

Febrero de 2015

# 3

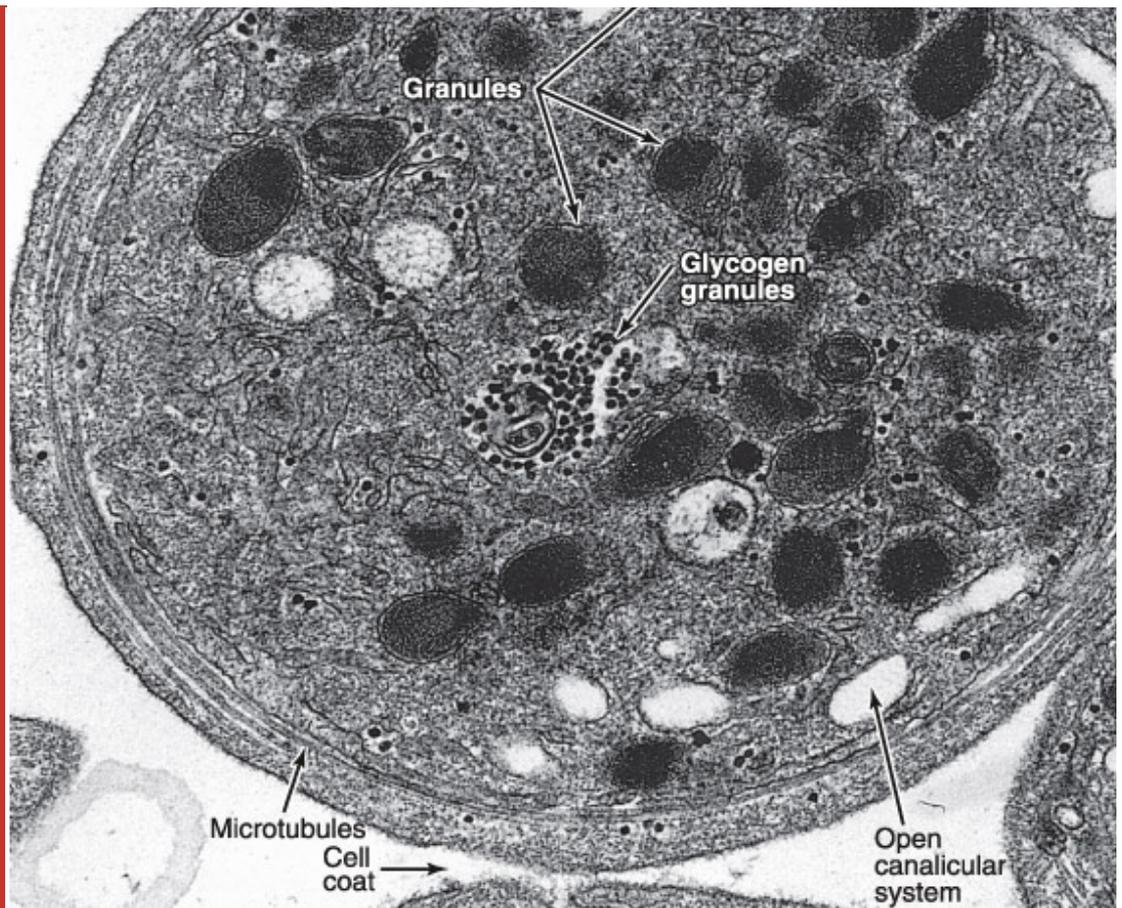
Esta es una publicación para su distribución entre los miembros de la AVHH, y sus contenidos están libres de copyright, pudiendo ser empleados en cualquier medio y circunstancia con la condición de citar su origen

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

Febrero de 2015

Publicación realizada con el soporte de la AVHH

**Comité Editorial:**  
Santiago Bonadad  
Amando Blanquer  
Samuel Romero



# Revista Valenciana de Hematología y Hemoterapia

Publicación oficial de la AVHH



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

La Asociación Valenciana de Hematología-Hemoterapia, AVHH, es una Sociedad Médico Científica sin fines lucrativos cuya finalidad va 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.

**Depósito Legal:** V451-2016

**ISSN:** 2445-1010 (Internet) 2445-1029 (Ed. Impresa)

**Impreso** en Sollana, Calatayud Estudi Gràfic SL

**Editor:** Santiago Bonanad

**Comité Editorial:** Santiago Bonanad, Amando Blanquer, Samuel Romero

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

**Rev Val Hematol y Hemot (2015);3**

## Indice

# Contenidos

## 03 Editorial

Tercer número de la revista de la AVHH

## 04 Monografía invitada

Bases inmunológicas de la PTI. **Amparo Sempere e Isidro Jarque.**

## 08 Calendario 2015

Actividades de interés previstas

## 09 Revisiones MIR

Trombofilia y tratamiento antitrombótico en reproducción asistida. **Aitana Balaguer, Ana R. Cid y Yolanda Mira.**

## 11 Casos clínicos MIR

Fiebre y coluria en un adolescente. **Gloria Iacoboni.**

El dilema de la anticoagulación oral en paciente de muy alto riesgo hemorrágico. **Samuel Romero.**

## 14 La AVHH

Actividad durante 2014

## 15 IX Reunión Anual AVHH

Programa, ponencias y pósters presentados a la IX Reunión Anual de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia

# Editorial

**Guillermo Sanz, Presidente de la AVHH**

Queridos compañeros/as,

Es para mí un honor daros la bienvenida a la **9ª reunión anual de la AVHH** que se celebra en Castellón de la Plana el 19 y 20 de febrero de 2015. En los escasos años de vida de nuestra sociedad hemos consolidado una reunión anual con un elevado nivel científico. Y ello a pesar de que la complicada situación económica actual no facilita para nada su desarrollo. En este sentido, quiero agradecer particularmente al Comité Organizador de la reunión anual el gran esfuerzo realizado en los últimos meses para poder ofrecer a los miembros de la AVHH una reunión que, tocando todos los palos de la especialidad, aúna novedades y experiencia y cuenta con ponentes de la máxima calidad. Con total seguridad la reunión estimulará el aprendizaje y el intercambio de ideas, nos permitirá contrastar diferentes puntos de vista, facilitará el tan necesario contacto profesional y redundará en una mejor atención al paciente hematológico.

Como en años anteriores la reunión servirá para conocer de primera mano la labor que están realizando los diversos **grupos de trabajo** integrados en ella, que están desarrollando protocolos comunes de tratamiento y manejo de diferentes enfermedades hematológicas y potenciando la investigación clínica cooperativa en nuestra comunidad autónoma. Como sabéis, la AVHH apoya firmemente el crecimiento de la actividad de estos grupos de trabajo porque les considera uno de sus pilares básicos.

Una de las áreas en las que es necesaria y posible una notable mejora es en la **Revista de la AVHH**. Hasta ahora estamos publicando solamente un número al año coincidiendo con la reunión anual. Creemos que sería muy deseable ampliar progresivamente ese número. Para ello, desde la Junta Directiva vamos a empezar a solicitaros colaboraciones invitadas (revisiones, originales, casos clínicos) que consideremos de interés general. Además y fundamentalmente, estaremos encantados de recibir aportaciones de todos aquellos que deseéis colaborar con esta Revista de todos.

Otro área que queremos fortalecer es la de **formación**. En los últimos años hemos apoyado la realización de diferentes cursos y sesiones formativas patrocinadas por diversos colectivos y la industria farmacéutica. Creemos que la AVHH debería impulsar directamente el desarrollo de este tipo de reuniones.

Tenemos **retos** por delante en los que todos tenemos algo que aportar. El entorno en que nos movemos no es sencillo. Nuestra especialidad continúa amenazada y el nuevo marco legal de formación de médicos especialistas, aún incompleto, puede acabar comprometiendo muy seriamente las finalidades de la especialidad. En estos temas la AVHH deberá, siguiendo los pasos de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, contribuir con todos los recursos a su alcance a mantener la esencia de una especialidad médica a la vez compleja y completa y en la que los avances científicos se suceden sin cesar.



**Guillermo Sanz Santillana**  
Presidente de la AVHH

## Monografía invitada

Avances en el conocimiento de la trombocitopenia inmune primaria

# Bases inmunológicas de la PTI

Amparo Sempere Talens, Isidro Jarque Ramos



## Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad hematológica autoinmune mediada, generalmente, por auto-anticuerpos anti-plaquetarios dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria que se unen a las plaquetas y a sus precursores, produciendo tanto una inhibición de la producción medular como un aumento de la destrucción extravascular. La etiología no está claramente establecida y el diagnóstico continúa siendo fundamentalmente clínico y por exclusión.

Recientemente, un gran número de estudios sugieren una alteración generalizada de las vías de regulación del sistema inmunológico (SI) que participaría en el desarrollo de esta enfermedad<sup>1-3</sup>.

El análisis del compartimento regulador del SI puede aclarar la implicación de estos procesos en la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes (EA) y en concreto de la PTI<sup>3</sup>. Un mejor conocimiento de la situación inmunológica de los pacientes con PTI, podría proporcionar, en un futuro, biomarcadores para valorar la eficacia del tratamiento así como para monitorizar la evolución de la enfermedad.

Hay mucha evidencia científica sobre la patogenia inmune de la PTI. En esta revisión se han seleccionado las principales aportaciones que pueden contribuir al manejo clínico de los pacientes.

## Etiopatogenia

Aunque no se conoce completamente la etiopatogenia de la PTI parece que existe implicación de factores genéticos y adquiridos, siendo habitualmente difícil identificar los eventos iniciales desencadenantes que, con frecuencia, tienen una naturaleza transitoria. La detección de escasos casos familiares, junto con la aparición de PTI en el contexto de otros síndromes genéticos y la posible participación de algunos genes involucrados en los procesos de regulación inmunológica apoya el riesgo genético de la PTI<sup>2</sup>.

La patogenia de esta enfermedad es heterogénea y muy compleja. En parte, es mediada por auto-anticuerpos anti-plaquetarios IgG dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria como las glucoproteínas (GP) Ib/IX y GPIIb/IIIa que condicionan una destrucción acelerada y una producción inadecuada de plaquetas. Las plaquetas unidas a los auto-anticuerpos son eliminadas en el sistema retículo-endotelial por la acción de monocitos y macrófagos que reconocen los complejos antigénicos mediante receptores Fcγ.

Durante mucho tiempo, se consideró que la demostración de auto-anticuerpos constituía uno de los primeros criterios para el diagnóstico de esta enfermedad, pero en muchos enfermos no son detectables. Además, existe una gran heterogeneidad en lo que respecta a su título, tipo y biología que dificulta su detección. Por ello, no existe ninguna prueba específica que pueda facilitarnos el diagnóstico, que sigue siendo por exclusión<sup>2,3</sup>.

La autoinmunidad es una respuesta inmune (RI) dirigida frente a antígenos propios. Recientemente un gran número de estudios sugieren una alteración generalizada de las vías de regulación del SI que participaría en el desarrollo de esta enfermedad<sup>1-3</sup>. No está claro si esta disregulación es causante de la autoinmunidad o es secundaria a ella. La disregulación del SI podría inducir la pérdida de tolerancia e iniciar la aparición de auto-anticuerpos frente a los antígenos plaquetarios. Se produce una RI dirigida frente a un antígeno propio, que en el caso de la PTI incluiría a los antígenos plaquetarios, que condiciona la destrucción de las plaquetas y con ello, la aparición de la trombocitopenia.

Entre las células responsables de estos mecanismos de regulación y activación del SI se incluyen los linfocitos (T y B) y los monocitos. La caracterización de las diferentes poblaciones celulares involucradas en la regulación del SI permite investigar la generación y control de la RI y sus implicaciones en la fisiopatología de las EA entre las que se encuentra la PTI.

## 1. Alteraciones del sistema inmunológico en la PTI

La disregulación del SI podría inducir la pérdida de tolerancia e iniciar la aparición de auto-anticuerpos. Se produce una RI dirigida frente a un antígeno propio que generalmente implica a los linfocitos y monocitos. Dentro del compartimento linfoide, una serie de subtipos celulares son los principales responsables de los mecanismos de regulación del SI, entre los que se incluyen los linfocitos **T cooperadores** (Th), **T reguladores** (Treg), **T citotóxicos** (Tc) y **B reguladores** (Breg)<sup>1,2,4</sup>.

### 1.1. Linfocitos T

Las células T maduras se distribuyen principalmente en dos subtipos fundamentales, los linfocitos CD4+ y los CD8+ con diferente protagonismo en lo que respecta a su función como inmunorreguladoras. En función del papel que los linfocitos T desempeñan en estos procesos se han identificado una serie de subpoblaciones entre las que se encuentran: 1) linfocitos T moduladores de la actividad de las células B y otras células T que ejercen su función mediante mecanismos de

**■ La patogenia de esta enfermedad es heterogénea y muy compleja, mediada por auto-anticuerpos antiplaquetarios IgG frente a antígenos de membrana de las plaquetas, que son eliminadas en el sistema retículo-endotelial por la acción de monocitos y macrófagos que reconocen los complejos antigénicos mediante receptores Fcγ.**

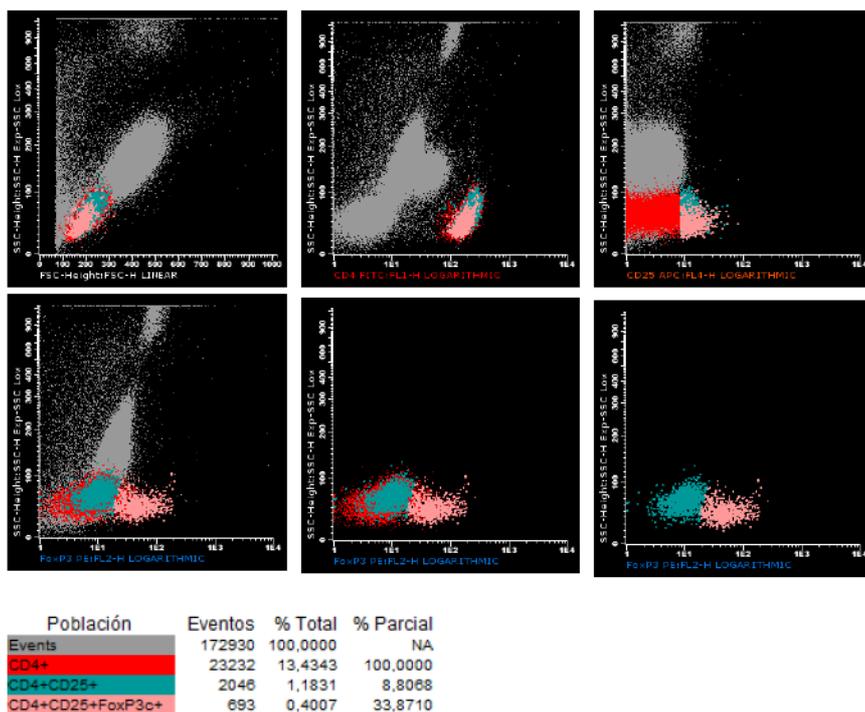


Figura 1. Inmunofenotipo de los linfocitos T reguladores (CD4+/CD25+a/FoxP3+a) mediante citometría de flujo.

estimulación como los linfocitos T cooperadores (Th) o de supresión como los linfocitos T reguladores (Treg); 2) un segundo grupo es el de los linfocitos T citotóxicos (Tc) que actúan como células efectoras de la RI celular y desempeñan una función citotóxica<sup>4</sup>.

