hess G, Neumann S, Pfreundschuh M, Adrian N, et al. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2016 Mar 17;127(11):1410-6.

Foro Farmacéutico

Takeda

Copyright © 2019 Takeda Pharmaceutical Company Limited.
All rights reserved

Takeda asume, tras su integración con Shire, el compromiso con el cuidado de los pacientes con **enfermedades hematológicas raras** como la Hemofilia. Toma el testigo de más de **60 años de liderazgo global** en este área, centrados en la escucha, aprendizaje y defensa de las necesidades de los pacientes con estas condiciones hematológicas, colaborando con la comunidad de hemofilia a brindar atención personalizada a cada paciente con el objetivo final de ayudar a los pacientes a vivir sus **vidas sin obstáculos**.

La **innovación** y **desarrollo**, así como la mejora de los **estándares** de tratamiento, son los ejes rectores de nuestra actividad. Apoyamos estrategias localizadas que ayuden a tomar las decisiones terapéuticas individualizadas teniendo en cuenta las necesidades clínicas de los pacientes, el impacto en los cuidadores y las posibilidades estructurales locales.

Trabajamos para contribuir con aproximaciones terapéuticas que aporten valor añadido, que den respuesta a las necesidades de salud de los pacientes favoreciendo que estas patologías raras, muchas veces crónicas, interfieran menos en sus vidas y en las de los cuidadores. **Promover y facilitar el tratamiento personalizado y un mundo sin sangrados**, donde la hemofilia sea cada vez menos un factor limitante para la salud articular y la vida de quienes la padecen, figuran entre nuestros principales objetivos.

Colaboramos estrechamente, tanto a nivel internacional como nacional, con asociaciones de pacientes así como con otras entidades comprometidas con el abordaje de las necesidades insatisfechas en el cuidado de la hemofilia y con la mejora de la calidad de vida de los paciente.

Además, colaboramos y desarrollamos programas formativos rigurosos que ayudan a los profesionales sanitarios a responder a la exigencia de una continua actualización científica, permitiéndoles una toma de decisiones que tenga en cuenta toda la evidencia científica disponible.

El Foro Farmacéutico es un espacio cedido a nuestros patrocinadores para presentarse a la comunidad hematológica, y dirigirles un mensaje sobre quiénes son y cuáles son sus objetivos y sus estrategias.

Programa Científico

Jueves, 14 de febrero de 2019

BLOQUE 1 Trasplante
17:00-18:00
Moderador: José Luis Piñana, Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia

Aspectos prácticos y regulatorios del tratamiento con células CAR-T
Dr. Joaquín Martínez López, Hospital Univ. 12 de Octubre, Madrid

Esquema BUCYTT en alo-TPH
Dr. Jaime Sanz, Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia

18:00-18:30 **Café**

BLOQUE 2 Mieloma múltiple
18:30-20:30
Moderador: Dr. Mario Arnao, Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia

Carfilzomib: de la evidencia de los datos clínicos al manejo práctico
Dr. Valentín Cabañas, Hospital Univ. Virgen de la Arrixaca, Murcia

Adaptando el tratamiento a la heterogeneidad del paciente
Dr. Javier de la Rubia, Hospital Univ. Dr. Peset, Valencia

Papel emergente de daratumumab en mieloma múltiple
Dra. María Victoria Mateos, Hospital Univ. de Salamanca

Papel de los IMIDs en el tratamiento del mieloma múltiple no candidato a trasplante (incluyendo CAR-T)
Dra. Paula Rodríguez, Clínica Univ. de Navarra, Pamplona

CENA CON LA EXPERTA
21:00-23:30 **El camino a la curación del mieloma múltiple**. Dra. María Victoria Mateos, Hospital Univ. de Salamanca

Programa Científico

Viernes, 15 de febrero de 2019

DESAYUNO CON LA EXPERTA
08:15-08:45 **Avances en el abordaje del linfoma difuso de células grandes B.** Dra. María José Terol, Hospital Clínico Universitario, Valencia

BLOQUE 3 Síndromes Linfoproliferativos
09:00-10:30 *Moderador:* Dr. Isidro Jarque, Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia

Estrategias de consolidación en linfoma de Hodgkin de alto riesgo.
Dra. Izaskun Zeberio, Hospital Univ. de Donostia

Lugar del ibrutinib en el tratamiento de la leucemia linfática crónica
Dr. José Angel Hernández Rivas. Hospital Univ. Infanta Leonor, Madrid

Leucemia linfática crónica: experiencia clínica en vida real con venetoclax
Dra. María José Terol, Hospital Clínico Universitario, Valencia

10:30-11:00 **Café**

BLOQUE 4 Hemostasia
11:00-12:00
Moderadora: Dra. Ana R. Cid, Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia

Fármacos de vida media prolongada en el tratamiento de la hemofilia
Dr. Ramiro Núñez, Hospital Univ. Virgen del Rocío, Sevilla

Nuevos tratamientos para la púrpura trombótica trombocitopénica
Dr. David Varcarcel, Hospital Univ. Vall d'Hebron, Barcelona

BLOQUE 5 Patología mieloide
12:00-13:30
Moderadora: Dra. Francisca López, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

Importancia del estudio mutacional en la leucemia mieloide crónica sin respuesta óptima
Dra. Eva Barragán, Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia

La sobrecarga de hierro sí recorta la vida en síndromes mielodisplásicos: resultados del ensayo clínico TELESTO
Dr. Guillermo Sanz, Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia

Luspatercept en el tratamiento de la anemia del paciente con síndrome mielodisplásico
Dra. María Díez Campelo. Hospital Univ. de Salamanca

13:30-15:00 **Almuerzo**

15:00-16:00 **COMUNICACIONES SELECCIONADAS.** Exposición de las mejores comunicaciones.

16:00-18:00 **ASAMBLEA GENERAL DE LA AVHH y ELECCIONES**

XIII Reunión de la AVHH

Resúmenes de ponencias

Papel emergente de daratumumab en mieloma múltiple

Dra. María Victoria Mateos
Hospital Universitario de Salamanca

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal 100% humano IgG1 Kappa generado a través de la inmunización de ratones transgénicos que tienen el gen humano de las inmunoglobulinas (HuMAbmouse) con proteína CD38 recombinante y células NIH 3T3 (expresan el CD38 humano) dirigido contra CD38 que está expresado de manera universal en la superficie de las células plasmáticas, aunque no es exclusivo de las mismas.

Tiene un mecanismo de acción antitumoral directo responsable de la rapidez en las respuestas observadas así como otro indirecto, inmunomodulador responsable de la profundidad de las respuestas así como de su duración.

Daratumumab fue incialmente evaluado como agente único en pacientes con MM en recaída o refractarios tras haber recibido al menos tres líneas previas (incluyendo el inhibidor de proteasoma e inmunomodulador) o pacientes con MM doblemente refractarios a inhibidor de proteasoma e inmunomodulador. En esta situación, el beneficio más importante fue observado en supervivencia global observándose una mediana de 20 meses para una población para la que la mediana esperada de supervivencia global no era superior a los 9 meses. De estos resultados, se derivó su aprobación como fármaco único para esta población de pacientes.

Fue el punto de partida para su uso en combinación con inhibidores de proteasoma o inmunomoduladores en recaídas más precoces, generando combinaciones ya aprobadas como daratumumab más bortezomib y dexametasona (PFS de 16.7 m) o lenalidomida y dexametasona (PFS de 44 m). Otras combinaciones en recaída, todavía en fase de investigación, pero muy prometedoras, se están llevando a cabo con daratumumab más pomalidomida y dexametasona, carfilzomib o nuevos fármacos como selinexor o melflufen.

Sin embargo y casi de una manera paralela, Daratumumab ha llegado a la primera línea de tratamiento y ya está aprobado en combinación con el estándar bortezomib, melfalan y prednisona para pacientes no candidatos a trasplante junto con resultados muy positivos de su combinación con lenalidomida y dexametasona en la misma población de pacientes. Se están llevando a cabo estudios en pacientes candidatos a trasplante, en combinación tanto como bortezomib, talidomida y dexametasona o bortezomib, lenalidomida y dexametasona.

El desarrollo clínico de daratumumab no se detiene en el Mieloma activo sino que ha llegado ya al mieloma asintomático de riesgo intermedio o algo de progresar a Mieloma, con un estudio fase 3 en marcha comparando daratumumab versus observación en esta población de pacientes.

En conclusión, daratumumab es un anticuerpo monoclonal que podremos utilizar en los pacientes con Mieloma a lo largo de sus diferentes fases, en monoterapia o en combinación y con un perfil de toxicidad seguro que hace que la edad o presencia de comorbilidades no impacte en su uso.

Importancia del estudio mutacional en la leucemia mieloide crónica sin respuesta óptima

Dra. Eva Barragán
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

El tratamiento de la enfermedad con inhibidores de tirosina quinasa (ITK) ha permitido que la mayoría de pacientes presenten una esperanza de vida similar a la población normal. Desafortunadamente un grupo de pacientes puede desarrollar resistencias a los ITKs a lo largo del tratamiento. Se estima que el 20-30% de los pacientes presentarán resistencias primarias (fallo en alcanzar los hitos de respuesta clínica establecidos) o resistencias secundarias (pérdida de la respuesta clínica tras alcanzar los hitos establecidos).

Las mutaciones puntuales adquiridas en BCR-ABL1 son uno de los mecanismos mejor estudiados que provocan resistencias al tratamiento, ya que impiden la unión del ITK a la proteína. Se han identificado más de 100 mutaciones puntuales en el dominio quinasa de BCR-ABL1 que han mostrado conferir grados variables de resistencia a imatinib y, en menor medida a los ITK de segunda generación. El estudio de mutaciones debe realizarse en pacientes al diagnóstico que debuten en fase acelerada o crisis blástica y durante el seguimiento en aquellos que no logran una respuesta óptima al tratamiento ya que puede orientar en la selección del ITK más adecuado.

El método estándar para el estudio de mutaciones BCR-ABL1 es la secuenciación Sanger. Sin embargo, este método presenta una baja sensibilidad y las mutaciones con baja carga alélica (<20%) pueden no detectarse. La reciente aparición de la técnica de secuenciación de nueva generación (NGS) ofrece nuevas oportunidades para orientar el estudio de mutaciones en BCR-ABL1. Las principales ventajas que ofrece la NGS son su alta sensibilidad que permite detectar clones mutantes emergentes, así como la capacidad de terminar la presencia de mutaciones compuestas.

Estrategias de consolidación en linfoma de Hodgkin de alto riesgo.

Dra. Izaskun Zeberio Etxetxipia
Hospital Universitario de Donostia

El linfoma de Hodgkin es una enfermedad con una alta tasa de curación de entorno al 85-90% en pacientes con enfermedad localizada y del 70-80% en pacientes con enfermedad avanzada1,2.

En el 20-25% de pacientes con enfermedad refractaria o en recaída, 2 estudios randomizados establecieron que el tratamiento de rescate seguido de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) mejoraba la supervivencia libre de progresión (SLP)3,4. Hoy en día el TAPH se considera el tratamiento de elección en pacientes con LH en recaída o refractariedad quimiosensible tras 1ª línea de tratamiento.

Se han desarrollado diferentes esquemas de quimioterapia (QT) de rescate, pero no existen estudios aleatorizados que demuestren superioridad de un esquema frente a otro.

Los pacientes que reciben un TAPH con PET negatividad o PET positividad tras rescate tienen una supervivencia libre de evento (SLE) a los 5 años del 75% y del 31%, respectivamente5.

En un intento de mejorar la tasa de respuestas pre-TAPH, varios estudios Fase II han incorporado nuevos agentes como el Brentuximab vedotina (BV)6,7,8,9 e inhibidores de PD110 dentro de los esquemas de rescate. El empleo de estos nuevos agentes asociados a QT, aunque mejora la tasa de RC pre-TAPH, no está autorizado por las autoridades reguladoras.

Los factores de riesgo que predicen el riesgo de recaída tras TAPH incluyen la duración de remisión <12m, afectación extranodal o enfermedad avanzada en la recaída, falta de quimiosensibilidad al tratamiento de rescate y la PET positividad previa al tratamiento de rescate11,12.

El ensayo clínico fase III AETHERA analiza el papel de consolidación post-TAPH con BV en los pacientes con alto riesgo de recaída (quimiorefractarios primarios, recaída <12 meses tras finalización del tratamiento de 1ª línea y/o afectación extranodal)12,13. Aleatoriza 329 pacientes a recibir BV vs. placebo post-TAPH. El grupo que recibió BV presentó una mejoría significativa de SLP (mediana de 42,9m vs. 24,1m).

El estudio identifica 5 factores predictivos de SLP: duración de la remisión inicial <12m, respuesta inferior a RC tras último tratamiento de rescate, afectación extranodal y síntomas B en la recaída y la necesidad de más de una línea de tratamiento para alcanzar quimiosensibilidad.

Este estudió permitió la aprobación de BV como consolidación post-TAPH en pacientes con alto riesgo de recaída (2 ó más factores pronósticos adversos según ensayo AETHERA).

Bibliografia

1. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al; Intergruppo Italiano Linfomi. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. N Engl J Med. 2011;365(3):203-212.
2. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early- stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372(17):1598-1607.
3. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet. 2002;359(9323):2065-2071.
4. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone- marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet. 1993;341(8852): 1051-1054.
5. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2010;116(23): 4934-4937.
6. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosfamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open- label, single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015;16(3):284-292.
7. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, Caimi P, Agura E, Matous J, Ansell SM, Crosswell HE, Islas-Ohlmayer M, Behler C, Cheung E, Forero-Torres A, Vose J, O'Connor OA, Josephson N, Wang Y, Advani R. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2018 Jul 5;132(1):40-48.
8. Garcia-Sanz R et al. Brentuximab Vedotin and ESHAP is Highly Effective as Second-Line Therapy for HodgkinLymphoma Patients (Long-Term Results of a Trial by the Spanish GELTAMO Group). Ann Oncol. 2019.
9. Abuelgasim KA et al. Chemoimmunotherapy with brentuximab vedotin combined with ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine is highly active in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Bone Marrow Transplant 2019.
10. Herrera, A.F, Moskowitz, A.J, Bartlett, N.L, Vose, J.M, Ramchandren, R, Feldman, T.A, Lacasce, A.S, Ansell, S.M., Moskowitz, C.H, Fenton, K, Ogden, C.A, Taft, D., Zhang, Q, Kato, K, Camp-bell, M. & Advani, R.H. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2018;131: 1183-1194.
11. Martínez C, Canals C, Sarina B, et al. Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. Ann Oncol. 2013; 24(9):2430-2434.
12. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al; AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015;385(9980): 1853-1862.
13. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Viviani S, Bachanova V, Sureda A, McClendon T, Lee C, Lisano J, Sweetenham J. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. Blood. 2018 Dec 20;132(25):2639-2642.