La mayoría de las células T reguladoras expresan el antígeno CD4 y las citotóxicas el CD8. Las células T moduladoras son generalmente CD4+ y reconocen antígenos asociados al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II. Se han identificado diferentes subtipos funcionales dependiendo de las citoquinas que producen y de su expresión antigénica (tabla 1)<sup>4</sup>.

Las células Th1 modulan la actividad de los linfocitos B y la respuesta de hipersensibilidad retardada. La secreción de citoquinas inflamatorias interviene en la respuesta asociada a citotoxicidad e inflamación y están implicadas en la RI celular<sup>4,5</sup>. Los Th2 liberan citoquinas inflamatorias que estimulan la proliferación de células B y la producción de anticuerpos, participan en la RI humoral y están involucrados principalmente en la respuesta mediada por síntesis de IgE<sup>4,5</sup>. Los linfocitos Th17 son células pro-inflamatorias implicadas en la citotoxicidad mediada por células en las EA<sup>4</sup>.

El tipo de respuesta de Th frente a patógenos o auto-antígenos determina las manifestaciones de la enfermedad. La sobreexpresión o infraexpresión de citoquinas implicadas en el desarrollo de los subtipos de Th puede dar lugar a diferentes fenotipos y establecer el equilibrio de Th1, Th2 y Th17<sup>2,4</sup>. La resolución del evento inmune inflamatorio se caracterizará por la supresión del perfil dominante y la restauración del equilibrio Th1/Th2<sup>2</sup>.

Dependiendo de las citoquinas producidas por las células presentadoras de antígeno (CPA) el linfocito T cooperador se diferencia a células Th1

capaces de desencadenar una respuesta inflamatoria o celular que favorece la fagocitosis de los macrófagos y la eliminación de patógenos intracelulares o a una respuesta Th2 o humoral que propicia fundamentalmente la activación de clones específicos de linfocitos B facilitando la eliminación de patógenos extracelulares<sup>4</sup>.

Una de las subpoblaciones mejor identificadas de la RI y con mayor repercusión en la regulación del SI es la de los linfocitos Treg que se caracterizan por una elevada expresión del antígeno CD25 y del factor regulador de la transcripción *forkhead box* proteína 3 (FoxP3) en los linfocitos T CD4+ (figura 1)<sup>1,4</sup>. Su actividad es dependiente de la IL-2 y participan en el mantenimiento de la tolerancia frente a antígenos propios. Estas células desempeñan una función supresora mediante mecanismos de contacto celular y secreción de citoquinas que permite el control de una activación inadecuada o de fenómenos de auto-reactividad de otros linfocitos T y B<sup>1</sup>. Inhiben la producción de citoquinas de las células Th1 y Th2 mediante la producción de IL-10 y TGF-β. Los Treg pueden estar involucrados en la regulación y atenuación de los tres subtipos de Th y posiblemente mantienen el equilibrio de Th1, Th2 y Th17. La alteración o disminución de Treg se ha asociado con el desarrollo de EA. El conocimiento del control de la diferenciación y expansión de Th1/Th17/Treg podría ayudar a entender el proceso de auto-reactividad que sucede en algunas EA como la PTI.

Los linfocitos T citotóxicos (Tc), en su mayoría CD8+, reconocen a antígenos unidos a moléculas del CMH de clase I, tienen actividad citotóxica y de lisis celular. Los linfocitos T CD4+ inician y mantienen la respuesta de activación de los Tc CD8+ que pueden a su vez inducir la lisis de plaquetas autólogas<sup>5,6</sup>. Otro posible mecanismo de acción de los linfocitos Tc CD8+ es la inhibición de la apoptosis de los megacariocitos en médula ósea alterando su

función y disminuyendo la producción de plaquetas en los pacientes con PTI<sup>5,7</sup>.

### 1.1.1 Cambios en el equilibrio de las células T en PTI.

En general, las alteraciones de las células T observadas en pacientes con diagnóstico de PTI incluyen: una excesiva activación y proliferación de linfocitos Tc CD8+ reactivos frente a antígenos plaquetarios, alteración en el número y la función de los Treg, producción inadecuada de Th con alteraciones del cociente Th1/Th2, anergia de las células T y anomalías en la maduración de los megacariocitos<sup>2,5</sup>.

En pacientes con PTI se ha observado un aumento del cociente de Th1/Th2 con cifras más bajas de plaquetas con cocientes mayores<sup>2,8</sup>. Otro hecho demostrado en estos pacientes es el descenso de linfocitos CD4+/CD25+ (Treg) que condiciona una disminución de la función de regulación sobre las células T. El grado de descenso de los linfocitos Treg se ha asociado en PTI con mayor gravedad de la enfermedad<sup>2,9</sup>. El cociente CD4/CD8 también está disminuido en la PTI y mejora con la remisión de la trombocitopenia<sup>2,8</sup>. Las células T secretoras de IL-17 son pro-inflamatorias y están implicadas en fenómenos de autoinmunidad. Un aumento de estas células Th17 (CD4+) ha sido descrito en los pacientes con PTI<sup>2,10</sup>.

Dos tipos de alteraciones de las células Treg han sido observadas en los enfermos con PTI: disminución del número y de la función de los Treg. Defectos en el desarrollo y la proliferación de los Treg podrían ser el origen de su descenso. En lo que respecta a la disfunción, posiblemente es consecuencia de un fallo de la supresión dependiente del contacto celular o de una disminución de la secreción de citoquinas supresoras como IL-10, TGF-β o IL-35<sup>11</sup>. El déficit de actividad de los Treg también puede ser secundario a un aumento de resistencia de las células T efectoras a la supresión de los Treg, aunque esto no parece claro y para algunos autores la disfunción de los Treg sería producida por un defecto intrínseco de los mismos más que por un aumento de resistencia de los T efectores<sup>12</sup>.

En la PTI se constata una alteración generalizada del equilibrio de proporciones de las distintas poblaciones linfocitarias T, que sin embargo sólo afecta al compartimento plaquetar.

Los estudios sugieren que se produce una disregulación generalizada del sistema inmunológico de los pacientes con PTI con un desequilibrio entre Treg y células T efectoras (Th1/Th17) que desencadenaría una respuesta T y B alterada dirigida al menos contra las plaquetas<sup>1,2</sup>. El conocimiento del control de la diferenciación y expansión de Th1/Th17/Treg podría ayudar a entender el proceso de auto-reactividad que sucede en la PTI.

En conclusión, algunos autores sugieren que el fracaso en la función de supresión de los Treg condicionaría una respuesta proliferativa de células T específicas frente a auto-antígenos

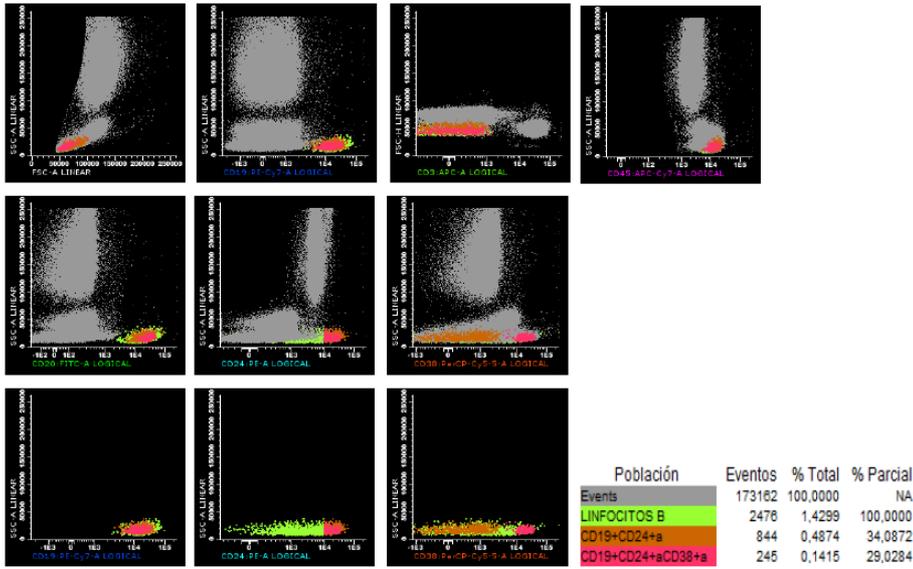


Figura 2. Inmunofenotipo de los linfocitos B reguladores (CD19+/CD24+a/CD38+a) mediante citometría de flujo.

plaquetarios y un fenotipo pro-inflamatorio en los pacientes con PTI<sup>1,4</sup>. Si bien parece que existe una disregulación del compartimento de los Treg, no se entiende que estos mecanismos estén dirigidos únicamente contra las plaquetas sin implicación de otros antígenos celulares.<sup>1</sup>

1. 2. Linfocitos B

El papel de los linfocitos B en la RI viene determinado por la producción de anticuerpos, la presentación de antígenos a las células T y la secreción de citoquinas, especialmente IL-10. Su función como célula productora de auto-anticuerpos frente a antígenos plaquetarios es fundamental en la patogenia de la PTI, pero recientes estudios han demostrado su participación en otros mecanismos de regulación de la RI.<sup>1,13</sup>

Al igual que sucede con las células reguladoras T, una subpoblación de linfocitos B reguladores (Breg) caracterizados por la expresión de CD19+/CD24+a/CD38+a (figura 2) parece contribuir en la regulación del SI.<sup>1,2,14</sup> Los linfocitos Breg actuarían mediante la secreción de IL-10 anti-inflamatoria y por un mecanismo de inhibición de las células T efectoras y de los monocitos. Todo esto condiciona su implicación en la regulación de la polarización de los linfocitos Th, la diferenciación pro-inflamatoria de CPA y la respuesta inmune.<sup>1,2</sup>

En pacientes con diagnóstico de PTI y cifras bajas de plaquetas se han observado alteraciones de la proporción y de la función de los Bregs con un descenso de estas células en pacientes no esplenectomizados sin tratamiento a diferencia de lo que se observa en pacientes tras tratamiento con agonistas de la trombopoietina (TPO) y aumento de la cifra de plaquetas en los que se constató un aumento de esta población<sup>1,13</sup>. Estos autores encuentran un defecto de la respuesta estimuladora mediada por IL-10 y una disminución de la capacidad de suprimir la activación de los monocitos por parte de los Breg<sup>1,13</sup>. Aunque en humanos no está claramente demostrada, parece que existe una interacción entre linfocitos Breg y Treg. Los primeros modularían la diferenciación de los Treg por lo que la alteración en los Breg en PTI podría comprometer el compartimento de los Treg

contribuyendo así a la disregulación inmunológica.<sup>1,15</sup>

Si todos estos hallazgos se confirman, el análisis de estas poblaciones reguladoras podría utilizarse en un futuro para valorar y monitorizar el tratamiento de los pacientes.

1. 3. Monocitos

Los monocitos tienen capacidad de iniciar y polarizar la diferenciación de los linfocitos Th además de estimular o suprimir la respuesta de las células T en infecciones y en EA<sup>1,16</sup>. Fenotípicamente se distinguen dos poblaciones de monocitos en función de la expresión de CD14 (receptor de lipopolisacárido) y de CD16 (receptor Fcγ III de baja afinidad) (figura 3). La población mayoritaria corresponde a los monocitos clásicos, CD14+a/CD16-, con actividad fagocítica y la minoritaria CD16+ produce factor de necrosis tumoral (FNT) tras su estimulación y expansión en el contexto de procesos infecciosos o inflamatorios<sup>1,16,17</sup>.

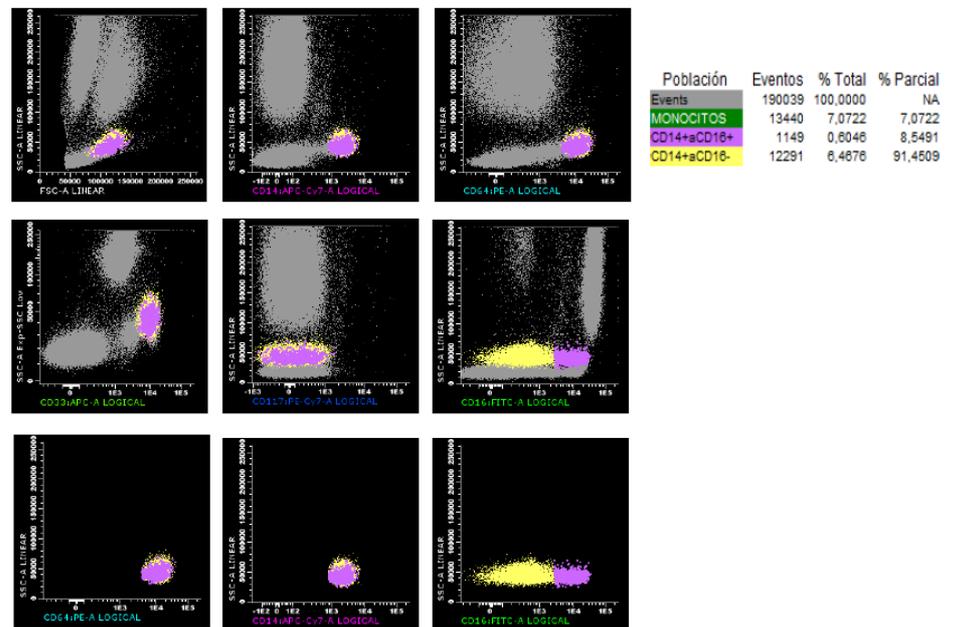


Figura 3. Inmunofenotipo de los monocitos (CD14+a/CD16+ y CD14+a/CD16-) mediante citometría de flujo

Algunos estudios han observado en pacientes con PTI la alteración de los subtipos funcionales de monocitos que afectaría al desarrollo de las células Th1. Concretamente, una expansión de monocitos CD16+ ha sido observada en pacientes con diagnóstico de PTI y baja cifra de plaquetas en tratamiento con agonistas del receptor de la TPO que estaría relacionado con el aumento de Th1 y el descenso de Treg y Th17<sup>1,18</sup>. La depleción de monocitos CD16+ aumenta la proliferación de Treg y Th17 e inhibe la expansión de Th1 mientras que la adición de monocitos CD16+ en cultivos de células T y monocitos CD16 negativos disminuye la proliferación de Treg y Th17 y aumenta la expansión de Th1. La modulación de los monocitos sobre la proliferación de Treg/Th parece estar mediada por la secreción de factores solubles que entran en contacto con los monocitos. Anticuerpos bloqueadores como anti-IL-2 revierten los efectos de los monocitos sobre la proliferación de los Treg/Th. Estos estudios son consistentes con un modelo en el que los monocitos CD16+ de pacientes con PTI potenciarían la secreción de IL-2 por los Th1 favoreciendo la respuesta de los Th1 mientras que inhiben el desarrollo de los Treg y Th17<sup>1,18</sup>.