El papel de ibrutinib en la leucemia linfática crónica

José Ángel Hernández Rivas
Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid

Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton que tiene indicación para el tratamiento de los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC), linfoma de células del manto y macroglobulinemia de Waldenström. Su uso en el terapia de la LLC se ha extendido a todas las indicaciones, desde su aprobación inicial para los pacientes en primera línea con 17p- y los que presentaban recaída o eran refractarios.

El tratamiento de primera línea de la LLC viene definido por la presencia o ausencia de mutaciones del gen IGVH y de mutaciones de TP53/17p-. En los casos mutados para IGVH y sin mutaciones de TP53 en pacientes jóvenes, la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab sigue siendo el estándar de tratamiento con unas tasas de supervivencia libre de progresión y global excelentes y con la posibilidad de que algunos de los pacientes puedan ser muy largos supervivientes. En los pacientes no mutados para IGVH jóvenes, los recientes resultados del ensayo americano del grupo ECOG, ponen de manifiesto que el tratamiento con ibrutinib debe considerarse el tratamiento de elección. En los pacientes mayores ibrutinib o bien combinaciones de inmunoquimioterapia con clorambucilo más obinutuzumab o, incluso, bendamustina más rituximab (estos dos últimos únicamente en los IGVH mutados) son los tratamientos más utilizados aunque, de nuevo, el estudio americano ALLIANCE recientemente ha demostrado la superioridad de ibrutinib sobre la combinación bendamustina y rituximab. La mutación de TP53/17p-, un grupo de pacientes de especial mal pronóstico, presentan malos resultados con inmunoquimioterapia por lo que el uso de ibrutinib o, en los casos que no pueda utilizarse, otros inhibidores del receptor de la célula B (BCRi) como idelalisib más rituximab o inhibidores de BCL2 como venetoclax deben considerarse las terapias a administrar.

Los pacientes en recaída o refractarios deben recibir o bien un BCRi, generalmente ibrutinib, si no se ha utilizado anteriormente, o bien el inhibidor de BCL2 venetoclax. Los recientes resultados de la combinación de venetoclax con rituximab, un tratamiento limitado en el tiempo, al contrario que el uso de la monoterapia con ibrutinib o del mismo venetoclax, lo hacen un tratamiento muy atractivo.

El trasplante alogénico debe limitarse a los casos de recaída tras BCRi y/o inhibidores de BCL2 y en los casos de progresión de la LLC a un síndrome de Richter si hay respuesta a un tratamiento basado en antraciclinas. Aun así, la edad habitualmente avanzada de presentación de los pacientes con LLC, la alta mortalidad asociada con el procedimiento y la mayor disponibilidad actual de nuevos tratamientos han limitado su uso. En el último congreso americano, se han presentado resultados muy prometedores del tratamiento de pacientes con células CAR-T más ibrutinib, con una mejoría de los resultados y menor incidencia de síndrome de liberación de citocinas.

El futuro posiblemente pasa por las combinaciones o tratamientos secuenciales de las nuevas pequeñas moléculas, fundamentalmente ibrutinib y venetoclax con anticuerpos monoclonales o, entre ellas mismas con el objetivo de alcanzar tasas cada mayores de enfermedad mínima residual negativa y buscar un camino a la curación de la LLC.

Referencias

1. Jain N. Selecting Frontline Therapy for CLL in 2018. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018 Nov 30; 2018: 242-247.
2. Brown JR. Relapsed CLL: sequencing, combinations, and novel agents. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018 Nov 30; 2018: 248-255.
3. Sarraf Yazdy M, Mato AR, Cheson BD. Combinations or Sequences of Targeted Agents in CLL: Is the whole greater than the sum of its parts (Aristotle, 360 BC)? Blood 2019; 133: 121-129.
4. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med 2018; 379: 2517-2528.
5. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. J Clin Oncol 2019;37:269-277
6. Ibrutinib May Boost Efficacy of CAR T Cells. Cancer Discov. 2018 Dec 12. doi: 10.1158 / 2159-8290.CD-NB2018-167. [Epub ahead of print].

XIII Reunión de la AVHH

Pósters

València, 14 y 15 de febrero de 2019

Poster 01

GESTION DE LOS VALORES CRÍTICOS DE LOS ESTUDIOS DE HEMATIMETRIA Y HEMOSTASIA: EXPERIENCIA DE NUESTRO LABORATORIO

Paula Amat, María José Remigia, Edelmira Martí, Alfonso Ortiz, Beatriz Fernández, Daniela Morello, Irene Pastor, Carlos Solano, Blanca Navarro
Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Clínico Univ. de Valencia

Póster 02

LEUCEMIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO T EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO EN EL PERIODO 2016-2018

Paula Amat1, Marisa Calabuig1, Mario Sánchez1, Fran Mares2, María José Remigia1, Alicia Serrano1, Jaime Verdú2, Ana Benzaquen1, Nuria Benavente2, Irene Pastor1, Olga Benavent2, Daniela Morello1, Edelmira Martí1, Carlos Solano1, Blanca Navarro 1, Mar Tormo1
1Servicio de Hematología. 2Servicio de Pediatría.Hospital Clínico Universitario de Valencia

Póster 03
Premio mejor comunicación

ANÁLISIS COMPARATIVO DE DIFERENTES SISTEMAS DE FOTOILUMINACIÓN PARA FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA

Carlos Carretero1,2, Lourdes Cordón2,3, Marta Santiago1, Pilar Solves1,3, Amparo Sempere1,3, Lidia Navarro1, Dolores Moreno1, Maribel Bartual1, Alejandra Sanjuan2, Esperanza Such1,3, Guillermo Sanz1,3, Inés Gómez-Seguí1,2,3.
1 Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; 2 Grupo de Investigación en Hematología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia; 3 Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Instituto Carlos III, Madrid.

Póster 04

DETECCIÓN Y MONITORIZACIÓN DE CÉLULAS DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA EN PACIENTES CON SÍNDROMES DE FALLO MEDULAR EN SEIS CENTROS VALENCIANOS

Sempere A1,2, Cordón L1,2, Luis-Hidalgo M3, Linares L4, Marco J5, Benet CM6, Amat P7, Romero S1, Fernández MJ5, Remigia MJ7, Alonso CM6, Orero M8, Luna I1, Fernández-Delgado M4, Tormo M7, García-Hernández C9, Calabuig ML7, Fornés V10, Jarque I1,2,Tarín F9.
1. Grupo de Investigación en Hematología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia; 2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Instituto Carlos III, Madrid; 3. Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana, Valencia; 4. Servicio de Hematología, Hospital General Universitario, Castellón; 5. Servicio de Hematología, Hospital Dr. Peset, Valencia; 6. Servicio de Hematología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia; 7. Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Valencia; 8. Servicio de Hematología, Hospital General Universitario, Valencia; 9. Servicio de Hematología, Hospital General Universitario, Alicante; 10. Unidad de Bioestadística, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.

Póster 05

HEMOFILIA ADQUIRIDA: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

María Jiménez, Mario A. Legarda, Lucía Rubio, Eva Francés, María J. Cejalvo, Eva Donato, María J. Fernández, Miguel Fernández-Zarzoso, Ana García, Elena Gómez, Mari Luz Juan, Josefa Marco, Paz Ribas, Alejandra Tolosa, Javier de la Rubia, María J. Sayas.
Servicio de Hematología, Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

Póster 06

ESTUDIO RETROSPECTIVO OBSERVACIONAL DE LAS PRIMERAS 8 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON DARATUMUMAB Y SU RELACIÓN CON LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA Y REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES

Legarda Campo Mario, Rubio Lopes-Garcia Lucia, Jiménez Castillo María, Frances Aracil Eva, Fernández Zarzoso Miguel, Cejalvo Andújar Ma. José, Donato Martín Eva, Ribas García Paz, Sayas Lloris Ma. José, Juan Marco Ma. Luz, Marco Buades Josefa, Fernández Llavador Ma. José, Tolosa Muñoz Alejandra, García Feria Ana, Gómez Beltrán Elena, De la Rubia Comos Javier.
Servicio de Hematología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

Póster 07

EXAMEN DEL DIAGNÓSTICO DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA EN EL DEPARTAMENTO 20.

Romero Casanova A., López Pérez E., Molina Guillamon Ja., López Abadía E., Marín Jímenez F., Mompel San Juan Ma., Conesa García V.
Hospital General Universitario de Elche.

Póster 08

TOXOPLASMOSIS CEREBRAL EN PACIENTE CON LNH (LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES)

Martí de Talavera Jaime; Tejada Chaves Christian; Valero Núñez Marta; Risco Gálvez Irene; Gómez-Toboso Dolores; López Martínez Aurelio; Benet Campos Carmen; Lorente Alegre Pablo; Mas Ochoa Carmen; Herrera de Pablo Esther; Sancho; García Navarro Inmaculada; Cáceres Amparo; Carrera Merino Ma Dolores; López Chuliá Francisca.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. H. Arnau de Vilanova-Lliria. Valencia.

Póster 09

ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE GESTIÓN DE CASOS PARA PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Daniela Morello, Marisa Calabuig, Ana Miralles, Laura Muñoz, Irene Pastor, Carlos Solano, Mar Tormo.
Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Instituto de Investigación INCLIVA

Póster 10

SINTOMATOLOGÍA DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE INFILTRACIÓN DE SNC POR LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y TRATAMIENTO CON IBRUTINIB

Molina Guillamón, J.A; Marhuenda Bermejo, L 1; López Pérez, E; López Abadía, E; Marín Jimenez, F; Romero Casanova, A, Mompel Sanjuan, M.A; Conesa García, V
S. Hematología y hemoterapia. Hospital General Universitario de Elche, Alicante.
1S. Neurología. Hospital General Universitario de Elche.

Póster 11

EXAMEN DE MEDICINA TRANSFUSIONAL

Lucía Rubio, Mario Legarda, María Jiménez, Eva Francés, Eva Donato , Paz Ribas, Ma José Sayas, Ma José Cejalvo, Ma Luz Juan, Josefa Marco, Ma José Fernández, Alejandra Tolosa, Elena Gómez, Javier De la Rubia, Miguel Fernández-Zarzoso.
Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

Póster 12

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE MIEMBRO SUPERIOR. ANALISIS DE LAS CAUSAS MENOS FRECUENTES.

Tejada Chaves Christian; Martí de Talavera Jaime; Lorente Alegre Pablo; Valero Núñez Marta; Risco Gálvez Irene; López Martínez Aurelio; Benet Campos Carmen; Mas Ochoa Carmen; Herrera de Pablo Esther; Cáceres Amparo; García Navarro Inmaculada; Carrera Merino Ma Dolores, López Chuliá Francisca.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. H. Arnau de Vilanova- Lliria. Valencia.

Póster 13

ANTICUERPOS DE BAJA INCIDENCIA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Trejos Carvajal D. M.; Carrascosa Mastell P.; Fernández-Delgado Momparler M.; Linares Latorre M.; Lancharro Anchel A.M.; Serrano Picazo L.; Gascon A.; Clavel Pia J.; Cañigral Ortiz C; García Boyero R; Cañigral Ferrando G; Castro E.
Servicio de Hematología y Hemoterpia. Hospital General de Castellón.

Póster 14

SINDROME HEMOFAGOCITICO/LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA. TRES CASOS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.

M. Uribe; M. Marín; S. Costa; P. Lopez; M. Gómez; M Orero; F. Hernández; C. Ricart; J. I Mateo; V. Abril.
Servicio de Hematología y Hemoterapía, Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Valencia

Póster 15
Premio mejor comunicación

IMPACTO DE LAS MUTACIONES GENÉTICAS EN EL PRONÓSTICO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON IPSS-R DE BAJO RIESGO.

Iván Martín, Eva Villamón, Marisa Calabuig, Blanca Navarro, Alicia Serrano, Fernando Domingo, Paula Coll, Yoana Hernández, Francisca García, Ana Miralles, Ángeles Muñoz, Carlos Solano y Mar Tormo.
Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV). Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA.

Póster 01

GESTION DE LOS VALORES CRÍTICOS DE LOS ESTUDIOS DE HEMATIMETRIA Y HEMOSTASIA: EXPERIENCIA DE NUESTRO LABORATORIO

Paula Amat, María José Remigia, Edelmira Martí, Alfonso Ortiz, Beatriz Fernández, Daniela Morello, Irene Pastor, Carlos Solano, Blanca Navarro
Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Clínico Universitario de Valencia

Introducción

La Hematología tiene una importante característica que le diferencia del resto de las especialidades médicas, y es que contempla el diagnóstico por el laboratorio, la valoración clínica del paciente con enfermedad hematológica y el manejo de la sangre como tratamiento. Respecto a la competencia analítica, el hematólogo revisa los resultados y le añade la interpretación al mismo, pudiendo indicar un estudio más amplio y recomendar un tratamiento adecuado.

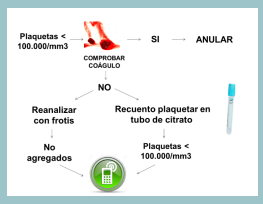
En el laboratorio de Hematología del Hospital Clinico Universitario de Valencia (HCUV) además de los estudios específicos del diagnóstico hematológico, se llevan a cabo los análisis de hematimetría y hemostasia de rutina tanto del propio hospital, como de los centros sanitarios que integran el Departamento Clinico-Malvarrosa. Los hematólogos del laboratorio son los encargados de la validar los resultados y de informar al médico /centro responsable de aquellos que requieran una atención clínica rápida, denominados valores críticos (VC)

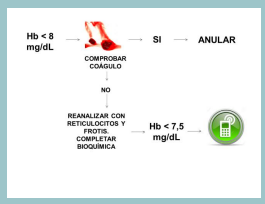
Objetivos

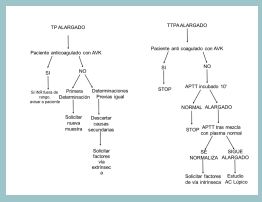
Revisar los VC de hematimetría y coagulación detectados durante el año 2018 en nuestro laboratorio.

Muestras y algoritmos

Se procesaron en 2018, 266659 hemogramas y 58088 estudios de hemostasia a 244494 pacientes.

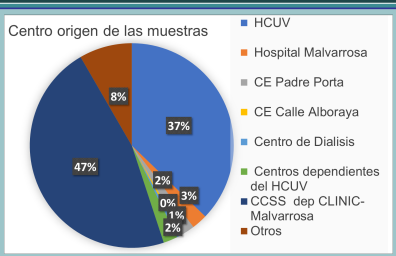


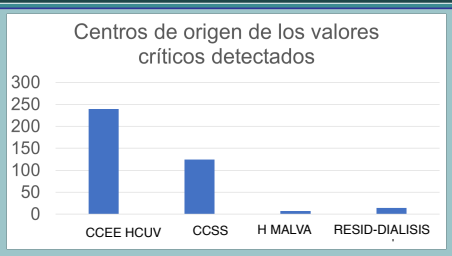


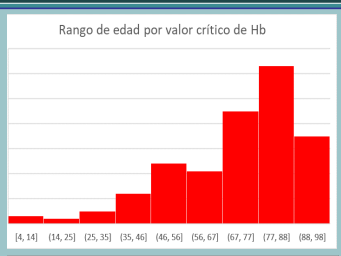


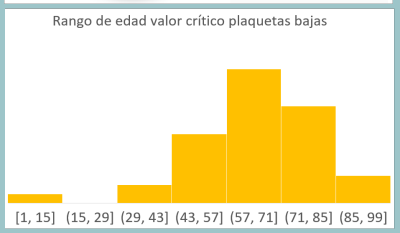
Algoritmos de actuación consensuados en el Departamento según el VC detectado

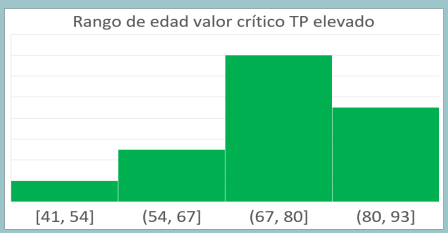
Resultados

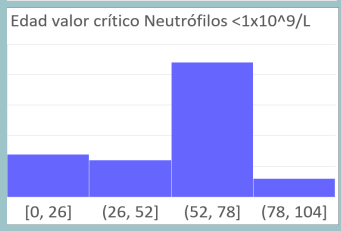












Se notificaron un total de 381 VC (una media de 1.51/día): 210 (55%) por Hemoglobina (Hb) ≤ 8g/dl (media 7.8 g/dl, rango 3,5-8 g/dl) con una media de edad de 70 años rango (4-98), 99 (26%) por Plaquetas ≤ 99x10^9/L (media 46 x 10^9/L, rango 1-99 x10^9/L) media de edad de 70 años rango (1-99), 38 (10%) por Neutrófilos < 1x 10^9/L (media 0,34 x10^9/l, rango 0-0,99 x 10^9/L) media de edad de 51 años (0-104), 30 (8%) por INR ≥ 4 (media 6.44, rango 4-24,3) media de edad de 72 años (41-93), 4 (1%) por Hb ≥18,5 g/dl (media 18,5 g/dl, rangos 18,5-20,3 g/dl) con una media de edad de 62 años. En todas ellas se avisó telefónicamente a su médico responsable ese mismo día y se ampliaron los estudios pertinentes en los casos en los que se disponía de muestra adecuada, remitiendo directamente a Puertas de Urgencias o CCEE de Hematología a aquellos pacientes que requerían una valoración clínica más precoz.

Conclusiones

Los resultados demuestran la importancia del papel del hematólogo tanto en la fase analítica como en la fase postanalítica en nuestro laboratorio, suponiendo una mejora en la atención al paciente, acelerando el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones detectadas. Además permite analizar estadísticamente los cambios poblacionales, detectando por ejemplo, su envejecimiento.

Póster 02

LEUCEMIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO T EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO EN EL PERIODO 2016-2018

Paula Amat[1], Marisa Calabuig[1], Mario Sánchez[1], Fran Mares[2], María José Remigia[1], Alicia Serrano[1], Jaime Verdú[2], Ana Benzaquen[1], Nuria Benavente[2], Irene Pastor[1], Olga Benavent[2], Daniela Morello[1], Edelmira Martí[1], Carlos Solano[1], Blanca Navarro [1], Mar Tormo[1]

[1]Servicio de Hematología. [2]Servicio de Pediatría.Hospital Clínico Universitario de Valencia

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda T- Linfoma linfoblástico T (LLA-T/ LL-T) es una neoplasia hematológica muy agresiva y representa el 10-15% de las leucemias linfoblásticas en la edad infantil y el 25% en la edad adulta. Constituye un tipo de leucemia muy heterogéneo y complejo que resulta de la combinación de múltiples lesiones genéticas. Algunas de las alteraciones se correlacionan con la detención del desarrollo del linfocito T en un estadio madurativo específico que se correlaciona con la clasificación inmunológica. El papel pronóstico de las mutaciones en NOTCH1, FBXW7, PTEN y RAS así como la expresión de antígenos mieloides es aún controvertido.

Objetivos

El objetivo de este estudio es analizar las características clínicas y biológicas de los pacientes diagnosticados de LAL-T así como la evolución de la enfermedad en los pacientes diagnosticados/tratados en nuestro centro tanto en edad pediátrica como en edad adulta

Material y métodos

Se han analizado retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes pediátricos y adultos diagnosticados de LAL-T en nuestro centro en los últimos 3 años (2016-2018). Se han recogido las características clínicas y biológicas de la enfermedad al diagnóstico, el tratamiento recibido y la evolución de la enfermedad. La expresión de antígenos para la clasificación inmunológica se detectó por citometría de flujo multiparamétrica. El estudio de clonalidad TCR se realizó por análisis de fragmentos. Las mutaciones en TP53, NOTCH1 y FBXW7 se estudiaron por NGS. Los datos se han analizado con el programa SPSS-IBM (versión 18).

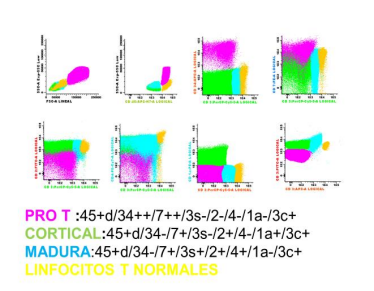
Resultados

Se han diagnosticado 11 pacientes de LAL-T: 3 pediátricos (0-14 años), 3 adolescentes (15-19 años) y 5 adultos. La media de edad fue de 23 años (rango de 5 a 61 años) con predominio de mujeres (54,5%). Los valores medios de laboratorio al diagnóstico se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Características al diagnóstico

	Media (Rango)
Hemoglobina (g/dl)	11,2 (7,2-13,7)
Leucocitos (x10^9/L)	83,2 (0,5-530)
Plaquetas (x109/L)	196 (12-471)
LDH (U/L)	2340 (415-8100)
Blastos en SP (%)	32 (0-99)
Blastos en MO (%)	44 (0-99)

Figura 1: Fenotipo al diagnóstico



Al diagnóstico, un paciente presentaba infiltración del sistema nervioso central y 8 pacientes una masa mediastínica. Dos pacientes presentaron alteraciones citogenéticas y 5 un cariotipo normal.

Tabla 2: Clasificación inmunológica (EGIL)

Clasificación	Nº pacientes
Pro-T	4
Timica cortical	3
Tímica madura	4

Los pacientes recibieron los siguientes tratamientos:
*protocolo LAL PETHEMA 2011 Alto Riesgo: 5
*protocolo LAL PETHEMA 2008 R.Intermedio: 1
*protocolo LAL-SEHOP-PETHEMA 2013: 3
*protocolo Euro-LB 02: 1

1 paciente fue éxitus previo a recibir el tratamiento. Causa de éxitus: hemorragia cerebral (motivo de ingreso)

Tabla 3: Expresión de marcadores aberrantes

	Nº pacientes
Marcadores mieloides	4
CD56	1

Tabla 4: Estado mutacional y estudio de clonalidad

	N
Mutación p53	0
Mutación NOTCH-1	0
Mutación FBXW7	1
TCRB	6
TCRG	3

Ocho pacientes (72%) alcanzaron remisión completa con una enfermedad mínima residual (EMR) negativa en el 37% (3 pacientes). Dos pacientes recibieron un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (tipo HLA idéntico de donante no emparentado) con EMR negativa. Cuatro pacientes han presentado una recaída (2 vivos, 2 muertos). Con una mediana de seguimiento de 15 meses, 5 pacientes permanecen vivos y en remisión completa.

Tabla 5: Respuesta al tratamiento

	N = 10 (%)
EMR post-inducción ≥ 0,01%	40
EMR post-consolidación ≥ 0,01%	50
EMR post-consolidación tardía ≥ 0,01%	nd

Conclusiones

En nuestra serie de pacientes con LAL-T, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la relación con el fenotipo al diagnóstico, expresión de marcadores aberrantes, el estado mutacional y la supervivencia global, tal y como ocurre con otras series con mayor número de pacientes. Por lo que sería necesaria una serie más amplia para valorar la influencia de las características biológicas del diagnóstico en la supervivencia global.

Póster 03

Premio mejor comunicación

ANÁLISIS COMPARATIVO DE DIFERENTES SISTEMAS DE FOTOILUMINACIÓN PARA FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA

Carlos Carretero[1,2], Lourdes Cordón[2,3], Marta Santiago[1], Pilar Solves[1,3], Amparo Sempere[1,3], Lidia Navarro[1], Dolores Moreno[1], Maribel Bartual[1], Alejandra Sanjuan[2], Esperanza Such[1,3], Guillermo Sanz[1,3], Inés Gómez-Seguí[1,2,3].

[1] Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; [2] Grupo de Investigación en Hematología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia; [3] Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Instituto Carlos III, Madrid.

INTRODUCCIÓN

La fotoaféresis extracorpórea (FEC) es un tratamiento que consiste en la recolección de linfocitos del paciente, su fotoinactivación (FI) con psoraleno (8-MOP) y exposición a luz UV, y posterior reinfusión. Este proceso induce la apoptosis linfocitaria y, por mecanismos poco conocidos, consigue controlar la respuesta inmune alterada en los pacientes con enfermedad injerto contra receptor (EICR) y pacientes con linfoma T cutáneo, entre otros. En la actualidad, existen diferentes sistemas de fotoiluminación y no se conoce con exactitud cuál de ellos es más eficiente en el proceso de inducción de apoptosis.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue validar el proceso de fotoiluminación en los sistemas UVA-PIT (Med Tech solutions) y Macogenic G2 (Macopharma), comparando la viabilidad y apoptosis celular en los productos de aféresis fotoinactivados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron un total de 10 tratamientos de FEC (mayo a julio de 2018) a pacientes diagnosticados de EICR crónica (n=8), EICR aguda (n=1) y xantogranuloma necrobiótico (n=1). La recolección de células mononucleadas (CMN) se realizó en el equipo Spectra Optia, procesando una volemia. Se ajustó la preferencia de recolección a 60 y el volumen de aspiración de la bomba de recolección a 0,8 mL/min. El producto obtenido fue iluminado (2 J/cm² de radiación UV) tras la adición de 8-MOP, 4 en el sistema UVA-PIT (8-MOP a 333 ng/mL) y 6 en Macogenic G2 (8-MOP a 200 ng/mL), tanto con volumen estándar de 300 mL (n=3), como con un volumen reducido de 200 mL (n=3) destinado a pacientes pediátricos.

Se obtuvo una muestra del producto celular pre-iluminación (pre-adición de 8-MOP) y otra post-iluminación y se realizó el estudio por citometría de flujo (CF) a las 4 hs de la toma de la muestra. Un total de $5x10^6$ células de ambas muestras fueron cultivadas (medio RPMI suplementado, 37ºC, 5% CO_2) y fueron analizadas a las 48 hs. Se midió la viabilidad (yoduro de propidio, IP) y la apoptosis (anexina-V-FITC) mediante CF en un FACSCanto-II en 4 momentos: 1) pre-FI, 2) post-FI, 3) pre-FI tras 48 hs de cultivo, y 4) post-FI tras 48 hs de cultivo. El análisis estadístico se efectuó mediante el programa estadístico EzR (The R Foundation for Statistical Computing). Se compararon las variables con el test de Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

La celularidad mediana de los productos celulares procesados fue de $85x10^6$ leucocitos/Kg (rango 17-$143x10^6$), siendo el 61% de ellos linfocitos (rango 33-83). La mediana de hematocrito en el producto fue de 1,5% (rango 0,6–2,2).

La apoptosis se clasificó como temprana, tardía o necrosis en función del marcaje con anexina-V y IP (**Figura 1**). La variación de los porcentajes de células viables, apoptóticas y necróticas en las muestras extraídas pre y post tratamiento con 8-MOP + UV y pre y post tratamiento a las 48 de la recolección se muestra en la **Figura 2A**.

La viabilidad celular disminuyó en ambos fotoiluminadores con respecto a la muestra pre-FI con una mediana de 2,4% a las 4 hs y 31% a las 48 hs. Los resultados de viabilidad, apoptosis temprana, tardía y necrosis se resumen en la **Tabla 1.** Con el sistema Macogenic a volumen estándar se obtuvieron mayores descensos en la viabilidad celular y mayor necrosis **(Figura 2B y 2C)**, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 1. Diferencias encontradas en las muestras pre y post-iluminación para cada grupo de tratamiento (medianas).