2. Alteraciones inmunológicas en el tratamiento de la PTI

En la actualidad, existen numerosas opciones terapéuticas para los pacientes con PTI que presentan diferentes mecanismos de acción<sup>19</sup>.

El tratamiento clásico intenta bloquear la destrucción inmunológica de las plaquetas. La administración de corticoides constituye el tratamiento de primera línea. Cuando es necesaria una rápida elevación de las plaquetas por hemorragia o cirugía se recurre a la infusión de inmunoglobulinas intravenosas que inhiben el reconocimiento de las plaquetas unidas al auto-anticuerpo por los macrófagos.

Otros tratamientos utilizados, generalmente como segunda línea, son los inmunosupresores (ciclosporina A, rituximab, micofenolato mofetilo), agentes quimioterápicos (ciclofosfamida, azatioprina) y la esplenectomía que eliminaría el órgano principal de la destrucción plaquetaria.

Todos los agentes empleados con éxito en el tratamiento de la PTI tienen influencia en la mejoría de las células reguladoras, y no únicamente los inmunosupresores.

Más recientemente han sido incorporados al arsenal terapéutico los agonistas del receptor de la TPO (romiplostim y eltrombopag)<sup>1,19</sup>. Estos últimos fármacos estimulan el desarrollo de los megacariocitos y la producción de plaquetas a través del mismo mecanismo que la TPO endógena. Es interesante que pese a su aparente falta de actividad como agentes inmunomoduladores, pacientes tratados con estos fármacos presentan una mejoría de la función de las células reguladoras (Breg y Treg) con aumento de la cifra de plaquetas<sup>13,20</sup>.

De forma similar se ha observado recuperación de la población Treg en pacientes con respuesta al rituximab<sup>21</sup> y un aumento de Treg circulantes con un descenso de Th1 con la administración de altas dosis de dexametasona<sup>22,23</sup>. Se ha detectado también un aumento de TGF-β con mejoría de la actividad de Treg en los pacientes respondedores<sup>20</sup>. Un aumento de Breg fue observado en pacientes no esplenectomizados con respuesta a los agonistas del receptor de la TPO<sup>24</sup> y en 4 pacientes con contajes elevados de plaquetas mejoró la actividad supresora de los monocitos sobre las células B<sup>13</sup>. Una de las posibles explicaciones, todavía por confirmar, es que el aumento de la proporción de linfocitos B, CD19+/CD24+a/CD38+a en pacientes con PTI con altos contajes de plaquetas, podría mejorar la función de regulación de las células B mejorando a su vez la actividad de los Treg<sup>1</sup>. CD40L es expresado en las plaquetas y la función de regulación de las células B requiere de su activación in vitro de CD40, por lo que cabría pensar que las plaquetas podrían estimular directamente la actividad de los Breg in vivo en pacientes con PTI con aumento de la cifra de plaquetas mediante la sobreexpresión de CD40L<sup>24, 25, 26</sup>. El tratamiento con rituximab disminuye los linfocitos B incluyendo los Breg. En pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide tratados con este fármaco se ha observado que una rápida recuperación de las células Breg se asocia con la remisión clínica<sup>27</sup>. En pacientes con PTI con este tratamiento, una rápida y mantenida repoblación

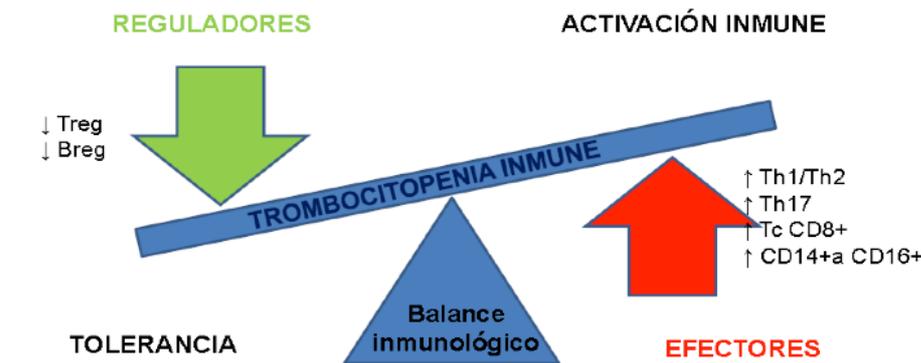


Figura 4. Disregulación inmunológica en la PTI (esquema adaptado de Johnsen J<sup>2</sup>).

de los Breg podría conducir a la recuperación de la enfermedad<sup>1, 13</sup>.

Se ha observado una expansión de monocitos CD16+ en pacientes no respondedores a agentes trombopoyéticos, especulándose una potenciación por esta vía de la respuesta inmune de linfocitos Th1 contra las plaquetas.

A pesar de la eficacia de los agentes trombopoyéticos, algunos pacientes no obtienen respuesta y se conoce poco sobre los mecanismos inmunológicos que suceden y si su caracterización podría ayudar a identificar al grupo de no respondedores. Recientemente, algunos autores han observado que monocitos CD16+ se expanden en pacientes no respondedores a agentes trombopoyéticos mientras que su número se estabiliza en los que obtienen respuesta<sup>18</sup>. Dado que los monocitos CD16+ inhiben el desarrollo de los Treg y facilitan la respuesta de los Th1, posiblemente la expansión de monocitos CD16+ en enfermos sin respuesta al tratamiento conduciría a una regulación alterada con potenciación de la

respuesta de los Th1 contra las plaquetas y los megacariocitos<sup>1</sup>. Es necesario disponer de más estudios para determinar la relación entre las alteraciones cuantitativas de la población de monocitos CD16+ y la respuesta a fármacos trombopoyéticos.

El análisis de estas poblaciones linfocitarias podría permitir la selección de biomarcadores para la valoración y monitorización del tratamiento con los fármacos disponibles y en especial con agonistas del receptor de la trombopoyetina.

### Conclusiones

La fisiopatología de la PTI es complicada y heterogénea e implica la interacción de un gran número de factores. El evento central es la presencia de auto-anticuerpos frente a antígenos de la membrana de las plaquetas. Un gran número de estudios avalan la implicación de alteraciones inmunológicas en los mecanismos patogénicos de las EA y en concreto de la PTI.

Una disregulación generalizada del SI parece estar presente en la PTI aunque no está establecido si la disregulación es el detonante de la autoinmunidad o es un proceso secundario a la enfermedad. Un cambio del equilibrio de los linfocitos T cooperadores, Th1 y Th2 y posiblemente de Th17 junto con alteraciones del compartimento de regulación que incluiría a los linfocitos T y B reguladores (Treg y Breg) y la expansión de monocitos CD16+ parecen ser los principales responsables de estos procesos (figura 4).

Tabla 1. Subtipos funcionales de linfocitos T moduladores CD4+.

Subtipo celular	Producción de citoquinas	Función
Th1	INF-γ, IL-2, IL-10, IL-12, FNT-β	Autoinmunidad y actividad pro-inflamatoria
Th2	IL-4, IL-5, IL6, IL-9, IL10, IL-13, IL-25	Respuesta de hipersensibilidad inmediata (alergia)
Th17	IL-17A, IL-17E, IL-21, IL-22	Autoinmunidad
Treg	IL-10, TGF-β, IL-35	Tolerancia, <autoinmunidad, inflamación y alergia

Th: linfocito T cooperador; IL: interleuquina. INF-γ: interferón gamma; FNT-β: factor de necrosis tumoral beta. TGF-β: factor de transformación del crecimiento beta. Treg: linfocitos T reguladores.

Con la información actualmente disponible, parece que las poblaciones de células reguladoras Breg y Treg tienen una importante implicación en el desarrollo de la enfermedad y en la respuesta a los tratamientos actuales. Se ha observado la normalización del componente regulador en pacientes respondedores al tratamiento. El análisis de estas células podría aclarar mecanismos que expliquen la respuesta a la terapia en los pacientes con PTI.

Los resultados de estas investigaciones permitirían en un futuro la utilización de biomarcadores para el manejo clínico de estos pacientes. El coste económico de estos tratamientos, en concreto el que se deriva de la administración de agentes trombotocíticos, es elevado y la disponibilidad de estos indicadores posibilitaría una administración más adecuada de estos fármacos en este grupo de pacientes.

Son necesarios más estudios que permitan establecer el verdadero papel de estas poblaciones reguladoras en la etiopatogenia de la PTI y su posible aplicación como indicadores en el control del tratamiento y seguimiento de esta enfermedad.

### Bibliografía

1. Yazdanbakhsh K, Zhong H and Bao W. Immune Dysregulation in Immune Thrombocytopenia (ITP). *Semin Hematol.* 2013; 50(0 1): S63-S67.
2. Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *American Society of Hematology. ASH Education book.* December 8, 2012; 306-312.
3. Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood* 2014; 124: 2337-2344.
4. Ballas ZK. T helper subsets: Differentiation and role in disease. *UpToDate.* 2014. 1-17.
5. Ji X, Zhang L, Peng J and Hou M. T cell immune abnormalities in immune thrombocytopenia. *Journal of Hematology.* 2014; 7: 72.
6. Zhang F, Qu Y, Zhang B et al. Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2006; 76: 427-431.
7. Li S, Wang L, Zhao C et al. CD8+ T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2007; 139: 605-611.
8. Wang T, Zhao H, Ren H et al. Type 1 and type2 T-cell profiles in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2005; 90 (7): 914-923.
9. Sakakura M, Wada H, Tawara I et al. Reduced CD4+CD25\* T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res.* 2007; 120 (2); 187-193.
10. Zhang J, Ma D, Zhu X et al. Elevated profile of Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2009; 94 (9): 1326-1329.
11. Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)/CD25(+)/FOXP3+ regulatory T cells in the human autoimmune diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10: 849-859.
12. Yu J, Heck S, Patel V et al. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008; 112: 1325-1328.
13. Li X, Zhong H, Bao W et al. Defective regulatory B-cell compartment in patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 120: 3318-3325.
14. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009; 113 (26): 6511-6521.
15. Audia S, Samson M, Guy J et al. Immunologic effects of rituximab on the human spleen in immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 118: 4394-4400.
16. Evans HG, Gullick NJ, Kelly S et al. In vivo activated monocytes from the site of inflammation in humans specifically promote Th17 responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 6232-6237.
17. Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P, Crowe S et al. Nomenclatures of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood* 2010; 116: e74-e80.
18. Zhong H, Bao W, Li X et al. CD16+ monocytes control T-cell subset development in immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 120: 3326-3335.
19. Yehudai D, Toubi E, Shoenfeld Y, Vadasz Z. Autoimmunity and novel therapies in immune-mediated thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2013; 50: S100-S108.
20. Bao W, Bussel JB, Heck S et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood* 2010; 116: 4639-4645.
21. Stasi R, Cooper N, Del Poeta G et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood* 2008; 112: 1147-1150.
22. Cao J, Chen C, Li L et al. Effects of high-dose dexamethasone on regulating interleukin-22 production and correcting Th1 and Th22 polarization in immune thrombocytopenia. *J Clin Immunol.* 2012; 32(3):523-529.
23. Ling Y, Cao X, Yu Z, Ruan C. Circulating dendritic cells subsets and CD4+Foxp3+ regulatory T cells in adult patients with chronic ITP before and after treatment with high-dose dexamethasone. *Eur J Haematol.* 2007; 79: 310-316.
24. Blair PA, Norena LY, Flores-Borja F et al. CD19 (+)/CD24 (hi)CD38 (hi)B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients. *Immunity.* 2010; 32: 129-140.
25. Solanilla A, Pasquet JM, Viallard JF et al. Platelet-associated CD154 in immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005; 105: 215-218.
26. May AE, Kalsch T, Massberg S, et al. Engagement of glycoprotein IIb/IIIa (alphaIIb beta3) on platelets upregulates CD40L-dependent and triggers CD40L-dependent matrix degradation by endothelial cells. *Circulation.* 2002; 106:2111-1117.
27. Sanz I, Lee FE. B cells therapeutic targets in SLE. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; 6:326-337.

Amparo Sempere Talens e Isidro Jarque Ramos son hematólogos del Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

## Eventos en el primer semestre de 2015

Fecha	Lugar	Actividad
26 febrero	Barcelona	Reunión del Grupo Español de Citología Hematológica (GECH)
26-27 febrero	Valencia	Taller de Inmunoematología (3ª edición)
27-28 febrero	Sitges	Curso de Enfermedades Infecciosas Mensa
27 febrero	Barcelona	VI Curso de Hematología Pediátrica Alteraciones Hematológicas en el niño: Manejo en Atención Primaria y hospitalaria
6 marzo	Madrid	Reunión de proyectos del Grupo Español de SMD
6-7 marzo	Málaga	II Curso de Trasplantes Hematopoyéticos para residentes y adjuntos jóvenes
11-13 marzo	Valencia	Curso clínico de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna y Trastornos Relacionados
12 marzo	Alicante	II Jornadas de Trombosis
13 marzo	Barcelona	Congreso Europeo sobre Neoplasias Hematológicas
13-14 marzo	Sevilla	I Foro Traslacional de Inmunoterapia del Cáncer
17-18 abril	Málaga	VIII Curso GOTEL de formación en Linfomas
8-9 mayo	Segovia	Reunión anual GELTAMO
8-9 mayo	Lisboa	EHA –SWG Scientific Meeting
20 mayo	Dènia	Reunión grupo GELP
22 mayo	Madrid	Reunión Anual del GESMD
28 mayo	--	Reunión del Grupo de Eritropatología
29-30 mayo	Málaga	Reunión anual del grupo PETHEMA
11-13 junio	Sevilla	26º Congreso SETS

## Revisiones MIR

### Hemostasia

# Trombofilia y tratamiento antitrombótico en reproducción



### Introducción

Desde que en el año 1978<sup>1</sup> nació la primera "bebé probeta" mediante técnicas de fecundación in vitro (FIV), las técnicas de reproducción asistida (TRA) han ido progresando para ayudar a las parejas con problemas de fertilidad. Se estima que en el mundo hay ya más de 5 millones de nacidos<sup>2</sup> mediante técnicas de FIV y sus variantes. Dentro de las TRA se agrupan técnicas como la inducción a la ovulación mediante estimulación ovárica exógena, la inseminación artificial intrauterina o la FIV (quizás la práctica más común).

La FIV consiste en ciclos de unas 2-3 semanas de duración en los que la mujer se somete a una estimulación ovárica farmacológica, aspiración folicular de los ovocitos maduros, fecundación en laboratorio ("in vitro") del ovocito con el espermatozoide (o bien inyección espermática intracitoplasmática en el ovocito, variante ICSI), crecimiento del embrión en medio de cultivo y posteriormente transferencia a la cavidad uterina o bien criopreservación del mismo para un uso posterior (figura 1). Sin embargo, a pesar del desarrollo de estas técnicas, las tasas de gestación mediante FIV son bajas (30-40%), produciéndose fallo en la implantación de los embriones transferidos hasta en un 70% de los casos.

### Eventos tromboembólicos durante las terapias de reproducción asistida (TRA)

Las mujeres sometidas a FIV reciben tratamientos hormonales (principalmente gonadotropinas exógenas) de forma que se estimulan los folículos ováricos para obtener el mayor número posible de ovocitos maduros. Hay pocos estudios que evalúen la prevalencia de trombosis en pacientes sometidas a estimulación ovárica para FIV.

En general, el número de eventos tromboembólicos en mujeres sometidas a estimulación ovárica y en gestaciones por FIV (sobre todo en el primer trimestre) es mayor que en mujeres con gestaciones naturales. La incidencia de estos eventos es baja según la literatura, entre un 0.1-0.3% por ciclo de FIV<sup>3,4</sup>. Sin embargo, aumenta de manera importante en los casos en que se desarrolle un síndrome de hiperestimulación ovárica (incidencia de trombosis de hasta un 4.1%)<sup>5</sup>.

A modo de ejemplo, en el único estudio prospectivo publicado<sup>6</sup> que incluyó a 305 mujeres sometidas a FIV, se observó una prevalencia de episodios trombóticos del 0,5% (1,6 episodios por cada 100.000 ciclos/mujer). En el trabajo de Henriksson et al, estudio de casos controles de paciente sometidas a FIV frente a mujeres con gestación natural, la proporción de mujeres que

desarrolla tromboembolismo pulmonar en el primer trimestre fue de 3/10.000 en el primer grupo frente a 0.4/10.000 en mujeres con gestación natural.

A diferencia de los casos de gestaciones naturales donde la trombosis se producen principalmente en territorio venoso de miembros inferiores, las trombosis asociadas a TRA, aunque también predominan en territorio venoso, se sitúan sobre todo en miembros superiores, cuello y cabeza<sup>7</sup>. Así mismo, un número no despreciable de casos se producen en localización arterial.

### Síndrome de hiperestimulación ovárica

Una complicación grave de la inducción farmacológica de la ovulación es el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)<sup>8</sup>, que aparece en un 2-6% de los ciclos. En él se produce un aumento del tamaño de los folículos ováricos con liberación de sustancias que dan lugar a una depleción de volumen intravascular, hemoconcentración y una clínica característica de ascitis, dolor abdominal, hipotensión, distrés respiratorio y fallo renal agudo. En las formas más graves puede haber trombosis arteriales o venosas asociadas. De hecho, el desarrollo de un SHO se asocia con un riesgo de hasta 100 veces más de padecer una trombosis que las gestantes sin FIV y sin SHO<sup>7</sup>.

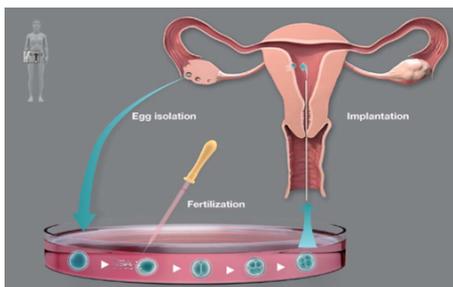
### Profilaxis tromboembólica

Las últimas guías del American College of Chest Physicians (2012)<sup>5</sup> recomiendan no utilizar profilaxis antitrombótica de forma sistemática en mujeres sometidas a TRA (grado de evidencia 1B). Sin embargo, sí que sugieren la tromboprofilaxis (HBPM a dosis profilácticas) en aquellas mujeres sometidas a TRA que desarrollen un SHO grave al menos hasta pasados tres meses de la resolución del cuadro.

Se han publicado distintas estrategias de tratamiento para la práctica clínica respecto a la utilización de HBPM en situaciones de riesgo trombótico en mujeres sometidas a TRA. Entre ellas, destacamos las publicadas por Nelson y Greer<sup>9</sup> y las del comité ARTHE (Assisted Reproductive Technology & Heparins) auspiciadas por la SETH y la Sociedad Española de Fertilidad (Tabla 1). En general, se recomienda tromboprofilaxis con HBPM en aquellas pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) sin factor de riesgo transitorio resuelto. En aquellos casos con estudios de trombofilia positivos o factores de riesgo asociados a aumento de riesgo trombótico obstétrico (obesidad, edad avanzada, tabaquismo, enfermedad autoinmune, etc) se recomienda valorar individualmente la indicación de HBPM.

■ Hay múltiples factores que se relacionan con problemas de implantación embrionaria, que sucede en hasta un tercio de las mujeres sometidas a FIV. Entre ellos, la edad materna avanzada, la presencia de una pobre reserva ovárica, mala calidad del embrión, baja receptividad endometrial, etc.

Entre las posibles causas del fallo de implantación embrionaria se postula una alteración de la circulación útero-placentaria debido a un estado de hipercoagulabilidad, aunque a día de hoy no hay evidencia clara de asociación entre trombofilia e infertilidad.



**Figura 1.** El proceso de la fecundación mediante FIV. Foto tomada de Mattias Karlén.

### Implicación de la trombofilia en los fallos de implantación

Hasta dos tercios de las mujeres sometidas a FIV presentan fallos de implantación embrionaria (FIE). Se han descrito múltiples factores implicados, como la edad materna avanzada, pobre reserva ovárica, mala calidad del embrión, baja receptividad endometrial, etc.

Entre las posibles causas del FIE, se postula una alteración de la circulación útero-placentaria debido a un estado de hipercoagulabilidad, aunque a día de hoy no hay evidencia clara de asociación entre trombofilia e infertilidad. Hay estudios<sup>10</sup> en los que se ha analizado la incidencia de defectos trombofílicos y su relación con el FIE reiterado. De este modo, se ha testado la presencia de mutaciones en el gen del factor V Leiden, el de la protrombina (G20210A), déficits de proteína C, S y antitrombina III, anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina en mujeres con fallos reiterados de gestación mediante FIV. En algunos de estudios se incluyen las mutaciones en la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) que actualmente no se relacionan con mayor riesgo trombótico.

Los datos obtenidos son discordantes en parte por la diferencia de diseño en los estudios y la heterogeneidad en la definición de FIE y en las variables analizadas (diferentes criterios de inclusión y exclusión), lo que hace difícil su comparación. Algunos autores encuentran asociación entre la presencia de trombofilia y FIE reiterados, sobre todo cuando se trata de defectos trombofílicos combinados<sup>11,12</sup>. En el trabajo de Qublan et al la incidencia de alteraciones trombofílicas en mujeres con FIE es de hasta en un 69%, si bien la mayoría (un 22% de los casos) se trata de deficiencias en la MTHFR. Sólo los defectos combinados alcanzan significación estadística. En el estudio de Martinelli et al<sup>13</sup>, sin embargo, no se encuentra esa relación entre 162 pacientes con FIE respecto al grupo de 234 mujeres con gestación espontánea.

### Papel de antiagregantes y de la HBPM en los fallos de implantación sin causa asociada

A pesar de la falta de evidencia de asociación entre trombofilia e infertilidad, el uso de terapia antitrombótica es cada vez más frecuente en las pacientes con FIE reiterados<sup>14</sup>.

Hay poca información sobre la utilidad de la HBPM como posible facilitador de la implantación embrionaria, aunque algunos estudios publicados recientemente<sup>15</sup> sugieren que el uso de heparina peri-implantación podría aumentar la tasa de gestaciones clínicas en terapias de reproducción asistida. La mayoría de estudios se han realizado en mujeres con trombofilia que iban a ser sometidas a TRA, como el de Sharif y Ghunaim<sup>16</sup>, en el que se protocolizó el uso de HBPM en 273 mujeres, observándose una tasa de gestaciones de un 55%. Son menos los estudios realizados en mujeres sin trombofilia, principalmente el de Noci et al, que compara 86 mujeres tratadas con HBPM frente a controles se observó una posible mejora de la implantación en aquellas tratadas con HBPM sin llegar a obtener significación estadística. En esta línea estarían los estudios realizados in vitro por Simone et al., con placenta humana y no humana, en los que hay evidencia biológica de los efectos de la heparina sobre el implante del embrión y el desarrollo del trofoblasto y la placenta.

Respecto al **ácido acetilsalicílico (AAS)**<sup>17</sup>, su uso está muy extendido en mujeres con infertilidad, pero a pesar de que se dispone de un mayor número de estudios, no se ha demostrado una mejora en la tasa de gestación clínica.

### Conclusiones

- El número de complicaciones trombóticas en mujeres sometidas a FIV es mayor que con gestación natural, especialmente si desarrollan síndrome de hiperestimulación ovárica.
- La importancia del estudio de trombofilia en mujeres sometidas a FIV radica en su posible papel en el FIE y en evitar complicaciones trombóticas mediante tromboprofilaxis.
- Está siendo estudiada la utilidad de la HBPM en los casos de FIE reiterada por un posible efecto favorecedor de la implantación. Sería conveniente que se realizaran estudios clínicos en los que se valorara el efecto no antitrombótico de la heparina en pacientes con o sin trombofilia y con antecedentes de FIV.
- A pesar del uso amplio del AAS en la práctica clínica, su efecto beneficioso en los casos de FIE no ha sido demostrado.

### Bibliografía

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978;2(8085):366.
2. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(3):236-243.
3. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ*. 2013;346:e8632.
4. Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Human Reproduction*. 2014;29(3):611-617.
5. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S-736S.
6. Grandone E, Colaizzo D, Vergura P, et al. Age and homocysteine plasma levels are risk factors for thrombotic complications after ovarian stimulation. *Hum. Reprod.* 2004;19(8):1796-1799.
7. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil. Steril.* 2012;97(1):95-100.
8. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum. Reprod. Update*. 2002;8(6):559-577.
9. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum. Reprod. Update*. 2008;14(6):623-645.
10. Di Nisio M, Rutjes AWS, Ferrante N, et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2011;118(10):2670-2678.
11. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reprod. Biomed. Online*. 2006;12(3):322-327.
12. Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, et al. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum. Reprod.* 2006;21(10):2694-2698.
13. Martinelli I, Taioli E, Ragni G, et al. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia. *Haematologica*. 2003;88(7):789-793.
14. Clark DA. Aspirin and heparin to improve live birth rate in IVF for unexplained implantation failure? *Reprod. Biomed. Online*. 2013;26(6):538-541.
15. Akhtar MA, Sur S, Raine-Fenning N, et al. Heparin for assisted reproduction: summary of a Cochrane review. *Fertil. Steril.* 2015;103(1):33-34.
16. Sharif KW, Ghunaim S. Management of 273 cases of recurrent implantation failure: results of a combined evidence-based protocol. *Reprod. Biomed. Online*. 2010;21(3):373-380.
17. Akhtar MA, Eljabu H, Hopkisson J, et al. Aspirin and heparin as adjuvants during IVF do not improve live birth rates in unexplained implantation failure. *Reprod. Biomed. Online*. 2013;26(6):586-594.

**Aitana Balaguer Roselló** es MIR de hematología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

**Tabla 1.** Tratamiento antitrombótico en TRA. Recomendaciones comité ARTHE.

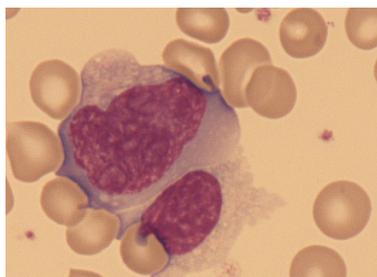
Circunstancia	Recomendaciones
Antecedente de ETEV asociado a factor de riesgo transitorio sin FR	Vigilancia o HBPM dosis profilácticas desde inicio estimulación ovárica. Valorar continuar en el embarazo
Antecedente ETEV con trombofilia o FR adicionales	HBPM a dosis profilácticas desde inicio estimulación ovárica y durante el embarazo *En déficit AT u homocigotos para FVL o protrombina dosis intermedias
≥1 episodios ETEV sin trombofilia y sin anticoagulación a largo plazo	HBPM a dosis profilácticas desde inicio estimulación ovárica y durante el embarazo
Pacientes tratadas con anticoagulantes a largo plazo (ej. ≥1 ETEV y trombofilia)	Cambiar a dosis terapéuticas de HBPM desde antes de la estimulación ovárica y continuar en el embarazo
FR para ETEV	Valorar riesgo. Si elevado administrar HBPM a dosis profilácticas
Trombofilia congénita o adquirida sin ETEV previa	Vigilancia o HBPM a dosis bajas *En homocigotos para FVL o mutación protrombina valorar dosis intermedias
Desarrollo de SHO	HBPM a dosis profilácticas hasta 3 meses después de la FIV con embarazo y, en caso de no gestación, mantener entre 4-12 semanas según la presencia de factores de riesgo adicionales

ER (factor riesgo) intermedio: enfermedad autoinmune (ej: lupus), trastornos inflamatorios, drepanocitosis, problemas cardiopulmonares.  
ER bajo (≥2): edad >35, IMC>30, tabaquismo activo, SHO previo

## Casos clínicos MIR

## Fiebre y coluria en un adolescente

Gloria Iacoboni García-Calvo



Varón de 16 años que consultó en urgencias por **coluria de horas de evolución**. Refería que llevaba unos días con **fiebre alta, odinofagia y astenia**, y se había quedado apirético 24h antes del inicio de la coluria.