	Δ Viabilidad (%) *(descenso)*		Δ Apoptosis temprana (%)		Δ Apoptosis tardía (%)		Δ Necrosis (%)	
	4 hs	48 hs	4 hs	48 hs	4 hs	48 hs	4 hs	48 hs
UVA-PIT	3,4	26	2,3	8,5	0,13	0,45	0,51	18,4
Macogenic 200 mL	0,6	31	0,6	3,5	0.07	0,24	0,25	18,9
Macogenic 300 mL	2,9	36	1,8	3,9	0,01	0,39	0,6	30,9
P-valor	*0,689*	*0,490*	*0,689*	*0,991*	*0,588*	*0,943*	*0,544*	*0,445*

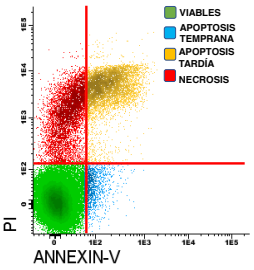
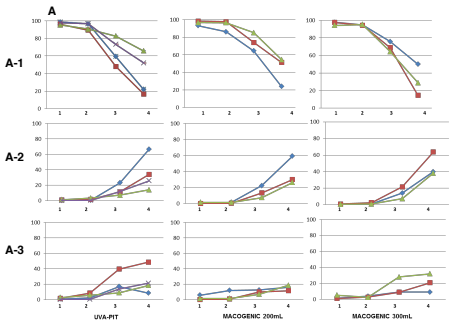


Figura 1. Distribución de células en viables, apoptóticas tempranas, tardías y necróticas en un diagrama de puntos de anexina-V *vs* yoduro de propidio.



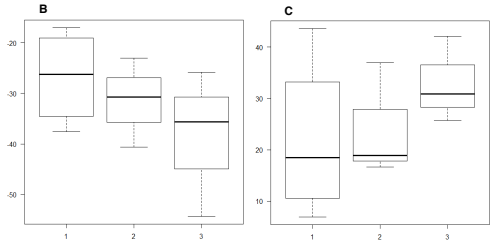


Figura 2. Resultados de viabilidad (A-1), muerte celular (A-2) y apoptosis (A-3) para cada sistema fotoinactivador (FI) obtenidos en los diferentes momentos estudiados [1. Pre-FI, 2. Post-FI, 3. Pre-FI 48 hs, 4. Post-FI 48 hs]; (B) valores medianos de la viabilidad celular (Δ) para cada sistema [1. UVA-PIT, 2. Macogenic 200 mL, 3. Macogenic 300 mL]; (C) valores medianos de la necrosis en cada sistema.

CONCLUSIÓN

Los tres procesos de FI en ambos sistemas son válidos para FEC en cuanto a inducción de muerte celular y disminución de viabilidad. La baja tasa de apoptosis observada podría deberse al tiempo transcurrido hasta la medición (48 hs), con un alto porcentaje de necrosis establecida en las muestras. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los sistemas de FI, no se puede descartar que esto fuera debido al bajo número de casos analizados.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido parcialmente financiado con fondos FEDER, CB16/12/00284.

Póster 04

DETECCIÓN Y MONITORIZACIÓN DE CÉLULAS DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA EN PACIENTES CON SÍNDROMES DE FALLO MEDULAR EN SEIS CENTROS VALENCIANOS

Sempere A[1,2], Cordón L[1,2], Luis-Hidalgo M[3], Linares L[4], Marco J[5], Benet CM[6], Amat P[7], Romero S[1], Fernández MJ[5], Remigia MJ[7], Alonso CM[6], Orero M[8], Luna I[1], Fernández-Delgado M[4], Tormo M[7], García-Hernández C[9], Calabuig ML[7], Fornés V[10], Jarque I[1,2],Tarín F[9].

1. Grupo de Investigación en Hematología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia; 2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Instituto Carlos III, Madrid; 3. Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana, Valencia; 4. Servicio de Hematología, Hospital General Universitario, Castellón; 5. Servicio de Hematología, Hospital Dr. Peset, Valencia; 6. Servicio de Hematología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia; 7. Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Valencia; 8. Servicio de Hematología, Hospital General Universitario, Valencia; 9. Servicio de Hematología, Hospital General Universitario, Alicante; 10. Unidad de Bioestadística, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.

INTRODUCCIÓN

Células de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) son detectadas frecuentemente en los síndromes de fallo medular (SFM) como la anemia aplásica (AA) y el fallo medular hipoplásico, siendo ambos indicaciones de estudio de HPN. Los clones de HPN pueden permanecer estables, disminuir, desaparecer o aumentar a lo largo del tiempo y el uso de la citometría de flujo (CF) de alta sensibilidad, junto con el manejo integrado de los pacientes con SFM, permite una adecuada monitorización de los clones.

OBJETIVO

Analizar de forma retrospectiva la prevalencia de clones de HPN en pacientes con SFM y la evolución de dichos clones emergentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron 113 pacientes diagnosticados de SFM en seis centros de la Comunidad Valenciana entre enero de 1993 y mayo de 2018. Los datos clínicos y biológicos, especialmente la detección y cuantificación de células de HPN, se recogieron al diagnóstico y durante la monitorización. Antes de 2015, la detección de clones de HPN se evaluó mediante técnicas con una sensibilidad entre 0,1-3%. A partir de 2015, la detección de clones de HPN fue analizada con CF de alta resolución (Sutherland *et al.*, 2014)), que incluyó el uso de FLAER (aerolisina fluorescente) en las subpoblaciones de monocitos y neutrófilos, y un seguimiento estrecho de los pacientes adaptado a las guías de HPN. Las células fueron procesadas en un citómetro FACSCanto-II y en un Navios, dependiendo del centro. El análisis de los datos de citometría se realizó en cinco de los laboratorios empleando el programa Infinicyt™ y con FACSDiva 6 en un centro.

RESULTADOS

La edad mediana de la cohorte fue de 39 años (1er, 3er Q. 23, 61), 13 pacientes (12%) fueron niños (≤14 años) y 59 (52%) fueron mujeres. Las principales características clínicas y biológicas se resumen en la **Tabla 1**. Respecto al diagnóstico de SFM, de los 84 pacientes con estudio citogenético, sólo 2 casos presentaron anomalías sin relevancia clínica.

Al diagnóstico de SFM, 60 pacientes (54%) tenían clon de HPN. Todos los pacientes fueron evaluados durante el seguimiento. Sin embargo, la monitorización sólo se realizó de forma adecuada en 53 casos (47%). Un total de 8 casos (7%) progresaron a HPN clásica y 7 fueron tratados con terapia anti-complemento. Los resultados del análisis del clon de HPN y su evolución se resumen en la **Figura 1**.

Se evaluaron clínica y biológicamente 94 pacientes (83%), que en ese momento estaban vivos, con una mediana de tiempo de seguimiento de 47,3 meses (extremos, 0-307,9).

Tabla 1. Principales características clínicas y biológicas al diagnóstico de SFM.

Característica	n =113
Anemia aplásica, n (%)	76 (67)
Fallo medular hipoplásico, n (%)	37 (33)
Hemoglobina (g/dL), mediana (extremos)	8,6 (3,0-13,4)
Leucocitos (x10^9/L), mediana (extremos)	2,6 (0,4-5,8)
Neutrófilos (x10^9/L), mediana (extremos)	0,8 (0,0-3,5)
Plaquetas (x10^9/L), mediana (extremos)	20 (1-265)
Reticulocitos (x10^6/µL), mediana (extremos)	0,03 (0,00-0,73)
Creatinina (mg/dL), mediana (extremos)	0,8 (0,3-2,4)
Bilirrubina total (mg/dL), mediana (extremos)	0,6 (0,1-4,6)
Cociente LDH#, mediana (extremos)	0,8 (0,0-3,8)
Cociente haptoglobina##, mediana (extremos)	3,0 (0,0-4,8)

LDH paciente / Límite superior de normalidad de LDH
Haptoglobina paciente / Límite inferior de normalidad de haptoglobina

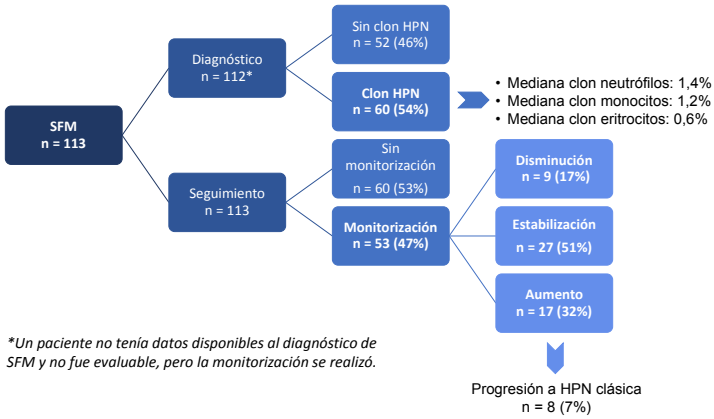


Figura 1. Diagrama de flujo de la presencia del clon de HPN y su monitorización.

CONCLUSIÓN

Nuestra serie confirma la alta tasa de detección de clones de HPN al diagnóstico de SFM. La detección y progresión de clones de HPN durante la evolución de SFM indica la relevancia de una adecuada monitorización que permita mejorar el manejo del paciente.

Póster 05

HEMOFILIA ADQUIRIDA: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

María Jiménez, Mario A. Legarda, Lucía Rubio, Eva Francés, María J. Cejalvo, Eva Donato, María J. Fernández, Miguel Fernández-Zarzoso, Ana García, Elena Gómez, Mari Luz Juan, Josefa Marco, Paz Ribas, Alejandra Tolosa, Javier de la Rubia, María J. Sayas.

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

INTRODUCCIÓN

La hemofilia adquirida (HA) es una enfermedad producida por la aparición de autoanticuerpos IgG dirigidos contra factores de la coagulación, generalmente el factor VIII.

Edad de presentación: se distribuye entre los 20-30 años y un segundo pico entre los 68-80 años. Incidencia: 1,5 casos/millón habitantes/año pero puede estar infraestimada debido a la falta de registros, desconocimiento por parte de especialistas médicos y, en ocasiones, por presentar un cuadro fulminante que dificulta su confirmación. Mortalidad: del 9% al 33%.

Tratamiento: Se basa principalmente en el control hemostático y la inmunosupresión (IS). Dado la baja prevalencia de esta enfermedad los datos sobre la eficacia del tratamiento son escasos.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio descriptivo es analizar los pacientes diagnosticados de HA en nuestro centro y evaluar el manejo y la eficacia del tratamiento hemostático e inmunosupresor administrado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre los años 2007 al 2018 se han diagnosticado cuatro pacientes en nuestro centro (ver Tabla).
Los datos analizados fueron: edad, etiología asociada, clínica de debut, datos del laboratorio, tratamiento hemostático e inmunosupresor de primera y segunda línea y respuesta del tratamiento.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad (años)	69	72	78	84
Sexo	Varón	Mujer	Mujer	Varón
Enfermedad asociada	Síndrome mielodisplásico	No	Tumor de vías urinarias	No
Clínica debut	Hematomas cutáneos	Hematomas cutáneos y suelo de la boca	Hematomas cutáneos y suelo de la boca	Hematomas cutáneos
TTPA (seg)	76	58	99	68,9
Niveles FVIII (%)	2	5	1	3
Niveles inhibidor (UB)	12	7,6	Desconocido	43,4
Tto hemostático 1ª línea	No	PFC	PFC	FVIIar
Tto hemostático 2ª línea	No	FVIIar	FVIIar	CCPA
Tto IS 1ª línea	Prednisona e inmunoglobulina	Prednisona e inmunoglobulina	Prednisona e inmunoglobulina	Metilprednisolona
Pauta Igs (días)	5	5	2	-
Tto IS 2ª línea	No	Rituximab	Rituximab	No
Control clínica y TTPa (días)	7	2	21	17

RESULTADOS

La etiología se consideró idiopática en dos pacientes mientras que los otros dos casos presentaban un síndrome mielodisplásico y un tumor de vías urinarias en el momento del debut de la HA. La clínica de debut en todos los casos fueron hematomas espontáneos cutáneos, musculares y de partes blandas. Dos pacientes asociaron hematoma en el suelo de la boca (con necesidad de intubación en un caso) y otro paciente una hematuria grave. Tres casos fueron considerados hemofilia grave y uno hemofilia leve-moderada.

Al diagnóstico el valor del TTPa osciló entre 58 y 99 segundos y los niveles de factor VIII entre 1 y 5%. Se han podido recoger los títulos de inhibidor de tres pacientes, presentando valores de 7,6, 12 y 43,4 unidades Bethesda (UB).

El tratamiento hemostático de primera línea en dos pacientes fue con plasma fresco congelado (PFC), otro caso con FVII activado recombinante (FVIIar) y el caso restante no lo precisó por presentar solo hemorragia leve. En los dos pacientes que se trataron con PFC no se controló la clínica hemorrágica y requirieron tratamiento de segunda línea con FVIIar. En el paciente tratado inicialmente con FVIIar éste se sustituyó a las 48 horas por concentrados de complejo protrombínico activado (CCPa) para reducir el número de administraciones diarias, con evolución favorable.

En todos los casos se administró tratamiento inmunosupresor inicial con corticoides a dosis altas e inmunoglobulinas intravenosas en tres casos (2 en pauta de 5 días y 1 en pauta de 2 días). Dos de los pacientes precisaron tratamiento inmunosupresor adicional con rituximab (1 por hemorragia activa y 1 por persistencia de TTPa alargado) respondiendo a los 2 y 21 días, respectivamente. En el paciente tratado con prednisona e inmunoglobulinas se consiguió el control de la clínica hemorrágica y la normalización del TTPa en el día 7 y el paciente que se trató solo con corticoides en el día 17 de tratamiento.

CONCLUSIONES

- La HA es una enfermedad rara que requiere de un adecuado conocimiento de la clínica y de las pruebas de laboratorio por parte de los profesionales médicos para poder sospecharla e instaurar un tratamiento precoz.
- Actualmente la inmunosupresión y el uso de FVIIar o CCPa se consideran los tratamientos de elección.
- En nuestra experiencia el tratamiento hemostático e inmunosupresor se asoció a una resolución del proceso (control de la clínica hemorrágica y normalización del TTPa) en todos los pacientes.

Bibliografía: Soto Ortega I y Álvarez Román MT. Editores. Hemostasia y trombosis en la práctica clínica. Madrid, Ergon 2018.

Póster 06

ESTUDIO RETROSPECTIVO OBSERVACIONAL DE LAS PRIMERAS 8 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON DARATUMUMAB Y SU RELACIÓN CON LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA Y REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES

Legarda Campo Mario, Rubio Lopes-Garcia Lucia, Jiménez Castillo María, Frances Aracil Eva, Fernández Zarzoso Miguel, Cejalvo Andújar Ma. José, Donato Martín Eva, Ribas García Paz, Sayas Lloris Ma. José, Juan Marco Ma. Luz, Marco Buades Josefa, Fernández Llavador Ma. José, Tolosa Muñoz Alejandra, García Feria Ana, Gómez Beltrán Elena, De la Rubia Comos Javier.