La exploración física reveló la presencia de adenopatías cervicales bilaterales de 1 cm aproximadamente, blandas, móviles, dolorosas a la palpación. El resto de la exploración fue anodina.

Se realizó un estudio analítico de sangre y un sedimento de orina, en los que destacaba:

- Bilirrubina total: 2,63 mg/dL (indirecta 2,04).
- LDH: 1.747 U/L.
- Aumento de GOT (72 U/L) con GPT normal.
- Iones y perfil renal normales.
- PCR 20 mg/dL.
- Leucocitosis ( $11,37 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) con linfocitosis y monocitosis (Neutrófilos  $3,73 \times 10^3/\mu\text{L}$ , linfocitos  $5,67 \times 10^3/\mu\text{L}$ , monocitos  $1,48 \times 10^3/\mu\text{L}$ ).
- Hemostasia normal
- Orina con 1,0 mg/dL de bilirrubina.

Ante la presencia de signos indirectos de hemólisis, aunque no presentaba anemia, se solicitó un Coombs Directo (CD) con Escrutinio de Anticuerpos Irregulares (EAI) y un frotis de sangre periférica. El **CD fue positivo**, y el **EAI negativo**.

En el frotis de sangre periférica (**figuras**) se observaron numerosos linfocitos activados (grandes, con abundante citoplasma hialino, que se amoldaban a los hematíes circundantes), otros linfocitos grandes granulares, y algunos monocitos vacuolados. No se identificaron esquistocitos ni células de aspecto blástico.

Ante la sospecha de mononucleosis infecciosa se solicitó una serología urgente de virus de Epstein-Barr, con el siguiente resultado:

- EPSTEIN-BARR IgG-VCA (ELISA) negativo
- EPSTEIN-BARR IgM-VCA (ELISA) **positivo**

Se confirmó el diagnóstico de primoinfección por VEB (mononucleosis infecciosa), con anemia hemolítica autoinmune (AHA) asociada, pendiente de estudio inmunohematológico confirmatorio. Se pautó corticoides 1mg/kg ante la posibilidad de AHA por anticuerpos calientes y se inició seguimiento ambulatorio del paciente.

El estudio inmunohematológico reveló:

- CD positivo, Eluido positivo, IgG+ C3d+++
- EAI a 4°C positivo, panaglutinina por anticuerpos fríos, con identificación de Ac anti-i (con muestra extraída a 37°C).

El paciente tuvo una evolución favorable con tratamiento sintomático. Ante el resultado inmunohematológico se retiraron los corticoides y se inició vigilancia evolutiva del cuadro.

## Para recordar...

La mononucleosis infecciosa (*enfermedad del beso, fiebre glandular, enfermedad de Pfeiffer*) es una enfermedad linfoproliferativa autolimitada típica de la adolescencia. La mayoría de los casos están producidos por el virus de Epstein-Barr, un miembro de la familia de los herpes virus. Otros posibles agentes causales son CMV, VIH, VHS-II, toxoplasma, adenovirus, VHB y VHA.

Las posibles complicaciones de la mononucleosis infecciosa son<sup>1</sup>:

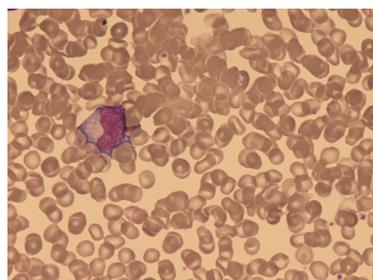
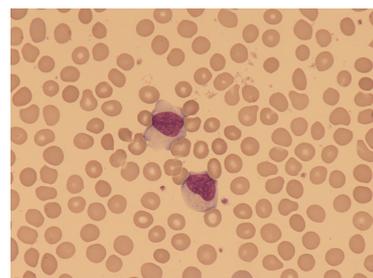
- Anemia hemolítica autoinmune (0,5-3%) por crioaglutininas IgM con especificidad anti-i.
- Trombopenia y/o granulocitopenia
- Neurológicas (<1%): parálisis de los pares craneales, encefalitis, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré, mononeuritis múltiple
- Rotura esplénica: aunque excepcional, hay que prevenirla evitando palpar el bazo vigorosamente en la exploración clínica y recomendar al paciente reposo relativo durante 2-3 semanas
- Cardíacas: pericarditis, miocarditis
- Respiratorias: neumonía, neumonitis intersticial, pleuritis
- Infecciones intercurrentes: *S. pyogenes* (30%)

El tratamiento es fundamentalmente sintomático y de las complicaciones que puedan acontecer.

Recordar que el estudio de los anticuerpos fríos se centra en el sistema de grupo sanguíneo Ii. El recién nacido presenta el antígeno i, pero que en el adulto se desarrolla el antígeno I, desapareciendo el i. La especificidad anti-I ocurre típicamente en los casos secundarios a una neumonía por *Mycoplasma* y la anti-i se observa en los cuadros posteriores a la mononucleosis infecciosa (como en el caso que nos ocupa). Si hay una anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos con especificidad anti-i y la transfusión es necesaria, las unidades deben calentarse a 37° C antes de su administración.

## Bibliografía

1. Manual práctico de hematología clínica, 3ª edición (2008). Miguel A. Sanz, Enric Carreras. Editorial Antares.



■ **Imágenes de microscopía características, con la presencia del linfocitos activados**

## Casos clínicos MIR

# El dilema de la anticoagulación oral en paciente de muy alto riesgo hemorrágico

S. Romero, G. Iacoboni, A. Balaguer, J. Del Hoyo, M. Reolid, F. Ferrando, AR. Cid, Y. Mira, S. Haya, S. Bonanad



«Le Professeur Dieulafoy» por Hector Moloch, en la revista Chanteclair (marzo de 1908). Paul George Dieulafoy (1839-1911) llegó a ser presidente de la Academia Nacional de Medicina en Francia, y es conocido por sus trabajos en patología digestiva, en particular, sobre la semiología de la apendicitis y sobre diversas entidades que reciben un epónimo con su nombre, como la lesión de Dieulafoy, el drama abdominal de Dieulafoy, la tríada de Dieulafoy o el aspirador de Dieulafoy.

**En conclusión, los pacientes anticoagulados se encuentran en un equilibrio dentro de la frágil balanza de riesgo hemorrágico y trombótico. Este equilibrio se puede perder en diversas situaciones, siendo difícil e individualizado el manejo de estos casos, que buscan restablecer el equilibrio**

## Introducción.

La indicación de tratamiento anticoagulante en pacientes portadores de válvulas protésicas es primordial debido al elevado riesgo de trombosis sobre las mismas. En estos pacientes, la presencia de factores de riesgo hemorrágico y la necesidad de una hemostasia correcta para su control complica notablemente el manejo anticoagulante debido a la imposibilidad de atender a ambas necesidades.

Presentamos el caso de una paciente anticoagulada con acenocumarol por prótesis valvular aórtica (PVAo) y fibrilación auricular (FA), ingresada por un cuadro de hemorragia digestiva alta (HDA) debido a una lesión de Dieulafoy duodenal.

## Caso clínico.

Se trata de una mujer de 66 años. Como antecedentes relevantes destaca una hipertensión arterial en tratamiento farmacológico, una PVAo mecánica insertada por una doble lesión aórtica con estenosis severa en 2007 y FA no valvular permanente diagnosticada en 2008. Por ello, anticoagulada con acenocumarol desde 2007 a dosis plenas (INR objetivo 2,5-3,5). Además, destaca una historia personal de HDA recidivante desde 2012 diagnosticada de lesión de Dieulafoy en septiembre de 2012.

En julio de 2014, la paciente acudió a urgencias en por melenas, sin otra sintomatología digestiva, permaneciendo estable hemodinámicamente durante su estancia en urgencias. Al ingreso destacaba analíticamente una hemoglobina (Hb) de 9,5 g/dL (previa del mes anterior de 10,3 g/dL), un empeoramiento de la función renal y un exceso de anticoagulación (INR de 4,65). Su peso en ese momento era de alrededor de 80Kg. El índice CHAD2-VASc era de 3. Inicialmente se administró una ampolla de vitamina K iv y 80 mg de omeprazol iv. Dada la estabilidad clínica y el exceso de anticoagulación no se realizó endoscopia digestiva urgente. La paciente ingresó en el Servicio de Medicina Digestiva.

El primer día del ingreso se objetivó un descenso de la Hb hasta 7,5 g/dL por lo que se realizó una gastroscopia donde se observaba un sangrado activo en la segunda porción del duodeno correspondiente a una lesión de Dieulafoy, la cual se trató con adrenalina y clip hemostático. El INR se revirtió parcialmente (1,87) y dada la ausencia de sangrado se inició enoxaparina 40 mg diarios. Tras la estabilidad clínica se aumentó el tercer día de ingreso la enoxaparina a 40 mg cada 12 horas. El cuarto día de ingreso, a dicha dosis de anticoagulación presentó un nuevo episodio de melenas con anemia (Hb 7,0 g/dL), objetivándose en la gastroscopia un resangrado del

mismo punto, que requirió de varias técnicas hemostáticas para su control. Se reintrodujo enoxaparina a dosis profilácticas de 20 mg diarios. Fue dada de alta dado la ausencia de clínica hemorrágica o trombótica, aumentándose al alta la enoxaparina a 40 mg diarios. Tres días después del alta, permanecía asintomática sin nuevos episodios de HDA, por lo que se aumentó la enoxaparina a 40 mg/12 horas. A las dos semanas, permanecía asintomática, por lo que se aumentó la enoxaparina a 60 mg/12 horas. Posteriormente, tras 36 días desde el alta se introdujo acenocumarol. En la actualidad, la paciente se encuentra en tratamiento con acenocumarol sin nuevos episodios hemorrágicos o trombóticos.

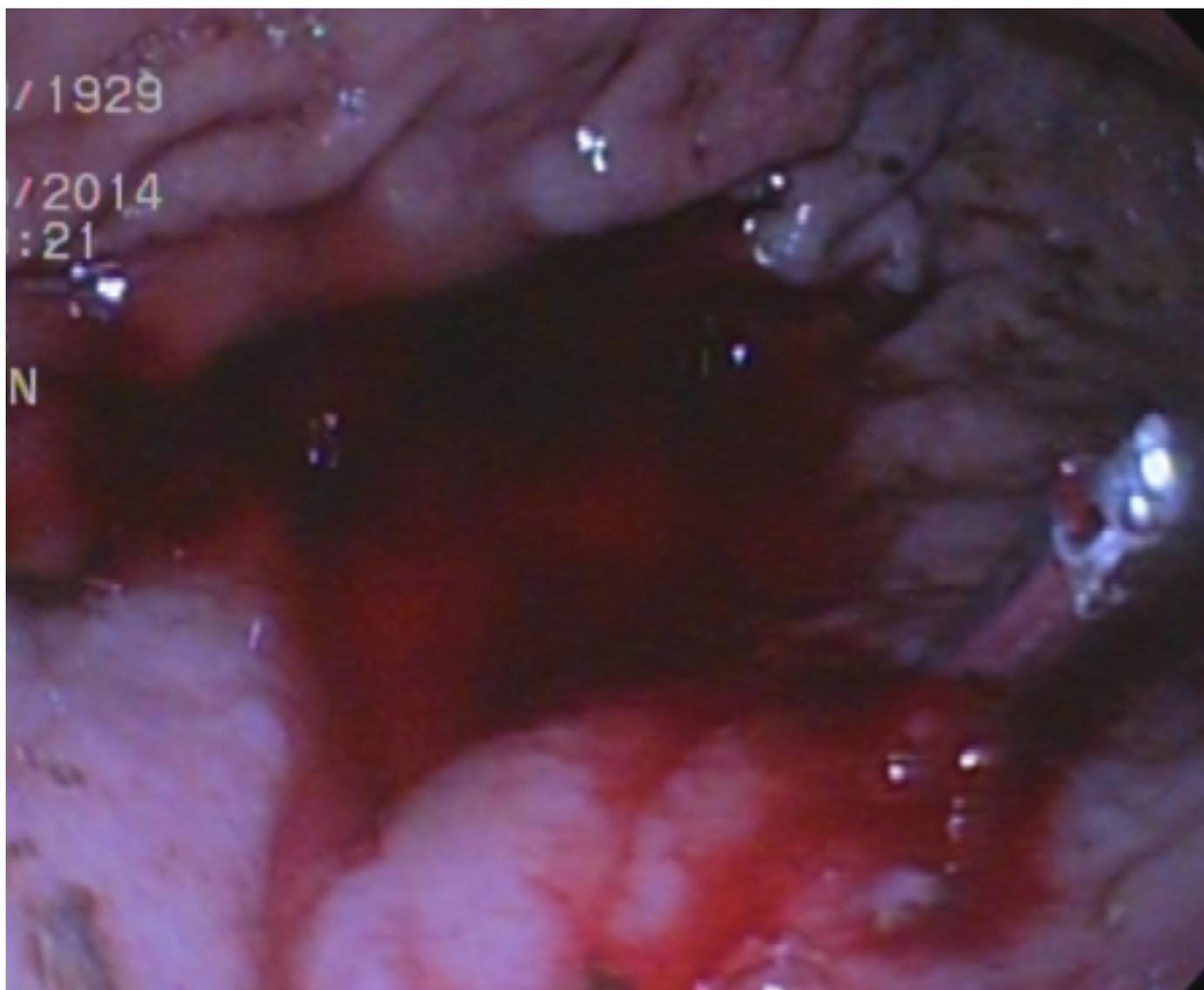
## Discusión.

La lesión de Dieulafoy es una causa rara de HDA en el adulto que consiste en una dilatación aberrante de los vasos arteriolas submucosas del tracto digestivo, los cuales presentan un diámetro aumentado de forma patológica (entre 1 y 3 mm, unas 10 veces el diámetro normal). La coexistencia de un daño local sobre dicha mucosa puede inducir episodios de sangrado arterial abundante. No se conoce su etiología, pero se ha asociado a diversas enfermedades cardiovasculares insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, abuso de alcohol o uso de AINEs. Puede localizarse a cualquier nivel del aparato gastrointestinal, pero con más frecuencia se localiza en el tracto gastrointestinal superior, concretamente a nivel de la curvatura menor gástrica del estómago proximal<sup>1-4</sup>.