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

Introducción:

Daratumumab (DARA) es un anticuerpo monoclonal humano IgG kappa aprobado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM). DARA va dirigido contra el antígeno CD38, una glicoproteína transmembrana que tiene una alta expresión en células de MM pero también en hematíes.

En la literatura publicada hasta la fecha se comunica la anemia en distintos grados como uno de los efectos adversos más frecuentes con el uso de DARA. Así mismo, se ha observado interferencia por la presencia de DARA en suero de estos pacientes, lo que dificulta la correcta identificación de anticuerpos antieritrocitarios en las pruebas cruzadas previas a una transfusión.

Métodos:

Análisis retrospectivo de los datos de hemoglobina (Hb), número de concentrados de hematíes (CH) transfundidos y número de líneas previas de tratamiento en 8 pacientes consecutivos diagnosticados de MM y tratados con DARA en monoterapia del centro observado. Se recopilaron datos al inicio del tratamiento y en las 8 semanas posteriores.

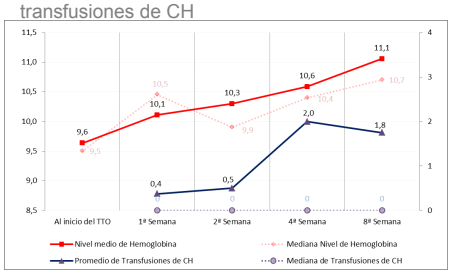
Tabla 1. Variables demográficas

Sexo	Femenino	63%	Masculino	38%
Edad general (Años)	Media 67	Mediana 67	Mín 58- Máx 77	
Edad sexo femenino (Años)	Media 68	Mediana 67	Mín 63- Máx 77	
Edad sexo masculino (Años)	Media 64	Mediana 66	Mín 58- Máx 68	
Pacientes transfundidos	50%			
Pacientes no transfundidos	50%			

Tabla 2. Cifras de hemoglobina

	HB media al inicio de DARA	Nivel de HB mínimo	Diferencia al inicio de DARA	Días hasta cifra mínima	HB al final del tratamiento	Diferencia al inicio de DARA	Media líneas previas de tratamiento	Mediana líneas previas de tratamiento	Mín- Máx líneas previas de tratamiento
General	9,6	8,8	-0,8	16	11,1	1,5	3,5	4	(0-7)
Transfundidos	8,4	7,5	-0,9	22	9,8	1,4	5	5	(3-7)
No transfundidos	10,9	10,2	-0,7	11	12	1,1	2	1,5	(0-5)

Figura 1.Datos medios de los niveles de hemoglobina y transfusiones de CH



Resultados:

Al inicio del tratamiento todos los pacientes cumplían los criterios analíticos de anemia. El valor medio de Hb al inicio del tratamiento fue de 9,6 g/dL (Tabla 2). Durante el tratamiento se observó una disminución promedio de la cifra de hemoglobina de 0,8 g/dL. La mitad de los pacientes requirieron transfusión de CH durante el periodo de estudio. En total 37 CH durante las 8 semanas, con una media de 1,1 CH por paciente y semana. No se detectaron reacciones transfusionales durante el seguimiento. Los 4 pacientes que no requirieron transfusión, presentaron inicialmente una disminución media de la cifra de Hb de 0,7 g/dL que se alcanzó tras 11 días de media desde el inicio del tratamiento. Uno de los pacientes falleció a los 30 días de inicio de DARA por complicaciones infecciosas. Al finalizar las 8 semanas de seguimiento se observó una mejoría media de hemoglobina de 1,4 g/dL en el grupo que recibió transfusiones de CH y de 1,1 g/dL en el grupo que no las recibió (Figura 1).

Conclusiones:

El grupo de pacientes analizado padece de un MM avanzado con una media elevada de líneas previas de tratamiento, y todos presentaban anemia al inicio del seguimiento, la mitad de ellos con requerimientos transfusionales de CH. La disminución en la cifra de Hb que se observa en los primeros días de tratamiento es compatible con la información comunicada en la literatura como un efecto secundario al tratamiento con DARA; sin embargo al final del seguimiento la cifra de Hb mejora tanto para los pacientes con requerimientos transfusionales como para el resto de pacientes, lo cual probablemente este relacionado con la efectividad anti-MM del fármaco.

Durante el seguimiento no se observó reacciones transfusionales en la serie. Sin embargo, es importante recordar la necesidad de realizar a los pacientes el fenotipo eritrocitario extendido previo al inicio de DARA para mejorar la selección de unidades de hematíes a trasfundir y disminuir el riesgo de eventos adversos relacionados con el proceso transfusional.

Referencias:

1. De Weers M, Tai Y-T, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DCH, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. J Immunol Baltim Md 1950. 2011;186(3):1840–8.
2. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Lond Engl. 2016;387(10027):1551–60.
3. Janssen Biologics. Daratumumab. Ficha técnica de DARZALEX [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf
4. Datos obtenidos de la base de datos del servicio de hematología Hospital Universitario Doctor Peset.

Póster 07

Título:
Examen del diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna en el departamento 20.

Autores: Romero Casanova A., López Pérez E., Molina Guillamon JA., López Abadía E., Marín Jímenez F., Mompel San Juan MA., Conesa García V.
Hospital General Universitario de Elche.

Introducción:

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un raro trastorno de células madre hematopoyéticas clonales caracterizado por una mutación somática adquirida del gen PIG-A que produce una ausencia completa y /o una menor expresión de proteínas que se anclan a la membrana de la superficie celular a través del glicofosfatidilinositol. (GPI) . La citometría de flujo (CMF) ha demostrado ser un método eficaz para el diagnóstico de HPN. Sin embargo, el diagnóstico de HPN sigue siendo un desafío debido baja tasa de incidencia anual de la enfermedad y su presentación clínica tan heterogénea. El diagnóstico tardío ha demostrado aumentar la morbilidad y mortalidad de estos pacientes, por lo que se han realizado recomendaciones de consenso con el objetivo de realizar un diagnóstico más eficaz. Las pruebas de CMF para HPN se deben solicitar en pacientes con: (1) anemia hemolítica no inmune; (2) hemólisis intravascular asociada con hemoglobinuria o hemólisis inexplicable, en asociación con deficiencia de hierro, dolor abdominal, trombosis y / o citopenia; (3) trombosis no explicada, particularmente en sitios inusuales, y (4) síndrome de fallo de MO (AA, SMD de bajo grado y citopenias idiopáticas de importancia indeterminada.

Objetivo:

En el presente estudio, se evalúa la eficacia del diagnóstico de detección de HPN por CMF en el laboratorio de nuestro departamento en función de las recomendaciones clínicas para la solicitud de la prueba en los estudios realizados durante el año 2018

Material y Métodos:

Se recopiló información sobre 94 muestras de sangre periférica para la detección diagnóstica de HPN por CMF. Las muestras referidas se agruparon según las indicaciones médicas de consenso. Los métodos de detección diagnóstica por CMF para la detección de células deficientes en GPI se realizaron en neutrófilos y monocitos maduros siguiendo las directrices de 2010 de la Sociedad Española de hematología. Se analizaron los siguientes marcadores asociados a GPI: FLAER, CD14, CD16, CD 33, CD 15, CD24y / o CD157. En aquellos casos con neutrófilos y monocitos maduros deficientes en GPI, también se analizó en los glóbulos rojos. Se definió un caso como positivo para HPN cuando se encontraron células deficientes en GPI en 2 líneas de células diferentes (por ejemplo, monocitos y neutrófilos) en frecuencias> 0.01% de todos los leucocitos.

Resultados:

Frecuencia de los casos que muestran células deficientes en GPI por CMF en sangre periférica según las indicaciones médicas.

INDICACIONES PARA SCREENING HPN (N=94)	Frecuencia de casos +HPN
Pacientes con signos/síntomas clínicos y biológicos de HPN en ausencia de trastorno hematológico previo (N=80)	3,19%
Hemoglobinuria (N= 3)	
Anemia hemolítica (N=13)	
Total hemolisis (N=13)	7,70%
Citopenias inexplicables incluida anemia (N=9)	
Citopenias inexplicables sin anemia (N=12)	
Anemia, no explicada de otra manera (N=11)	
Total de citopenias(N=32)	3,12%
Trombosis con anemia hemolítica y/o otras citopenias (N=2)	
Trombosis sin anemia y/o otras citopenias (N=32)	
Total trombosis(N=34)	2,90%
Deficiencia de hierro (N=1)	
Otros (N=1)	
Total de otros (N=2)	0,00%
Pacientes con trastornos hematológicos (N=14)	28,50%
Aplasia medular (N=7)	
Síndrome mielodisplásico (N=5)	
Total fallo medular (N=12)	33,30%
Neoplasia mieloproliferativa crónica (N=1)	
Otros trastornos hematológicos y/o inmunológicos (N=1)	
Total de trastornos sin fallo medular(N=2)	0,00%
Total	7,40%

Conclusiones
En resumen, nuestros resultados se parecen mucho a los presentados por el grupo de trabajo de la Sociedad Ibérica de Citometría, corroborando que las indicaciones médicas actuales para la detección de HPN por CMF son eficientes, aunque se siguen necesitando nuevos algoritmos para pacientes con trombosis y recuentos de células sanguíneas normales.

Referencias:
-Marta Morado, Alex Freire Sandes, Enrique Colado, Dolores Subirá et al. Diagnosis Screening of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Prospective Multicentric Evaluation of the Current Medical Indications. Cytometry B Clin Cytom. 2017 Sep;92(5):361-370. Epub 2016 Oct -Parker CJ. Management of paroxysimal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. Hematol Am Soc Hema- tol Educ Program 2011;2011:21–29.
-Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, Wittwer CT, Richards SJ. Guidelines for the diagno- sis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom 2010; 78B:211–230.
-Sutherland DR, Keeney M, Illingworth A. Practical Guidelines for the high-sensitivity detection and monitoring of paroxysmal noctur- nal hemoglobinuria clones by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom 2012;82B:195–208.
- Urbano-Ispizua A, Gaya A, Colado E, Lopez M, Arrizabalaga B, Vicente V, Orfao A, Villegas A, Vallejo C. Diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxıstica nocturna. Med Clin (Barc) 2011;136:121–127.

Póster 08

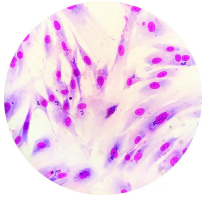
TOXOPLASMOSIS CEREBRAL EN PACIENTE CON LNH (LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES)

Martí de Talavera Jaime; Tejada Chaves Christian; Valero Núñez Marta; Risco Gálvez Irene; Gómez-Toboso Dolores; López Martínez Aurelio; Benet Campos Carmen; Lorente Alegre Pablo; Mas Ochoa Carmen; Herrera de Pablo Esther; Sancho; García Navarro Inmaculada; Cáceres Amparo; Carrera Merino Mª Dolores; López Chuliá Francisca. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Arnau de Vilanova-Lliria. Valencia.

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis cerebral es una infección propia del paciente VIH no tratado y con linfopenia <100 mm^3. Es excepcional en otros pacientes, por lo que no suele ser incluida en el diagnóstico diferencial inicial en pacientes no VIH.
Presentamos el caso de un paciente con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) de origen centrofolicular con diagnóstico concomitante de toxoplasmosis cerebral, que tras inicio de tratamiento antiinfeccioso empírico evolucionó favorablemente.

CASO CLÍNICO

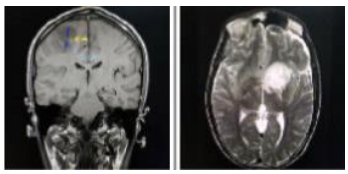


Varón de 35 años, VIH negativo, con único antecedente de psoriasis generalizada tratada con metotrexato. Diagnóstico reciente de LBDCG de origen centrofolicular, estadio IV B con afectación esplénica, IPI 4, IPI NCCN 4. Previo a la administración de primer ciclo de quimioterapia presenta un cuadro neurológico consistente en crisis focales tipo mioclonías de mano izquierda. Tras administración del primer ciclo de R-CHOP progresa a plejia 0/5 y presenta reflejo cutáneo plantar extensor en miembro inferior izquierdo. La RMN mostraba ocho lesiones nodulares, de distribución supratentorial, concentradas fundamentalmente en ganglios basales y de tamaño que oscilaba entre pocos milímetros y tres centímetros. Dichas lesiones presentaban ausencia de realce, escaso edema y efecto masa. Se planteó el diagnóstico diferencial entre infiltración de SNC por LBDCG, infección oportunista y LMP. Se remite a servicio de Neurocirugía para realización de biopsia cerebral diagnóstica.

*** Diagnóstico SLPc B:**

- **Analítica:** Hb 9,9 g/dL, Neutrófilos: 1,4 x10^9/L, Plaquetas: 100 x10^9/L, LDH 824 mU/mL
- **Morfología de sangre periférica:** normal
- **Estudio medular:** Inmunofenotipo linfocitario normal. Libre de infiltración por linfoma
- **LCR:** Frotis con ocasionales linfocitos de aspecto maduro. Negativo para células malignas. Cultivo LCR : negativo. PCR Epstein Barr, toxoplasma y virus JC: negativo
- **Biopsia de adenopatía mesentérica:** LBDCG de origen centrofolicular. Bcl-6 positivo, Bcl-2 y c-myc negativo
- **PET/TC:** Cuadro linfoproliferatico supra e infradiafragmático, con afectación hepática, esplénica, pulmonar y ósea. Estadio propuesto IV S

*** Diagnóstico Toxoplasmosis cerebral:**



- **Serología:** negativa
- **Ecocardiogramas:** sin vegetaciones, trombos ni abscesos.
- **Microbiología:** Hemocultivos: *Staphylococus aureus* multisensible y Micrococcus. Coprocultivo, frotis faríngeo y rectal: negativo
- **TC cerebral tras primer ciclo:** Grandes lesiones hipointensas en ganglios basales izquierdos (3x4cm) y a nivel frontal derecho (2x3cm), así como más pequeñas (1cm) en corona radiada izquierda y ambos tálamos
- **RMN cerebral tras primer ciclo:** Rápida evolución de las lesiones parenquimatosas
- **Biopsia cerebral**: ADN de toxoplasma positivo. CMF: Ausencia de infiltración por linfoma.