La endoscopia es diagnóstico-terapéutica. Pese a la existencia de unos criterios diagnósticos endoscópicos, su identificación es difícil debido al pequeño tamaño y al sangrado arterial abundante (figura 1).



**Figura 1.** Imagen endoscópica de una lesión de Dieulafoy en curvatura mayor gástrica. Se observan restos hemáticos en cuerpo gástrico tras un sangrado babeante a través de un defecto de la mucosa gástrica, sin lesión subyacente.



**Figura 2.** Hemostasia endoscópica de una lesión vascular de Dieulafoy: Se observa un clip hemostático colocado sobre el defecto de mucosa. Se implantó tras la inyección de adrenalina submucosa diluida al 1:10.000 en el punto sangrante, con cese de la hemorragia y sin complicaciones.

En cuanto al manejo, existen tres bloques terapéuticos: 1) el tratamiento endoscópico, 2) la embolización arterial del foco sangrante y 3) la resección quirúrgica en cuña. Actualmente, el tratamiento endoscópico se ha convertido en el de elección, quedando las otras dos opciones relegadas cuando falla la primera alternativa o en casos recidivantes. Varias son las técnicas de hemostasia endoscópica: inyección de adrenalina y esclerosantes vasculares, los hemoclips (**figura 2**), ligadura con bandas, coagulación con argón plasma, sondas de calor... En los diferentes estudios no existen diferencias relevantes entre una técnica u otra, sin embargo, parece que la combinación de dos es superior a la monoterapia<sup>5-9</sup>.

Este caso pone de manifiesto una situación no poco frecuente en los pacientes anticoagulados, que es la existencia de una entidad que confiere un alto riesgo de sangrado concomitante. En estas situaciones es necesario realizar, si es posible, un buen control del proceso que confiere mayor riesgo de sangrado, es decir, tratar la lesión de Dieulafoy de nuestra paciente.

En cuanto a la anticoagulación, hay que realizar un estrecho seguimiento de estos pacientes para ir ajustando la pauta según el

riesgo de hemorragia, a ser posible con heparinas de bajo peso molecular para un manejo más ágil. Existe poca evidencia respecto a la reintroducción del tratamiento anticoagulante. Qureshi et al<sup>10</sup>, recomiendan reintroducir la anticoagulación tras la primera semana del sangrado en casos de HDA y FA puesto que mejora la supervivencia y disminuye la mortalidad respecto a la introducción tras un mes, aunque existe un mayor riesgo de resangrado. Sin embargo, se debe individualizar cada caso y valorar en cada paciente si hay que priorizar la prevención antitrombótica, el manejo hemorrágico o ambas situaciones de forma similar.

#### Bibliografía

1. Lara LF, Sreenarasimhaia J, Tang SJ, et al. Dieulafoy lesions of the GI tract: localization and therapeutic outcomes. *Dig Dis Sci* 2010;55(12):3436-41.
2. Katsinelos P, Parautoglou G, Mimidis K, et al. Endoscopic treatment and follow up of gastrointestinal Dieulafoy's lesion. *World J Gastroenterol* 2005;11(38):6022-26.
3. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152(2):101-13.
4. Lee YT, Walmsley RS, Leong RW, et al. Dieulafoy's lesion. *Gastrointest Endosc* 2003;58(2):236-43.

5. Chung IK, Kim EJ, Lee MS, et al. Bleeding Dieulafoy's lesions and the choice of endoscopic method: comparing the hemostatic efficacy of mechanical and injection methods. *Gastrointest Endosc* 2000;52(6):721-4.
6. Park CH, Sohn YH, Lee WS, et al. The usefulness of endoscopic hemoclippping for bleeding Dieulafoy lesions. *Endoscopy* 2003;35(5):388-92.
7. Park CH, Joo YE, Kim HS, et al. A prospective, randomized trial of endoscopic band ligation versus endoscopic hemoclip placement for bleeding gastric Dieulafoy's lesions. *Endoscopy* 2004;36(8):677-81.
8. Iacopini F, Petruzzello L, Marchese M, et al. Hemostasis of Dieulafoy's lesions by argón plasma coagulation (with video). *Gastrointest Endosc* 2007;66(1):20-6.
9. Nadal E, Burra P, Senzolo M. Cyanoacrylate injection to treat recurrent bleeding from Dieulafoy's lesion. *Gastrointest Endosc* 2013;78(6):964-5.
10. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;113:662-8.

**Samuel Romero Domínguez** es MIR de hematología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

# La AVHH

## IX Reunión Anual de la AVHH

# Castellón 2015

La AVHH celebra su novena reunión anual. La ciudad de Castellón es de nuevo la sede de una reunión que se ha venido celebrando de forma alternativa en las distintas provincias de nuestra Comunidad. El contenido de esta reunión se presenta en este tercer número de la revista y se acompaña como es habitual de una presentación reducida de los 17 pósters remitidos al evento, y un resumen de algunas de las ponencias que amablemente ha sido facilitado por los ponentes.

La AVHH dispone de una página web ([www.avhh.org](http://www.avhh.org)), en la que se publica regularmente información referente a las actividades y reuniones científicas avaladas por la AVHH así como noticias de interés para los profesionales de la especialidad.



Nuestra web también es el nexo común para los distintos grupos de trabajo. En breve permitirá el acceso a la base de datos del Grupo de Estudio de Síndromes Linfoproliferativos. Además, siguiendo las propuestas de nuestra última asamblea, se ha creado un incipiente registro de ensayos clínicos en Hematología, activos en los distintos hospitales de la Comunidad Valenciana que, sin duda, será una excelente herramienta para los profesionales de la especialidad.

### AVHH 2006-2015

**182** Socios, **2** Presidencias (Javier Rafecas: 2006-2012, Guillermo Sanz 2013-actual), **3** Revistas de la AVHH (Número 1: Febrero 2013, Número 2: Febrero 2014, Número 3: Febrero 2015), **2** Guías clínicas, **6** grupos de trabajo (*Club Citológico, Sdr. Linfoproliferativos, Mieloma, Hemoterapia, Citometría de Flujo, Hemostasia*),



### Últimas actividades registradas por la AVHH

	<b>Actualización en tratamiento de la LMA</b> Valencia, del 24/11/2014 al 24/11/2014
	<b>Anticoagulantes orales directos (ACOD)</b> Valencia, del 18/11/2014 al 18/11/2014
	<b>Actualización en el abordaje de la LLC</b> Valencia, del 23/10/2014 al 23/10/2014
	<b>Modelos de Gestión Clínica e impacto presupuestario de los tratamientos oncohematológicos de la CV</b> Valencia, del 24/09/2014 al 24/09/2014
	<b>Puertas Abiertas: Paciente anticoagulado</b> Valencia, del 04/07/2014 al 04/07/2014
	<b>Enfermedad Mínima Residual en Pacientes con Mieloma Múltiple</b> Valencia, del 17/06/2014 al 17/06/2014
	<b>XIII Reunión de Residentes de Hematología de la C. Valenciana y Murcia</b> Murcia, del 30/05/2014 al 30/05/2014
	<b>XV Reunión GELP</b> Dénia, del 21/05/2014 al 21/05/2014
	<b>Aproximación al laboratorio de producción de componentes sanguíneos</b> Valencia, del 03/04/2014 al 04/04/2014
	<b>Taller sobre el manejo de la PTIC a través de la Resolución interactiva de casos clínicos</b> Valencia, del 27/03/2014 al 27/03/2014
	<b>1er curso de inmersión en síndromes mielodisplásticos del hospital La Fe</b> Valencia, del 25/03/2014 al 25/03/2014
	<b>1er monográfico en Trombosis y Hemostasia.</b> En Valencia, del 06/03/2014 al 06/03/2014
	<b>I Reunión Valenciana sobre HPN</b> Valencia, del 05/03/2014 al 05/03/2014

# IX Reunión de la Anual AVHH

CASTELLÓN 19 Y 20 DE FEBRERO DE 2015

## Programa Científico

Jueves, 19 de febrero de 2015

17:15 - 17:30 Inauguración

17:30 - 18:00 **NUEVOS PARADIGMAS EN LA COAGULACION: UN MODELO CELULAR**

Dr. Francisco Velasco Gimena - Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

18:00 - 18:30 **¿ALGO NUEVO EN ANTICOAGULACIÓN? (A PROPÓSITO DE LA ASH)**

Dr. Pascual Marco Vera - Hospital General Universitario de Alicante

18:30 - 19:00 **AVANCES EN TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA**

Dr. Isidro Jarque Ramos - Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia

19:00 - 19:30 **TRES CASOS CLINICOS BREVES SOBRE PTI Y HEMOSTASIA**

19:30 - 20:15 **LECCION CONMEMORATIVA JAVIER RAFECAS: LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA EN EL PACIENTE MAYOR**

Dr. Guillermo Martín Aragonés - Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia

21:00 Cena

## Programa Científico

Viernes, 20 de febrero de 2015

09:00 - 09:30 **SEGUIMIENTO MOLECULAR EN LA LMC: IMPLICACIONES EN EL PRONOSTICO Y EN LA TOMA DE DECISIONES CLINICAS**

Dr. Antonio Jiménez Velasco - Hospital Regional Universitario de Málaga

09:30 - 10:00 **RETOS EN MEDICINA TRANSFUSIONAL. PUNTO DE VISTA CENTROS DE TRANSFUSION**

Dr. José Manuel Cárdenas Rodríguez - Centro de Transfusión de Gipuzkoa

10:00 - 10:30 **RETOS EN MEDICINA TRANSFUSIONAL. PUNTO DE VISTA SERVICIOS DE TRANSFUSION**

Dr. Guillermo Cañigral Ferrando - Hospital General Universitario de Castellón

10:30-11:00 Café

11:00 - 11:30 **APORTACION DEL LABORATORIO DE HEMATOLOGIA AL DIAGNOSTICO CLINICO**

Dr. Jesús Villarrubia Espinosa - Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

11:30-12:00 **NUEVOS TRATAMIENTOS EN MIELOMA MULTIPLE: POMALIDOMIDA**

Dr. Javier de la Rubia Comos - Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia

12:00 - 12:30 **ACTUALIZACION DE ENSAYOS PIVOTALES DE BRENTUXIMAB VEDOTINA EN ASH 2014**

Dra. Ana Isabel Teruel Casasús - Hospital Clínico Universitario, Valencia

12:30 - 13:00 **NUEVAS TERAPIAS EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE LA LLC: ANTICUERPOS MONOCLONALES TIPO II**

Dra. Eva Donato Martín - Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia

13:00 - 13:30 **GESTION DE LAS ENFERMEDADES RARAS**

Dr. Antonio José Fernández Jurado - Hospital Juan Ramón Jiménez , Huelva

13:30 - 14:00 **TRABAJOS SELECCIONADOS PRESENTADOS POR RESIDENTES**

14:00 - 16:00 Almuerzo

16:00 - 17:30 **Asamblea General de la AVHH y Elecciones**

## Ponencias Reunión Anual

Ponencias de la IX Reunión Anual de la AVHH

# Retos en Medicina Transfusional. Punto de vista: Centros de Transfusión

Jose Manuel Cárdenas Díaz de Espada



La existencia de la transfusión está basada en la colaboración de las personas que donan su sangre y las buenas prácticas de los Centros de Transfusión

El arranque de la transfusión sanguínea como herramienta terapéutica reconocida tuvo lugar en 1915. Desde entonces han pasado cien años, o mejor, dos tramos de cincuenta. Al final del primer tramo, en 1965, estaba bien establecida la transfusión indirecta, el ACD, el tipaje inmunológico, el fraccionamiento en componentes, el antígeno Australia, la donación voluntaria y los productos del plasma, todo listo para la siguiente etapa que debutó con euforia y una gran expansión, uso intensivo de la transfusión, del plasma fresco, de los eritrocitos, de las plaquetas, de los productos plasmáticos, incluso de los granulocitos. La irrupción del VIH cortó todo esto en seco, supuso una cura de humildad y la recapitulación que tuvo lugar en los noventa: el donante era más importante de lo que se supuso al principio, el control analítico tenía que ser mucho más amplio, las indicaciones de la transfusión más rigurosas, y los métodos, sujetos a rígidos sistemas de calidad obsesionados con el control de procesos. Tiempo de consolidación y de parada. Con el cambio de siglo se ha reanudado el movimiento y producido una maduración. Controlar procesos es un método y no un objetivo. Es evidente que hay que salir del centro de transfusión y enfocar todo hacia la resolución de los problemas del banco de sangre del hospital, de los servicios clínicos, y en definitiva de los pacientes, los verdaderos objetivos. En estas circunstancias nos encontramos con el tema de esta sesión ¿Cuáles son los retos de la medicina transfusional actual? ¿Qué nos encontraremos en el siguiente tramo de cincuenta años?

En primer lugar las necesidades de los pacientes. El uso de eritrocitos crece en medicina y disminuye en cirugía mientras que el uso de plaquetas y de plasma se mantendrá sin cambios bastantes años. Con más eritrocitos para enfermos crónicos será preciso elaborar poblaciones específicas, tales como determinados fenotipos, transfusión de neocitos o subpoblaciones eritrocitarias tratadas. Habrá una mayor necesidad de productos derivados del plasma, albúmina, gammaglobulinas, no tanto factores de coagulación como proteínas específicas que no puedan elaborarse por ingeniería. Se necesitan ya programas de donación de plasma que vayan bastante más allá de las necesidades de eritrocitos. Sin duda habrá que atender a una creciente demanda de terapia celular, bien en el área de la inmunomodulación, bien en el área de la medicina regenerativa. Los centros de transfusión están dotados de infraestructura, sistemas de calidad implantados, organización para un servicio territorial, que les permitirá el desarrollo de la terapia celular "en serie". Será sin duda el principal reto en cuanto a las necesidades de los pacientes se refiere

Para cumplir con estas necesidades tiene que continuar la actividad de los elementos esenciales actuales: el cuidado de la base de donantes habituales y altruistas, la robotización de la inmunohematología, serología, de la PCR y del procesamiento de componentes. El sistema informático será más y más importante interconectando la actividad del centro y la transfusión hospitalaria, supeditados ambos al control informático de la clínica. También se han activado herramientas nuevas tales como el genotipado de los antígenos eritrocitarios y demás células sanguíneas, el Luminex, y las pruebas de amplificación genómica. En cuanto al procesamiento de componentes podemos hablar de la inactivación de gérmenes, pero sobre todo de las aféresis selectivas autólogas u homólogas y su posterior modificación in vitro. Hay que añadir las células madres de cordón y las iPSCs como fuentes de células regenerativas. La impresión es que a mediados del tramo de cincuenta años entrante, hacia 2040, la producción de plaquetas, de eritrocitos o quizás hemoglobina encapsulada, de proteínas, de células mononucleares modificadas, irán ocupando el espacio que hoy tiene la sangre donada. Al final pasaremos al siguiente tramo con la ingeniería celular como fuente general de transfusión sanguínea.