*** Tratamiento LBDCG:** Quimioterapia según esquema R-CHOP (seis ciclos), terapia intratecal e inmunoglobulina.

*** Tratamiento toxoplasmosis:** Pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico.

*** Evolución:**

- **TC tras R-CHOPx4:** Respuesta Parcial.
- **PET control tras R-CHOPx6:** Progresión intratratamiento. Desaparición de algunas lesiones hipermetabólicas visualizadas en PET previo con nueva aparición de múltiples lesiones y otras previas con mayor tasa metabólica. Se inició 2ª línea de tratamiento (R-ESHAP).
- **TC cerebral tras 6 meses de infección:** Lesiones calcificadas de 13 mm en núcleo lenticular izquierdo y de 11mm en cortical frontoparietal derecha.
- **Exploración neurológica:** Recuperación progresiva de fuerza en mano izquierda (paresia 4/5).

CONCLUSIONES

- En la inmunosupresión secundaria a la presencia de neoplasias hematológicas o bien derivada de sus tratamientos, debemos considerar la existencia de una infección por patógenos oportunistas. Así, ante la aparición de una clínica neurológica es imperativo incluir en el diagnóstico diferencial la toxoplasmosis cerebral, incluso en el momento del diagnóstico de la neoplasia hematológica en un paciente inmunocompetente hasta ese momento.
- La biopsia cerebral es el método diagnóstico definitivo en las lesiones del SNC en pacientes con hemopatías malignas e inmunodepresión.
- Es de vital importancia la detección y el tratamiento precoz de las infecciones oportunistas dada su elevada tasa de mortalidad.

Póster 09

Análisis del impacto de la implementación de un programa de gestión de casos para pacientes con Síndrome Mielodisplásico en el Hospital Clínico Universitario de Valencia

Daniela Morello, Marisa Calabuig, Ana Miralles, Laura Muñoz, Irene Pastor, Carlos Solano y Mar Tormo
Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Instituto de Investigación INCLIVA

Introducción

- Los **Síndromes Mielodisplásicos** (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de las células hematopoyéticas pluripotentes con una incidencia de 3-5 casos/100,000 habitantes/año y una edad mediana de aparición de 75 años.
- El diagnóstico precoz y el tratamiento ajustado a la comorbilidad de los pacientes de edad avanzada son claves para evitar complicaciones posteriores. Con el objetivo de reducir estos tiempos, se están implementando en distintos centros la figura del gestor de casos (GDC).

Objetivo

Describir el **impacto de la implementación de un programa de GDC** en pacientes con SMD mediante el análisis de:

- ✓ Tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y el primer tratamiento.
- ✓ Efectividad de los procesos asistenciales de seguimiento de la enfermedad.
- ✓ Nivel de satisfacción de los pacientes.

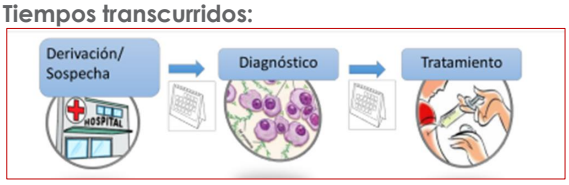
Métodos

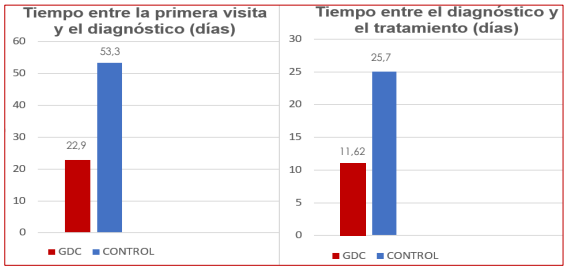
- Estudio prospectivo unicéntrico en pacientes con sospecha de SMD incluidos en el programa GDC.
- Comparación entre un grupo control de una cohorte retrospectiva (CR) y la cohorte prospectiva (CP) de enero 2015 a enero de 2018.
- Las **variables principales** analizadas fueron: tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento, frecuencia de las visitas a Urgencias y número de ingresos hospitalarios, registro de llamadas telefónicas y cuestionario de satisfacción.

Resultados

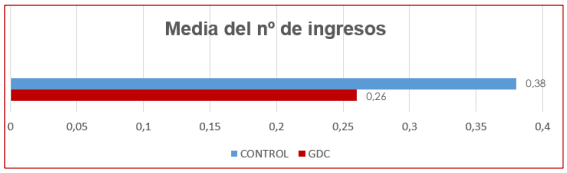
87 pacientes con SMD: 42 cohorte prospectiva (CP) y 45 cohorte retrospectiva (CR)

Tiempos transcurridos:





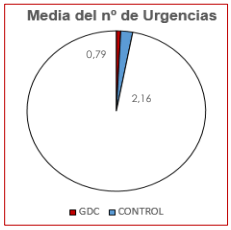
Ingresos hospitalarios:



Registro de llamadas en CP: *N=77*

Llamadas realizadas (%)	Pacientes: 65 (84.42%) Enfermería: 12 (15.58%)
Motivo de las llamadas (%)	* Control de síntomas: 39 (50.65%) * Programación de cita: 19 (24.67%) * Información tratamiento: 12 (15.58%) * Otros: 7 (9.09%)
Resolución telefónica (%)	73 (94.81%)
Resolución médica (%)	36 (46.75%)
Requieren visita extra (%)	12 (5.58%)
Requieren Hospitalización (%)	3 (3.90%)

Visitas a Urgencias:



- ↓ **32% de ingresos hospitalarios.**
- ↓ **63% de visitas a Urgencias.**

» Valoración **extremadamente positiva** en los cuestionarios de calidad de vida y satisfacción

Conclusiones

- La implementación de un programa de GDC para pacientes con SMD en el Hospital Clínico Universitario de Valencia ha permitido **reducir los tiempos** medios entre la primera visita en el Servicio de Hematología hasta el diagnóstico y desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento, **mejorando el seguimiento y la calidad asistencial**.
- El programa permite, además, **disminuir el número de visitas a urgencias e ingresos hospitalarios,** lo que podría suponer un ahorro significativo en el Sistema de Salud.

Póster 10

SINTOMATOLOGÍA DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE INFILTRACIÓN DE SNC POR LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y TRATAMIENTO CON IBRUTINIB

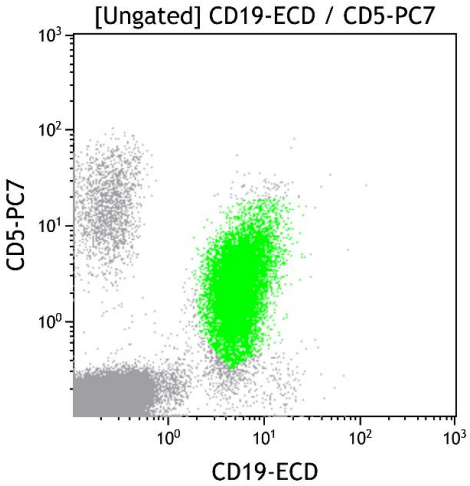
AUTORES: Molina Guillamón, J.A; Marhuenda Bermejo, L [1]; López Pérez, E; López Abadía, E; Marín Jimenez, F; Romero Casanova, A, Mompel Sanjuan, M.A; Conesa García, V Centro: S. Hematología y hemoterapia. Hospital General Universitario de Elche, Alicante. [1]S. Neurología. Hospital General Universitario de Elche.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (CLL) es un trastorno clonal caracterizado por la proliferación y acumulación de linfocitos B monoclonales, siendo una de las neoplasias malignas hematológicas más comunes en adultos (1). La infiltración del SNC se considera una complicación poco frecuente y en la literatura se describen menos de 50 casos de afectación del SNC de este trastorno (2,3). Sin embargo, los estudios de autopsias sugieren que es mucho más común de lo que se supone en la práctica clínica, con una prevalencia de 7 a 71% (1).

CASO CLÍNICO

Hombre de 54 años que presenta con episodio agudo de sintomatología de accidente cerebrovascular. Se realizó una TC cerebral urgente y los resultados fueron normales. Evidencia la presencia de fiebre de 38.5º C. Se realizó una punción lumbar urgente (LP) con resultados en líquido cefalorraquídeo (LCR) de pleocitosis hasta 390 / uL de leucocitos (90% mononucleares, 10% de linfocitos polimorfos), elevado recuento de proteínas (141 mg / dl), 55 mg / dl niveles de glucosa. Los análisis de sangre revelaron leucocitosis (18180 / mm3) con niveles normales de en serie roja y plaquetas. El estudio microbiológico fue negativo. El paciente ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) debido a la fluctuación del nivel de conciencia. En TAC no se demostró adenopatía ni esplenomegalia. La citometría de flujo del LCR confirmó resultados compatibles con leucemia linfocítica crónica (CLL) atípica. También se realizó un diagnóstico diferencial con linfomas de células del manto y la detección de la translocación t (11; 14) y la ciclina D1 fue negativa.
Se aplicó quimioterapia intratecal con metotrexato, citarabina y también hidrocortisona y la celularidad en el LCR mejoró notablemente después de dos ciclos de quimioterapia intratecal.
El paciente fue dado de alta después de 13 días de hospitalización, completamente asintomático y se inició Ibrutinib 420 mg /día asociado a dexametasona oral.



DISCUSIÓN

Presentamos un caso de sintomatología de accidente cerebrovascular con agitación, confusión y afasia global como una forma de presentación de una infiltración del SNC por parte de una CLL. Aunque el SNC es una de las manifestaciones extramedulares más comunes de la CLL, hasta la fecha se han notificado menos de 50 casos en la literatura mundial (1).
La citometría de flujo es una técnica fundamental para diferenciar si las células observadas en el LCR son linfocitos reactivos o células B de CLL, aunque la presencia de éstas no indica necesariamente que la CLL sea la etiología de la condición neurológica, ya que las células de la CLL tienden a concentrarse en los sitios de inflamación en pacientes con infecciones u otras afecciones inflamatorias.
En este paciente, el deterioro neurológico relacionado con infecciones sistémicas o del SNC se descartó razonablemente y además, hubo una gran mejora con el inicio del tratamiento con corticoides que se hizo más evidente con el inicio de la terapia intratecal.

Como se informó en estudios previos, el pronóstico para los pacientes con infiltración del SNC por CLL es malo (1,8). La mayoría de los pacientes asintomáticos no necesitan ningún tratamiento, por lo que esto solo se justifica si hay signos o síntomas relacionados con la enfermedad. No existe una terapia inicial estándar para la CLL del SNC debido a la poca frecuencia de esta afectación. El inhibidor de la tirosina quinasa (BTK) de Bruton, Ibrutinib, tiene una alta actividad sistémica en la CLL (9), y recientemente se informó que es eficaz en el tratamiento de 3 pacientes con afectación del SNC por linfoma de células del manto (10) y 1 paciente por CLL. En nuestro paciente, la infiltración por CLL se presentó como mielopatía, que se resolvió por completo después de dos meses del inicio de la monoterapia con ibrutinib a 420 mg diarios (11). Esto sugiere que el ibrutinib puede ser uno de los pocos agentes capaces de penetrar la barrera hematoencefálica y tratar las células tumorales en el SNC, de forma contaria a la mayoría de los agentes quimioterapéuticos convencionales (12).

BIBLIOGRAFIA

1: Strati P, Uhm JH, Kaufmann TJ, et al. Prevalence and Characteristics of Central Nervous System Involvement by Chronic Lymphocytic Leukemia. Haematologica 2016;101: 2: Lima de Souza S, Santiago F, Ribeiro-Carvalho MdM, et al. Leptomeningeal involvement in B-cell chronic lymphocytic leukemia: a case report and review of the literature. BMC Research Notes. 2014, 7:645 3: Miyaza S, Yamada S, Nakagawa I, et al. Central Nervous System Involvement in Chronic Lymphocytic Leukemia with Characteristic Radiological Findings: Case Presentation and Review of Literature. Int J Clin Case Stud 2017; 3:118 4: Bernard S, Goldwirt L, Amorim S, et al. Activity with ibrutinib in mantle cell lmphoma patients with central nervous system relapse. Blood. 2015; 126(14):1695-1698 5: Rossi C, Brisou G, et al. Central nervous system involvement in chronic lymphocytic leukemia: uncommon manifestation with undefined therapeutic management. Leukemia & Lymphoma, August 2014; 55(8): 1939-1941 6: Tonino S, Rijssenbeek A, Oud M, et al. Intracerebral infiltration as the unique cause of the clinical presentation of chronic lymphocytic leukemia/Small lymphocytic leukemia. Journal of Clinical Oncology, Vol 29, No 34, 2011. 7: Cash J, Fehir KM, Pollack MS. Meningeal involvement in eartly stage chronic lymphocytic leukemia. Cancer 1987;59:798-800. 8: Ratterman M, Kruczek K, Sulo S, et al. Extramedullary chronic lymphocytic leukemia: systematic analysis of cases reported between 1975 and 2012. Leuk Res. 2014;38(3):299-303. 9:Byrd J, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. New England Journal of Medicine 2013, 369, 32-42. 10:Bernard S, Goldwirt L, et al. Activity of ibrutinib in mantle cell lymphoma patients with central nervous system relapse. Blood 2015, 126, 1695-1698. 11:Tam CS, Kimber T, Seymour JF. Ibrutinib monotherapy as effective treatment of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukaemia. British Journal of Haematology. 2017 Mar;176(5):829-831 12:Cheah, CY, George, A, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. Annals of Oncology 2013, 24, 2119-2123.

Póster 11

EXAMEN DE MEDICINA TRANSFUSIONAL

Lucía Rubio, Mario Legarda, María Jiménez, Eva Francés, Eva Donato , Paz Ribas, Mª José Sayas, Mª José Cejalvo, Mª Luz Juan, Josefa Marco, Mª José Fernández, Alejandra Tolosa, Elena Gómez, Javier De la Rubia, Miguel Fernández-Zarzoso

Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

OBJETIVOS

La transfusión es una herramienta terapéutica con disponibilidad limitada y no exenta de riesgos. Hemos evaluado mediante un cuestionario simple el grado de conocimiento de medicina transfusional de los facultativos del hospital.

1. ¿Qué opción representa mejor sus prioridades en el momento de plantear una transfusión de concentrados de hematíes?
a) Clínica > cifra de Hb b) Clínica = cifra de Hb c) Clínica < cifra de Hb

2. En su práctica transfusional habitual, ¿acostumbra a transfundir dos concentrados de hematíes en cada acto transfusional, pese a que la dosis necesaria para conseguir el efecto deseado pudiese ser de un único concentrado?
a) Sí b) No

3. En condiciones normales, ¿qué aumento en el recuento de plaquetas puede observarse tras la transfusión de una dosis terapéutica de plaquetas?
a) 10-30 x 10^9/L b) 30-50 x 10^9/L c) No sé

4. Tras una transfusión de plaquetas, ¿cuándo podemos valorar generalmente el incremento en el recuento plaquetario?
a) Entre el minuto 1-60 tras la finalización de la transfusión
b) Entre el minuto 60-120 tras la finalización de la transfusión
c) Después del minuto 120 tras la finalización de la transfusión

5. Cuando usted solicita una transfusión de 1 pool de plaquetas (una dosis terapéutica), dicho pool se obtiene a partir de:
a) 1 donante b) 2 donantes c) 3 donantes d) ≥ 4 donantes

6. En un paciente adulto, ¿cuál es la dosis mínima recomendada de plasma fresco congelado para lograr una transfusión efectiva?
a) 10-20ml/Kg peso b)30-40ml/Kg peso c) 20-30ml/Kg peso d) No sé

7. Le avisa el personal de enfermería por aparición de fiebre en un paciente durante la transfusión, ¿cuál sería la actitud inicial?
a) Parar la transfusión b) Avisar al hematólogo de guardia c) Administrar un antipirético

8. ¿Considera que conoce bien los posibles efectos secundarios adversos asociados a la transfusión?
a) Sí b) No

9. Debido a riesgo de sobrecarga circulatoria asociado a la transfusión, debería conocerse el volumen aproximado de cada tipo de hemoderivado. Un concentrado de hematíes contiene:
a) 240 - 340 ml b) 340 - 440ml

10. Un paciente con déficit de Factor VII requiere cirugía programada. ¿Cuál de las siguientes circunstancias condiciona principalmente la infusión del factor previo a la intervención?:
a) Cirugía mayor b) Antecedentes de sangrado c) Nivel basal del factor deficitario

Figura 1. **Cuestionario de evaluación de conocimientos en medicina transfusional**

MÉTODOS

En enero de 2019 se realizó un cuestionario anónimo (Figura 1) a 104 médicos adjuntos del centro de diferentes especialidades. Los datos de referencia del cuestionario han sido extraídos de la "Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos" publicada por la SETS en 2015.

	#	%
Anestesiología	7	7%
Cardiología	5	5%
Cirugía General	15	14%
Ginecología	13	13%
Hematología	8	8%
Medicina Interna	7	7%
Nefrología	7	7%
Neumología	5	5%
Oncología	6	6%
Traumatología	9	9%
UCE	6	6%
UCI	7	7%
Urgencias	9	9%
Total general	104	100%

Tabla 1. **Participantes según especialidad**

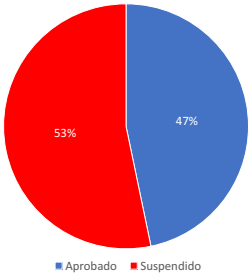


Gráfico 1. **% Aprobado/suspendido**

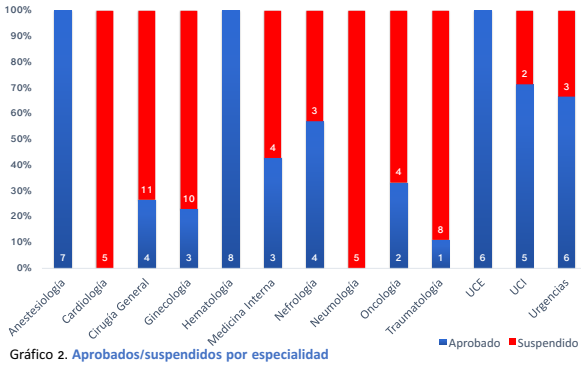


Gráfico 2. **Aprobados/suspendidos por especialidad**

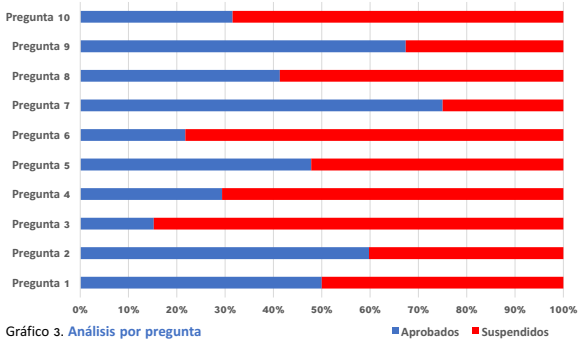


Gráfico 3. **Análisis por pregunta**

RESULTADOS

Los datos muestran que más de la mitad de los participantes no alcanzaron el nivel de conocimientos suficiente (≥5 respuestas correctas). El 50% de los encuestados prioriza el juicio clínico como indicación fundamental de transfusión de concentrados de hematíes (CH). Un 60% admite transfundir CH en números pares "por hábito" en lugar de por necesidad médica. Solo una minoría (44%) son conscientes de la cantidad de donantes que se requieren para obtener un pool de plaquetas. La mayoría (60%) admite no conocer con profundidad los efectos secundarios adversos asociados a la transfusión pese a ser requisito informar de ellos a los pacientes en cada acto transfusional.

CONCLUSIÓN

Los resultados indican que no debe asumirse que el personal médico conoce con profundidad el proceso transfusional. Esta falta de conocimiento puede derivar en una deficiente gestión de los componentes sanguíneos lo que subraya la necesidad de que todo el personal involucrado en la cadena transfusional debe recibir formación continuada adaptada a las competencias de las que es responsable.

REFERENCIAS

Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. SETS (5ª Edición)

Póster 12

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE MIEMBRO SUPERIOR. ANALISIS DE LAS CAUSAS MENOS FRECUENTES

Tejada Chaves Christian; Martí de Talavera Jaime; Lorente Alegre Pablo; Valero Núñez Marta; Risco Gálvez Irene; López Martínez Aurelio; Benet Campos Carmen; Mas Ochoa Carmen; Herrera de Pablo Esther; Cáceres Amparo; García Navarro Inmaculada; Carrera Merino Mª Dolores, López Chuliá Francisca. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Arnau de Vilanova- Lliria. Valencia.

INTRODUCCION

La trombosis venosa profunda (TVP) de miembro superior (TVPMS) supone el 10% del total de las TVP y presentan una fisiopatología similar a su homóloga de miembros inferiores, sin embargo presentan factores de riesgo específicos y frecuentes como las neoplasias y los catéteres venosos y otras causas menos frecuentes como la trombofilia y/o el síndrome de Paget-Schröetter.

La ecografía doppler constituye la técnica diagnóstica de elección aunque con frecuencia presenta falsos negativos por el difícil acceso a la zona y son necesarias otras exploraciones tales como la TAC, RMN o flebografía. El tratamiento se basa en la anticoagulación +/- procedimientos invasivos en función de la etiología de la trombosis y las características del paciente.

OBJETIVOS

- El estudio pretende describir la serie de pacientes diagnosticados en nuestro centro de TVP MS.
- Realizar un subanálisis más pormenorizado del tratamiento y evolución de las TVP MS de causa menos frecuente (Síndrome de Paget-Schröetter)

MATERIAL Y METODOS

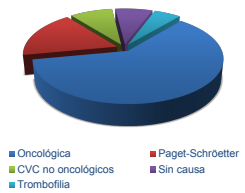
- Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo sobre 95 pacientes diagnosticados de TVP MS y tratados en nuestro centro en un período comprendido entre los años 2000-2018.

RESULTADOS

Analizamos 95 pacientes diagnosticados de TVPMS en el periodo comprendido entre el año 2000 y el 2018. Las características generales de los pacientes se resumen en la tabla 1.
Las causas desencadenantes de la trombosis se recogen en el gráfico 1.

Tabla 1. Características generales de los pacientes

Nº Pacientes	**95**
Sexo (H/M)	**53/42**
Edad mediana	**54 (18-97)**
Oncológicos (S/N)	**56/39**



El estudio de los pacientes cuya causa de TVPMS no estaba relacionada con un proceso oncológico (39/95) encontramos 5 pacientes con trombofilia congénita (4 pacientes portadores heterocigotos de un factor V Leiden y 1 paciente portador heterocigoto de la mutación G2021A del gen de la protrombina), 7 pacientes en que no se evidenció causa predisponente y 16 pacientes con diagnóstico compatible con un síndrome de Paget Schröetter. Las características de estos últimos se reflejan en la tabla 2.

Tabla 2. Síndrome de Paget-Schröetter. Características

Nº Pacientes	16
Sexo (H/M)	13/3
Edad mediana	42 (17-74)
Sintrom/HBPM/ACOD	13/2/1
Fibrinolisis/trombectomía	3/8

- Los pacientes con síndrome de Paget Schröetter presentan una edad media menor al global de la serie.
- Seis pacientes (37.5%) asociaron un esfuerzo físico significativo como factor predisponente del evento trombótico.
- El tratamiento anticoagulante se prolongó al menos durante 6 meses en todos los pacientes. En 11 pacientes (69%) se realizaron procedimientos diagnósticos invasivos sin complicaciones hemorrágicas.
- Catorce pacientes (87.5%) presentaron una buena respuesta clínica y únicamente un paciente desarrolló síndrome post-trombótico (SPT) y otro paciente un segundo evento trombótico.
- En 3 pacientes se practicó intervención quirúrgica (escalenectomía).

CONCLUSIONES

- La TVPMS es una entidad poco frecuente con características etiológicas especificas y diferentes a la TVP de miembros inferiores.
- En pacientes sin causa evidente (oncológicos, CVC) es importante realizar un estudio detallado de otras causas conocidas aunque menos frecuentes.
- El tratamiento de elección continúa siendo la anticoagulación durante un periodo de 3 a 6 meses.
- El tratamiento en pacientes con síndrome de Paget Schröetter puede requerir de la realización de maniobras invasivas (trombolisis o trombectomía) siempre que se realice en centros con experiencia contrastada.
- En el síndrome de Paget Schröetter la descompresión quirúrgica del estrecho torácico superior es una opción terapéutica válida para evitar la retrombosis y/o la aparición de un SPT.

Póster 13

ANTICUERPOS DE BAJA INCIDENCIA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Autores: Trejos Carvajal D. M. ; Carrascosa Mastell P.; Fernández-Delgado Momparler M.; Linares Latorre M.; Lancharro Anchel A.M.; Serrano Picazo L.; Gascon A.; Clavel Pia J.; Cañigral Ortiz C.; García Boyero R.; Cañigral Ferrando G.; Castro E.
Servicio de Hematología y Hemoterpia. Hospital General de Castellón.

Hospital General Universitari de Castelló

1. Introducción

Los anticuerpos de baja incidencia, se presentan con muy poca frecuencia en la práctica transfusional. Presentan incidencia de 1:5000; y no se consideran patológicos, pero es necesaria su detección ya que pueden causar enfermedad hemolítica del recién nacido y reacciones hemolíticas postransfusionales.

2. Objetivos

•Presentar el caso de una paciente con sospecha de un anticuerpo de baja frecuencia,

•Describir la actitud transfusional en estos casos y cuando sospechar la presencia de un anticuerpo de estas características.

3. Descripción del caso

Mujer de 48 años que precisa intervención quirúrgica. Se solicita reserva de concentrados de hematíes.

Antecedentes personales: hipertensión arterial

Antecedentes obstétricos: una gestación en 1992, la segunda en 2001.

Antecedentes transfusionales: Grupo B Rh-positivo. Escrutinio de anticuerpos irregulares positivo. Durante la segunda gestación, en la historia transfusional, consta anticuerpos anti-Di(b).

Procedencia : tanto la paciente como el padre de sus dos hijos son naturales de Argentina,

Durante las pruebas pretransfusionales, se detecta escrutinio de anticuerpos irregulares positivo, Coombs directo negativo, autocontrol negativo y en la identificación se detecta panaglutinina. Dados los antecedentes, se remite muestra al Centro de Transfusiones, para confirmación de anticuerpo contra antígeno alta incidencia, en este caso anti-Dib, y descartar la presencia de otros aloanticuerpos.

4. Materiales y métodos

Se utilizaron hematíes y suero del paciente para realización del grupo sanguíneo tanto hemático como sérico, que resultó ser B+ concordante con el historia transfusional.(tarjeta ABO Rh DG, Grifols),

El escrutinio de anticuerpos irregulares en tarjeta (DG Grifols), se realizó enfrentando el suero de la paciente a un panel de tres células de hematíes comerciales (Serascan Grifols), con aglutinación positiva en las tres células, La identificación frente a un panel de hematíes de 11 células (Identisera, Grifols, DG Grifols), mostró como resultado aglutinación positiva en las 11 células.

El estudio inmunohematológico de los hematíes y el suero de la paciente, en el Centro de Transfusiones de la Comunidad Valenciana confirman la presencia de Anti-Di^{b,}, y se descarta la presencia de otros anticuerpos irregulares.

5. Resultados

Panaglutinina en fase de Coombs y en salino.

6. Discusión

Los anticuerpos irregulares mas frecuentes, reaccionan contra los sistemas: Rh, Kel, Jk y los MNS, sin embargo existen otros anticuerpos contra antígenos de alta incidencia, o también llamados anticuerpos públicos; que presentan una incidencia de 1: 5000, y se pueden asociar a reacciones transfusionales, o hemolíticas del recién nacido.

El grupo antigénico Diego, se basa en 2 alelos que codifican la banda 3, o intercambiador de aniones AE1, y esta compuesto por 22 antígenos en su porción extracelular (en la figura 1 se muestran los fenotipos comunes de este grupo sanguíneo). La presencia de anticuerpos contra estos antígenos se expresa raramente, un 0.01% en las poblaciones europeas, 5% en poblaciones asiáticas, y hasta en el 35% de indios suramericanos, donde no se considera de baja incidencia. Puede causar reacción hemolítica transfusional tardía y enfermedad hemolítica del recién nacido.