Todo puede cambiar si surgen circunstancias imprevistas, tales como una nueva enfermedad emergente que se difunda de modo inadvertido, como pasó con el VIH. O bien nuevas patologías que requieran componentes sanguíneos nuevos que forzarán la tecnología en un sentido inesperado. La hemovigilancia activa será quien de la alerta. Entre tanto la transfusión basada en la colaboración de las personas que donan su sangre para ayudar, y las buenas prácticas, son presente y desde luego también futuro inmediato.

José Manuel Cárdenas Díaz de Espada es Director del Centro Vasco de Transfusión y Tejidos Humanos en Gipuzkoa.

■ **¿Cuáles son los retos de la medicina transfusional actual? ¿Qué nos encontraremos en el siguiente tramo de cincuenta**

## Ponencias Reunión Anual

Ponencias de la IX Reunión Anual de la AVHH

# Retos en Medicina Transfusional. Punto de vista: Ambito hospitalario

Guillermo Cañigral Ferrando



La estrecha coordinación y colaboración entre Centros de Transfusión y Servicios de Hematología y Hemoterapia, constituirá los pilares fundamentales que harán posible la sostenibilidad de la medicina transfusional.

La medicina transfusional ha experimentado extraordinarios avances en los últimos años fundamentalmente debidos al progreso de conocimientos, al intercambio de información y a la adaptación continua de todas sus estructuras.

Existen diferentes modelos de medicina transfusional en los diferentes países europeos, e incluso en las diferentes comunidades españolas. En la Comunidad Valenciana se está desarrollando un modelo integrador basado en la coordinación de Centros y Servicios de Transfusión, uso compartido de recursos, colaboración en actividades, implantación de soportes y registros compartidos de información, programación de políticas de calidad comunes y respeto a las organizaciones estructurales y funcionales existentes.

Los Servicios de Transfusión son unidades asistenciales de centros hospitalarios adscritos a un Servicio de Hematología y Hemoterapia y vinculados a un Centro de Transfusión. La evolución y desarrollo de los Servicios de Hematología y Hemoterapia en España, cuyo embrión y base han sido los tradicionalmente denominados Bancos de Sangre, ha condicionado la actual configuración hospitalaria de la medicina transfusional. La asistencia, la docencia y la investigación siguen siendo los pilares básicos de su actividad pero su escenario es muy distinto: medicina transfusional del trasplante, obtención de progenitores hematopoyéticos, genotipado molecular, distintas técnicas de aféresis terapéuticas, terapia celular,... Además, como unidades básicas y centrales deben atender eficientemente las necesidades asistenciales hospitalarias adaptándose al entorno sanitario y socioeconómico.

### ¿Cuáles son los retos de la medicina transfusional en el ámbito hospitalario?

Ya en 1999 la Comisión Europea resaltaba que se estaban dedicando "recursos ingentes a la seguridad del producto cuando ya era evidente que persistía la sobreutilización, la infrautilización y el uso inapropiado de productos sanguíneos". Han transcurrido 16 años y la situación no ha variado mucho: el coste de la seguridad del producto sigue creciendo progresivamente y el acto transfusional y todo lo que acontece en el escenario hospitalario todavía no ha alcanzado el grado de seguridad de los componentes sanguíneos (CS). Por otra parte, el progreso de la medicina moderna conlleva nuevos desafíos: graves dificultades de adaptación de la oferta (donaciones de sangre) a la demanda (solicitudes) debido al crecimiento limitado de la donación (impacto demográfico), gran variabilidad en el uso de los CS/habitante, sobreutilización en situaciones clínicas no justificadas y ciertas controversias en relación a las indicaciones.

Todo ello en el contexto hospitalario de unos servicios de Hematología y Hemoterapia de intensa dedicación y atracción clínica y escasa inclinación transfusional y diagnóstica.

La respuesta estratégica a estos retos en el ámbito hospitalario, solo puede ser el **uso racional de los CS y la transfusión responsable**. Los antecedentes los encontramos en la década de los 80, a raíz de la epidemia del SIDA, en la que se realizó la primera gran revisión de la práctica transfusional. En los años 90 se iniciaron y promocionaron programas de ahorro de sangre y en el año 2006 varias asociaciones científicas publicaron el Documento de Sevilla en el que se empezaba a recomendar el uso de alternativas a la transfusión sanguínea para tratar de homogeneizar su utilización. En el 2011 el Consejo de Europa edita el Manual de Uso Óptimo de CS, cuyo objetivo es potenciar la calidad y la eficiencia de la transfusión sanguínea entendida como transfusión del CS adecuado, en condiciones apropiadas, al paciente que lo necesite, en el momento preciso y con arreglo a una indicación correcta.

En la gestión de la transfusión responsable adquieren relevancia varios aspectos: la mayor implicación y concienciación de los facultativos y enfermería de los Servicios de Hematología y Hemoterapia, la monitorización y evaluación del uso clínico de los CS, la formación y capacitación del personal sanitario, el comité de transfusión hospitalario como organización básica para la seguridad transfusional, la puesta en común de criterios restrictivos transfusionales con apoyo de terapias alternativas, el buen manejo anestésico y quirúrgico y la prevención de la transfusión con el diagnóstico y tratamiento precoz de las anemias.

Todo ello, junto a la estrecha coordinación y colaboración entre Centros de Transfusión y Servicios de Hematología y Hemoterapia, constituirá los pilares fundamentales que harán posible la sostenibilidad de la medicina transfusional.

Guillermo Cañigral Ferrando es Jefe de Servicio de Hematología del Hospital General Universitari de Castelló.

■ **¿Cuáles son los retos de la medicina transfusional en el ámbito hospitalario? La sobreutilización, la infrautilización y el uso inapropiado de hemoderivados no han variado mucho en los últimos años.**

## Ponencias Reunión Anual

Ponencias de la IX Reunión Anual de la AVHH

# Seguimiento molecular en la LMC

## Implicaciones en el pronóstico y en la toma de decisiones clínicas

Antonio Jiménez Velasco



En las nuevas recomendaciones de la ELN (2013) se introducen cambios significativos, tanto desde el punto de vista molecular como citogenético, y son independientes del fármaco (imatinib, dasatinib o nilotinib) con el que decidamos iniciar el tratamiento del paciente con LMC en FC.

**■ Sin duda uno de los datos con mayor trascendencia clínica, reflejado tanto en las guías de la ELN, European Society for Medical Oncology (ESMO) y de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para la LMC, es el valor de la respuesta obtenida tras los tres primeros meses de tratamiento con cualquiera de los tres ITKs aprobados en primera línea para la LMC en fase crónica (Imatinib,**

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) supone aproximadamente el 15% a 20% de todas la leucemias del adulto, con una incidencia de 1 a 1.5 casos por 100.000 habitantes y año. En 1973 Rowley identificó la translocación entre los cromosomas 9 y 22 como la causante del cromosoma Philadelphia y en la década de los 80 se produce la caracterización molecular del reordenamiento BCR-ABL. Fruto de este gen de fusión, la proteína ABL pierde sus mecanismos normales de regulación y ve incrementada su actividad tirosín quinasa, siendo este hecho el responsable de la mayoría de las alteraciones clínicas, celulares y moleculares que aparecen en la LMC (1).

La introducción de Imatinib (IM) y de los inhibidores tirosín quinasa (ITKs) de segunda generación (Nilotinib y Dasatinib) en el arsenal terapéutico de la LMC, ha cambiado radicalmente no sólo el tratamiento y pronóstico de la LMC, sino también el seguimiento clínico, citogenético y molecular de los pacientes.

En las recomendaciones sobre el manejo de los pacientes con LMC del grupo European LeukemiaNet (ELN), publicadas en el año 2009, el nivel de respuesta molecular (RM) sólo era contemplada a los 18 meses de tratamiento con IM, y el no haber logrado una RM Mayor (BCR-ABL  $\leq$  0,1%) en ese momento sólo condicionaba una respuesta subóptima. Sin embargo, en las nuevas recomendaciones de la ELN publicadas en 2013 se introducen cambios significativos, tanto desde el punto de vista molecular como citogenético. Éstas se establecen independientemente del ITKs (Imatinib, Dasatinib o Nilotinib) con el que decidamos iniciar el tratamiento del paciente con LMC en FC (2).

Los pacientes con un nivel de BCR-ABL, expresado en escala internacional, mayor del 10% a los 3 meses, tienen una menor supervivencia libre de transformación (SLT) y una menor supervivencia global (SG) que aquellos que consiguen un BCR-ABL menor o igual al 10%.

Sin duda uno de los datos con mayor trascendencia clínica, reflejado tanto en las guías de la ELN, European Society for Medical Oncology (ESMO) y de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para la LMC, es el valor de la respuesta obtenida tras los tres primeros meses de tratamiento con cualquiera de los tres ITKs aprobados en primera línea para la LMC en fase crónica (Imatinib, Nilotinib o Dasatinib). Los pacientes con un nivel de BCR-ABL, expresado en escala internacional, mayor del 10% a los 3 meses, van a presentar una inferior supervivencia libre de transformación (SLT) y una menor supervivencia

global (SG) que aquellos que consiguen un BCR-ABL menor o igual al 10% (3-5).

---

Los pacientes con un nivel de BCR-ABL  $>10\%$  a los 3 meses, tienen una menor SLT y una menor SG que los que consiguen un BCR-ABL menor o igual al 10%.

---

### Bibliografía

1. Heisterkamp N, Stephenson JR, Groffen J, Hansen PF, de Klein A, Bartram CR, et al. Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukaemia. *Nature*. 1983 Nov 17-23;306(5940):239-42.
2. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013 Aug 8;122(6):872-84.
3. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii72-7.
4. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 20;30(3):232-8.
5. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, Erben P, Lausker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012 Sep;26(9):2096-102.

Antonio Jiménez Velasco es hematólogo del Hospital Regional Universitario de Málaga.

## Ponencias Reunión Anual

Ponencias de la IX Reunión Anual de la AVHH

# Nuevas terapias en el tratamiento de 1ª línea de la LLC: Anticuerpos monoclonales tipo II

Eva Mª Donato Martín



La LLC es la neoplasia hematológica más frecuente en Occidente. Su incidencia aumenta con la edad hasta llegar a 30/100.000 habitantes/año en >70 años.

**GA101 actualmente denominado Obinutuzumab (Gazyvaro®) es un Ac monoclonal Anti-CD20 tipo II diseñado por glicoingeniería para aumentar la citotoxicidad dependiente de anticuerpo (CCDA) y la muerte celular directa. Ha sido recientemente aprobado en combinación con clorambucil para el tratamiento de pacientes adultos con LLC, no tratados previamente y con comorbilidades que les hace no ser adecuados para un tratamiento basado en dosis completas de fludarabina.**

La leucemia linfática crónica (LLC) es la neoplasia hematológica más frecuente en los países occidentales representando el 11% de todas las neoplasias hematológicas. La LLC es poco frecuente antes de los 50 años (incidencia 5/100.000 habitantes/año), su incidencia aumenta con la edad y lo hace de forma considerable en personas mayores de 70 años, hasta llegar a 30/100.000 habitantes/año. La edad mediana al diagnóstico es >70 años, a mayor edad de la población mayor número de comorbilidades que condicionará la elección del tratamiento.

Durante más de 3 décadas el tratamiento estándar ha sido el clorambucilo (Clb), pero en los últimos años se han incorporado los análogos de purinas, solos o en combinación con alquilantes, y más recientemente se han añadido a estas pautas los anticuerpos monoclonales. Este amplio arsenal terapéutico, junto con la heterogeneidad biológica de los pacientes, hace que en estos momentos sea mayor la complejidad de elegir el tratamiento más adecuado.

La evidencia de tratamiento de primera línea de LLC, procede en su mayoría de estudios que incluyeron principalmente pacientes jóvenes sin documentar comorbilidades, por tanto no representativos de la práctica clínica. La mayoría de pacientes mayores con comorbilidades no pueden tolerar tratamientos basados en fludarabina. En esta población de pacientes unfit o con comorbilidades no hay una clara evidencia clínica que avale la superioridad de tratamientos disponibles superiores a Clb o a la combinación de Rituximab-Clorambucil (R-Clb). Se trata de un grupo de pacientes donde se requieren nuevas terapias más efectivas con baja toxicidad.

GA101 actualmente denominado Obinutuzumab es un Ac monoclonal Anti-CD20 tipo II diseñado por glicoingeniería para aumentar la citotoxicidad dependiente de anticuerpo (CCDA) y la muerte celular directa.

El ensayo clínico del grupo alemán CLL11 es un ensayo abierto, randomizado de tres ramas, fase III, comparando Obinutuzumab-Clb (G-Clb) vs R-Clb vs Clb en pacientes con LLC no tratados y con comorbilidades.

Los resultados del estudio CLL11 fase Ia (G-Clb vs Clb) han demostrado que G-Clb aporta una mejora estadísticamente significativa en SLP y SG comparado con Clb en monoterapia en LLC con comorbilidades no tratados previamente. G-Clb demostró una reducción del 82% en el riesgo de progresión o muerte (HR 0.18; 95% CI: 0.13-0.24;

p<0.0001) comparado con Clb en monoterapia. Esto se traslada en un beneficio de 15,6 meses de SLP a favor de G-Clb. G-Clb también aportó un beneficio de SG estadísticamente significativo (HR 0.41, 95% CI: 0.23-0.74, p=0.003). Los resultados del fase II (G-Clb vs R-Clb) han demostrado que G-Clb tiene una eficacia superior de R-Clb con una reducción del 61% en el riesgo de progresión o muerte (HR 0.39; 95% CI: 0.31-0.49; p<0.0001) en comparación con R-Clb. Esto se tradujo en un beneficio de la SLP de 13.8 meses a favor de G-Clb. Los datos sobre SG son todavía inmaduros, sin demostrar diferencias en el momento de seguimiento actual (HR 0.70; 95% CI: 0.47-1.02; p=0,0632). G-Clb tiene un perfil de seguridad aceptable sin nuevos o inesperados acontecimientos adversos (AA) comparado con R-Clb. Los AA más comunes fueron las reacciones infusionales (66% de todos los grados, 20% grado 3/4).