Debe sospecharse la presencia de un anticuerpo de baja incidencia durante las pruebas pretransfusionales , cuando el escrutinio de anticuerpos irregulares es positivo, la identificación no es posible, por la presencia de aglutinación en todas las células y el test de autocontrol y de Coombs directo es negativo.

La identificación y titulación del anticuerpo con técnicas específicas, fenotipado eritrocitario y adsorciones, es necesaria para una correcta actitud transfusional. El abordaje de estos pacientes se realiza con transfusión de sangre alogénica idéntica, sino es posible hallarla, se indica realizar donación de sangre autóloga preoperatoria, es decir recolección y almacenaje de sangre del paciente por un periodo de tiempo, para transfundir posteriormente. En caso extremo de necesidad de transfusión de sangre, se puede administrar glóbulos rojos ABO y Rh compatibles.

Phenotypes (% occurrence)

	Caucasians	*Blacks*	*Asians*	*South American Indians*
Di[a+b−]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.1
Di[a−b+]	>99.9	>99.9	90	64
Di[a+b+]	<0.1	<0.1	10	36

Null: Di[a−b−] in one baby.
Unusual: Weak Di[b+].

Figura 1 Fenotipos comunes del grupo sanguíneo Diego

7. Conclusiones

La presencia de un escrutinio de anticuerpos irregulares positivo con la presencia de una panaglutinina en suero, con autocontrol y Coombs directo negativos, debe hacernos pensar en la posibilidad de un anticuerpo de contra una antígeno de alta incidencia.

El estudio inmunohematológico exhaustivo es necesario para confirmar esta sospecha, identificar el anticuerpo, y asegurar la compatibilidad transfusional, ya sea con sangre alogénica compatible o con la recolección de sangre autóloga predepósito.

Bibliografía

•Lynne Uhl, MD , (2018), Red blood cell antigens and antibodies, A. J. Silvergleid (Ed.) UpToDate. Recuperado el 18 de enero de 2019, www.uptodate-com.sangva.a17.csinet.es/contents/red-blood-cell-antigens-and-antibodies
•A case of acute hemolytic transfusion reaction due to anti-Di^{a} antibody -A case report- Sung Ha Mun, Seung Hwan Lee, and Min Young No Korean J Anesthesiol. 2012 Oct; 63(4): 353–356.
•Howard, P.R.(2017). Basic and Aplied concepts of Blood Banking and Trasnfusions Practices. Hobe Sound, Florida. Elsevier
•Reid M. E., Lomas C., (2004),The Blood Group Antigens Facts Book. Nueva York. Academic Press.
•Roback J. D., Et al. (2012).Manual técnico . Bethesda, Maryland. American Asocciation of Blood Banks

Póster 14

SINDROME HEMOFAGOCITICO, 3 CASOS, NUESTRA EXPERIENCIA.

M. Uribe; M. Marín; S. Costa; P. Lopez; M. Gómez; M Orero; F. Hernández; C. Ricart; J. I Mateo; V. Abril.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Valencia

Introducción y Objetivos

El síndrome hemofagocítico (SHF) o linfohistiocitosis hemofagocítica es una enfermedad en la cual se desarrolla una gran activación del sistema inmune debido una excesiva liberación de citoquinas proinflamatorias por parte de los linfocitos T y las células NK. .Existen dos tipos de SHF, el familiar en el que hay descritos 5 tipos y es causado por diferentes alteraciones genéticas y el secundario o reactivo que puede desencadenarse por medicamentos, enfermedades autoinmunes, infecciones o neoplasias (1). Se presentan tres casos con datos clínicos y analíticos de síndrome hemofagocitico y se hace una búsqueda de la literatura disponible.

Resultados

HLH-2004*

Hallazgos clínico/analíticos	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad/Sexo	38 años/F	39 años/M	31 años/M
Fiebre (ºC)	Si (39,2ºC)	Si (39ºC)	Si (38,9ªC)
Hepato y/o esplenomegalia	No	Si (17,5cm bazo)	Si (15 cm)
Citopenia	Si	Si	Si
Ferritina (ng/mL)	Más de 20,000	Más de 10,000	14,000
Triglicéridos (mg/dl)	No medidos	196	529
Fibrinogeno (mg/dL)	20	48	102
Hemofagocitosis (MO)	Si (2%)	Si	Si
CD25 (VN: menor 2500 U/L)	6341	No medido	No medido
Desencadenante	Enfermedad de Lyme	C. difficile, PHAS, Leishmaniasis viceral	EII, primoinfección por CMV
Inmunosupresión (si/no)	No	Si	SI
AST Aspartato aminotransferasa (UI/L)	694	301	409
Tratamiento específico para SHF recibido	Dexametasona e Ig IV	Dexametasona/Ig IV	Ig/Dexametasona/Etoposido

*Tabla 1.(2,3) PHAS: Pioderma grangrenoso, hidratenitis supurativa, acné, artritis)

Discusión

El SHF secundario puede ser desencadenado principalmente por infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes y otras causas : pacientes trasplantados, medicamentos. (Gráfico 1: relación de las causasmás frecuentes) (4)

Su diagnostico se basa en los criterios de la Histiocyte Society (HS 2004) y se requiere el cumplimiento de al menos 5 de los 8 criterios descritos. (Tabla 1). (2,3)

En 1994 y posteriormente en una actualización del año 2004, la HS publicó el protocolo de tratamiento para SHF (HLH-2004) que aumentó la mediana de supervivencia en un 54% ± 6%. La quimioinmunoterapia, incluye etopósido, corticoides, ciclosporina A y en ciertos pacientes metrotexate e hidrocortisona intratecales, en los pacientes con SHF familiar o enfermedad recurrente se considera el TPH. En los pacientes con SHF secundario, lo principal deberá ser tratar la causa desencadenante cuando esta sea conocida. (1,2,3) En el caso de enfermedades autoinmunes se ha observado beneficio con el tratamiento basado en corticoides sistémicos y en casos donde la etiología es viral, se recomienda el uso de inmunoglobulinas. Según la evolución podría asociarse al tratamiento iniciado quimioinmunoterapia con el protocolo HLH-2004. Otros tratamientos según la causa de base pueden incluir anticuerpos monoclonales, entre otros. (1)

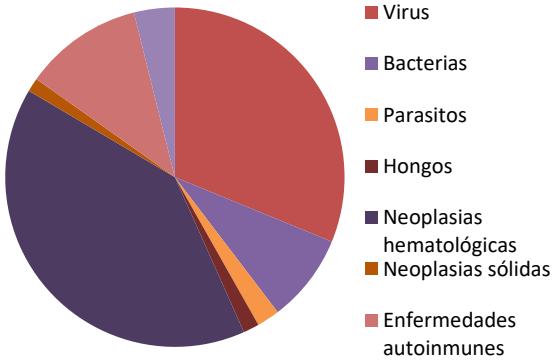


Gráfico 1. (4)

Conclusión

- El síndrome hemofagocítico es un reto diagnóstico, pero, es importante tener un alto índice de sospecha
- El inicio precoz del tratamiento mejora el pronóstico y la supervivencia.

Bibliografía

1. Eric J. Vick et al; Proliferation through activation: hemophagocytic lymphohistiocytosis in hematologic malignancy; bloodadvances.2017005561; may 9th 2017,Volume 1, Number 12.
2. Henter J-I, Horne. A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis; Pediatr Blood Cancer. 2007 Feb;48(2):124-31.2007 Feb;48(2):124-31.
3. Henter J-I, Arico M, Elinder G, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (primary HLH). Hematol Oncol Clin North Am 1998;12:417–433.
4. Ramos-Casals M et al, Adult haemophagocytic síndrome; Lancet 2014; 383: 1503–16

CONSORCI HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI

Póster 15

Premio mejor comunicación

IMPACTO DE LAS MUTACIONES GENÉTICAS EN EL PRONÓSTICO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON IPSS-R DE BAJO RIESGO.

Iván Martín, Eva Villamón, Marisa Calabuig, Blanca Navarro, Alicia Serrano, Fernando Domingo, Paula Coll, Yoana Hernández, Francisca García, Ana Miralles, Ángeles Muñoz, Carlos Solano y Mar Tormo.

Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV). Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un conjunto heterogéneo de enfermedades hematopoyéticas clonales con una supervivencia muy variable. En su categorización pronóstica es ampliamente utilizado el Índice Pronóstico Internacional Revisado (IPSS-R).

OBJETIVOS

Analizar el impacto de las mutaciones genéticas en el pronóstico de los pacientes con SMD de bajo riesgo según el IPSS-R.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó una cohorte de 43 pacientes diagnosticados de SMD de bajo riesgo según el IPSS-R en el HCUV entre octubre de 1995 y diciembre de 2018. Se analizaron 13 genes asociados a patología mieloide: *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *ASXL1*, *SETBP1*, *TP53*, *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1* y *ETNK1*.

RESULTADOS

- Las características generales de la serie se muestran en la **Tabla 1**.
- Se detectaron mutaciones genéticas en 34 pacientes (79,1%; **Figura 1**).
- Los pacientes con mutaciones en *SF3B1* (n=18, 42%) mostraron una alta dependencia transfusional (94% *vs.* 62%; *P*=0,003), mientras que los pacientes con mutaciones en *SRSF2* (n=5, 12%) presentaron menor dependencia (20% *vs.* 77%; *P*=0,023).
- Las mutaciones en *SRSF2* se asociaron a un menor recuento plaquetario (mediana, 56 x 10^9 *vs.* 179 x 10^9 plaquetas/L; *P*=0,025), a una citogenética más adversa (60% *vs.* 8%; *P*=0,014) y determinaron una menor supervivencia global (SG, mediana, 18 *vs.* 52 meses; *P*=0,028; **Figura 2A**) junto con un mayor riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA) a los 2 años del diagnóstico (80% *vs.* 5%; *P*<0,001).
- Las mutaciones en *ASXL1* (n=12, 28%) mostraron una co-ocurrencia negativa respecto las mutaciones en *SF3B1* (*P*=0,006) e indicaron una tendencia a un mayor riesgo de evolución a LMA a los 2 años del diagnóstico (42% *vs.* 3%, *P*=0,064).
- La presencia de alteraciones citogenéticas adversas se asoció a una menor SG (16 *vs.* 51 meses; *P*=0,024) y a un mayor riesgo de evolución a LMA a los 2 años (60% *vs.* 8%; *P*=0,022)
- De manera similar, el incremento en el número de mutaciones determinó una menor SG (54 *vs.* 32 *vs.* 16 meses, para ≤1, 2 y ≥3 mutaciones respectivamente; *P*=0,005) y un mayor riesgo de evolución a LMA a los 2 años (6% *vs.* 33% *vs.* 100%, para ≤1, 2 y ≥3 mutaciones respectivamente; *P*<0,001; **Figura 2B**).

Tabla 1. Características principales de los pacientes incluidos en el estudio

Total	N=43	%	Total	N=43	%
Sexo			**IPSS-R (citogenética)**		
Varón	28	65,1	Muy bueno	5	11,6
Mujer	15	34,9	Bueno	32	75,5
Año DX			Intermedio	6	13,9
<2005	2	4,6	**IPSS-R**		
2005-2009	7	16,3	Muy bueno	9	20,9
2010-2012	18	41,9	Bueno	34	79,1
2013-2018	16	37,2	**Transfusión CH**		
Edad DX			Si	25	58,1
Clasificación WHO 2016			No	18	41,9
SMD-DU	3	6,9	**Tratamiento EPO**		
SMD-DM	13	30,2	Si	29	67,4
SMD-DU-SA	7	16,4	No	14	32,6
SMD-DM-SA	16	37,3	**Transformación LMA**		
SMD-EB-1	1	2,3	Si	11	25,6
SMD-EB-2	1	2,3	No	32	74,4
SMD del(5q) aislada	1	2,3	**Tratamiento QT**		
SMD inclasificable	1	2,3	Si	5	11,6
Hb (g/dL), mediana	10,1 (7,3-13,7)		No	38	88,4
Plaquetas (x10^9/L),mediana	154 (38-370)		**Trasplante alogénico**		
Leuc. (x10^3/L), mediana	5 (1-15)		Si	2	4,7
Blastos MO (%), mediana	2 (0-6)		No	41	95,3

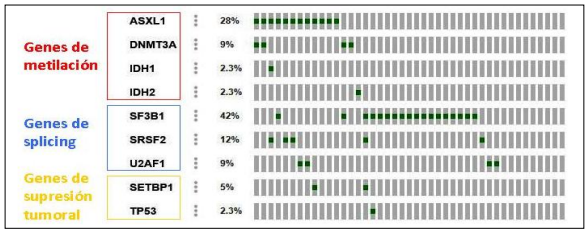


Figura 1. Mutaciones genéticas en los 43 pacientes de la serie analizada.

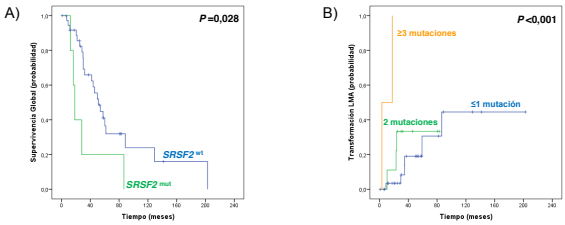


Figura 2. (A) Supervivencia según el estado mutacional de *SRSF2*.
(B) Probabilidad de progresión a LMA según el número de mutaciones.

CONCLUSIONES

En nuestra serie de SMD con IPSS-R de bajo riesgo, los pacientes con mutaciones en *SRSF2* mostraron una SG y una evolución a LMA similar a la observada en pacientes con IPSS-R de alto riesgo. Además, el incremento en el número de mutaciones afectó negativamente al pronóstico. La incorporación del estado mutacional a futuros índices pronósticos permitirá definir mejor el riesgo de los pacientes con SMD en beneficio de una mejor estrategia terapéutica.

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto INT 00038 de INCLIVA (España).

NIF: G-97783120
ASOCIACION VALENCIANA DE
HEMATOLOGIA Y
HEMOTERAPIA
AV. DE LA PLATA, 20
46013 VALENCIA

LA REVISTA DE LA AVHH

Rev Val Hematol Hemoter (2019);10

nº 10

Una publicacion periódica de la AVHH

Valencia, febrero de 2019

ISSN

2445-1010 (Internet)

2445-1029 (Ed. Impresa)

http://www.avhh.org/