Como consecuencia de los excelentes resultados del estudio CLL11, Obinutuzumab (Gazyvaro®) ha sido recientemente aprobado en combinación con clorambucil para el tratamiento de pacientes adultos con LLC, no tratados previamente y con comorbilidades que les hace no ser adecuados para un tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina. Su beneficio clínico, en términos de supervivencia, y su adecuado perfil de seguridad, hacen que el balance riesgo-beneficio de este nuevo tratamiento sea favorable, siendo una nueva alternativa a esta población, limitada en cuanto a opciones de tratamiento por sus niveles de comorbilidad.

En el momento actual hay en marcha varios ensayos clínicos en LLC-B en 1ª línea con Obinutuzumab en monoterapia o en combinación con quimioterapia (fludarabina, bendamustina...) que podrían ampliar la indicación actual de uso de Obinutuzumab en el tratamiento de 1ª línea de la LLC.

Eva Mª Donato Martín es hematóloga del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

## Ponencias Reunión Anual

Ponencias de la IX Reunión Anual de la AVHH

# Gestión y manejo de enfermedades raras y medicamentos huérfanos

Antonio José Fernández Jurado



Las enfermedades raras aunque, como su nombre indica, tienen baja prevalencia pero con un potencial debilitante y de mortalidad de alto impacto.

Precisamente, esos condicionantes de baja prevalencia y muy alta complejidad junto con la importante carga social que implican, obliga a afrontarlas con un enfoque global, un alto nivel de coordinación interterritorial, un enfoque multidisciplinar y una rotunda cooperación institucional, orientado todo ello al avance en el conocimiento, la investigación, el diagnóstico, el tratamiento, así como la difusión de su trascendencia social y el abordaje de una gestión adecuada de los recursos precisos para un manejo lógico y racional de las mismas, así como una respuesta justa y equitativa para los posibles afectados.

De una forma esquemática en la presentación seguiremos una línea expositiva sobre los siguientes parámetros. Definimos el concepto más generalizado en la UE sobre Enfermedades Raras, Medicamentos Huérfanos y UHH. Se exponen Directiva Comunitarias vinculadas a la cuestión acompañadas de algunas consideraciones generales sobre las enfermedades raras en el ámbito sociosanitario, así como alguna referencia histórica del coste e impacto de los medicamentos huérfanos y UHH en el SNS.

Desde el reconocimiento del estatus particular de estos pacientes frente a los derechos de los pacientes convencionales y las repercusiones ético-sociales de la situación así como algún precepto jurídico que establece "la prevalencia del derecho a la vida y el mayor beneficio del paciente" (SERGAS) en el caso paradigmático en nuestra especialidad, tal cual es el caso de la HPN.

Se reflexionará sobre los conceptos de impacto presupuestario y evaluación económica, fundamentales para un afrontamiento integral del problema junto con la búsqueda del equilibrio con la equidad, la justicia social y el ejercicio responsable de la libertad de prescripción.

Por fin, nos planteamos posibles alternativas para superar las incertidumbres actuales como pudieran ser: Centros de referencia, presupuestos centralizados; creación de registros de pacientes; impulso a los estudios; posautorización y seguimiento; aplicación de los criterios de valor

social en la evaluación de medicamentos huérfanos...

Todo ello en el contexto finalista del ejercicio cotidiano del RIGOR CLINICO asentado en un TRIPODE ETICO: PROFESIONAL-GESTION-PACIENTES Y SU ENTORNO.

**■ Posibles alternativas para superar las incertidumbres actuales: Centros de referencia, presupuestos centralizados; creación de registros de pacientes; impulso a los estudios; posautorización y seguimiento; aplicación de los criterios de valor social en la evaluación de medicamentos huérfanos, y otros.**

Antonio José Fernández Jurado es Presidente de la AAHH y Jefe de Servicio de Hematología del Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

## Ponencias Reunión Anual

Update en ASH 2014

# Actualización de ensayos pivotaes de brentuximab vedotin

Anabel Teruel Casasús



A mi parecer, los datos más interesantes que se han presentado en la reunión de la ASH de 2014 sobre Brentuximab, son los que respectan al tratamiento del linfoma de Hodgkin (HL).

Se han presentado resultados de ensayos de Brentuximab en combinación con quimioterapia en primera línea. También se han comunicado resultados de Brentuximab sólo y en combinación con quimioterapia tras primera línea de tratamiento. Pero los datos más esperados, han sido los concernientes al ensayo AETHERA. Se trata de un ensayo fase 3 randomizado y doble ciego de placebo versus Brentuximab en pacientes con LH y alto riesgo de progresión tras altas dosis de quimioterapia (TASP). Los resultados muestran que el mayor beneficio del mantenimiento tras TASP corresponde a los pacientes con LH refractario primario, recaídas precoces (inferiores a un año) y pacientes con enfermedad extraganglionar. Los datos favorecen que Brentuximab pueda convertirse en el tratamiento estándar en este grupo de pacientes.

Se han presentado los datos de seguimiento del ensayo fase 1 en primera línea B-ABVD vs B-AVD. Las conclusiones muestran la seguridad de la combinación B-AVD y su eficacia: SLP a 3 años 92%, SG a 3 años 100% y tasa de RC 96%. Asimismo contraindican la utilización de Brentuximab junto a bleomicina por la alta tasa de toxicidad pulmonar (44% de los pacientes con 2 muertes). Estos datos han alentado la puesta en marcha del ensayo ECHELON que compara en primera línea ABVD v B-AVD.

También destacaría el ensayo fase 2 en pacientes con LH mayores de 60 años que compara en esta población la utilización de Brentuximab en monoterapia frente a la combinación de Brentuximab/Decarbacina o Brentuximab/Bendamustina. Los datos son todavía muy precoces ya que todavía está en fase de reclutamiento la rama Brentuximab/bendamustina. Los resultados de Brentuximab en monoterapia muestran su adecuado y conocido perfil de toxicidad junto con una elevada tasa de respuestas: RG 93% (16 RC y 6 RP) con una SLP 10.5 meses.

En definitiva, los datos presentados e ASH 2014 sobre Brentuximab en el tratamiento de práctica la totalidad de los escenarios del LH, apoyan su posicionamiento en combinación con quimioterapias de primera línea y de rescate, así como su utilización en el escenario del post-TASP en pacientes de alto riesgo de recaída.

**■ En los linfomas de Hodgkin el papel de brentuximab es relevante en todos los escenarios, tanto en primera línea como en rescate o postrasplante en pacientes de alto riesgo.**

### Ensayo AETHERA

Fase 3 randomizado de placebo vs brentuximab en pacientes con LH y alto riesgo de progresión tras TASP

### Ensayo ECHELON

Primera línea ABVD vs B-AVD

### Ensayos en > 60 años

Fase 2 monoterapia vs B-decarbacin o B-bendamustina

Anabel Teruel Casasús es hematóloga del Hospital Clínic Universitari de Valencia.

# Reunión Anual de la AVHH

Castellón, 19 y 20 de febrero de 2015

## Pósters IX Reunión Anual de la AVHH

### Poster 01:

RESULTADOS DE BORTEZOMIB EN 1ª LINEA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE E INSUFICIENCIA RENAL

Carolina Villegas, Sebastián Ortiz, Karla Javier, Pedro L. Pérez, Ma Teresa Orero, Mónica Roig, Irene Luna, Mariano Linares, Rosa Collado, David Ivars, Félix Carbonell Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Valencia.

### Poster 02:

REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN TRATADOS CON RITUXIMAB

Sebastián Ortiz; Carolina Villegas; Karla Javier; Mónica Roig; Ma Teresa Orero; Mariano Linares; Pedro L. Pérez; Irene Luna; Rosa Collado; David Ivars; Félix Carbonell Servicio de Hematología, Hospital General Universitario de Valencia.

### Poster 03:

5-AZACITIDINA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Karla Javier, Carolina Villegas, Sebastián Ortiz, Ma Teresa Orero, Mariano Linares, Rosa Collado, Pedro L. Pérez, David Ivars, Irene Luna, Mónica Roig, Félix Carbonell. Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Valencia.

### Poster 04:

PROFILAXIS ANTIFÚNGICA PRIMARIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA (LAM) QUE RECIBEN PROFILAXIS CON ITRACONAZOL vs POSACONAZOL EXPERIENCIA HCUV

A. Pérez, M. Tormo, M. Calabuig, M. Gómez, B. Ferrer, F. Aguilar, J.C. Herrera, D. Mosquera, F. Medina, C. Solano Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Inst. de Investigación INCLIVA.

### Poster 05:

IMPACTO DE LA EXPRESIÓN DE CD 30 EN LDCGB EN LA ERA POSTRITUXIMAB

García-Sanchis L\*, Teruel A\*\*, Ferrández A\*\*\*, Terol MJ\*\*. \*Servicio de Hematología, Hospital de Manises, \*\*Servicio de Hematología, HCUV, \*\*\*Servicio de Anatomía Patológica, HCUV.

### Poster 06:

CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA ENTRE EL ESTUDIO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS POR CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIPARAMÉTRICA VERSUS ANATOMÍA PATOLÓGICA EN EL HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN.

S. Almela Rambla, E. Mas Esteve, E. Viciano, AF. Arbeláez, M. Gimeno, L. Serrano, A. Gascón, J. Clavel, R. García Boyero, A. Blanquer, M.J. Alarcón, A. Caceres, M. Guinot, T. Gozalbo, G.

Cañigral. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Castellón.

### Poster 07:

SUPERVIVENCIA Y DEPENDENCIA TRANSFUSIONAL EN PACIENTES CON MIELOFIBROSIS EN EL HOSPITAL GENERAL DE ALICANTE

Jiménez Esteso M1, Garcia C1, Verdú J1, Fernández P1, De Paz F1, Giménez A1, Sánchez MJ1, Acedo A2, Fernandez F.A 3, Garcia A 4, Fernandez P 5, Marco P 1.2 Servicio de Hematología de los Hospitales de la Vega Baja, 3 Hospital San Juan de Alicante, 4 Hospital de la Marina Baja de Villajoyosa, 5 Hospital de Torrevieja, 1 Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital General Universitario de Alicante

### Poster 08:

ACTIVIDAD DE UNA UNIDAD DE TRASPLANTE AUTOLOGO DESDE SU PUESTA EN MARCHA. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LOS PRIMEROS 150 TRASPLANTES AUTOLOGOS

AF Arbeláez Olivar, S Almela Rambla, MT Gimeno Brosel; L Serrano Picazo R. García Boyero, T. Gozalbo Gascó, M. Guinot Martínez, M. Mas Esteve, E. Mas Esteve, A Blanquer Cots, A. Gascón Buj, E Viciano Delibano, G. Cañigral Ferrando. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón.

### Poster 09:

BRENTUXIMAB: EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO

A. Varzaru, M. Panero, L. Marriaga, M. Mascarell, M. Jose Fernández Llavador, J. Marco, M. Fernández Zarzoso, P. Ribas, Ma Jose Cejalvo, M. Pedreño, Ma Luz Juan, Ma Jose Sayas, A. Tolosa, A. Del Arco, J. De La rubia, Servicio de Hematología, Hospital Dr Peset, Valencia

### Poster 10:

SÍNDROME DE SÉZARY EN PACIENTE CON DÉFICIT DE PROTEINA S

Tomsa IC, De Paz FJ, Verdú JJ, Palmero MF, Tarín F, Niveiro M\*, Planelles M\*, Sánchez MJ, Giménez A, Jiménez M, Orduna MT, Cabrera V, Marco P. Servicio de Hematología y Hemoterapia. \*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Alicante.

### Poster 11:

TEP EN PACIENTE JOVEN EN PROFILAXIS CON HBPM

Cabrera V\*, Sánchez MJ\*, Jiménez M\*, Gimenez A\*, Orduna MT\*, Tomsa IC\*, Marco P\*. \*Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Universitario de Alicante.

### Poster 12:

SÍNDROME DE UPSHAW-SCHULMAN

Orduna MT, Hernández L, Botella C, Cabrera V, Sánchez-Sempere MJ, Tomsa I, Giménez A, Jiménez M, Lucas FJ, Marco P Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Alicante

### Poster 13:

A PROPÓSITO DE UN CASO DE ENFERMEDAD HEMOLÍTICA EN EL RECIÉN NACIDO POR INCOMPATIBILIDAD ABO: MONITORIZACIÓN GESTACIONAL

Sánchez-Sempere MJ, Cabrera V, Hernández L, Giménez A, Jiménez M, Tomsa IC, Cabrera V, Orduna MT, Marco P. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Alicante.

### Poster 14:

MASTOCITOSIS SISTÉMICA BIEN DIFERENCIADA: UN HALLAZGO INCIDENTAL TRAS APENDICECTOMÍA

Sánchez-Sempere MJ, Verdú JJ, De Paz FJ, Tarín F, Giménez A, Jiménez M, Tomsa IC, Cabrera V, Orduna MT, Marco P. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Alicante.

### Poster 15:

ANÁLISIS DEL TIPO DE PETICIONES Y MOTIVOS TRANSFUSIONALES RECIBIDAS DESDE SERVICIO DE URGENCIAS

P. Cárcel-Corella, T. Bautista-Claver, M.D. Carrera-Merino, V. Cánovas-Giménez, D. Gómez-Toboso, C. Benet-Campos, J.R. Mayans-Ferrer. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Arnau de Vilanova de Valencia.

### Poster 16:

IMPLANTACIÓN DE UN PROTOCOLO DE CONTROL DE USO RACIONAL DE HEMODERIVADOS. RESULTADOS PRELIMINARES.

Gimeno Brosel MT, Serrano Picazo L, Cáceres Sansaloni A, Almela Rambla S, Arbeláez Olivar A, Guinot Martínez M, Más Esteve E, Blanquer Cots A, García Boyero R, Gozalbo Gascó T, Gascón Buj A, Clavel Pía J, Alarcón MJ, Cañigral Ferrando G. Hospital General Universitario. Castellón.

### Poster 17:

SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO A PROPÓSITO DE UN CASO

Ballester I.1 ; Amat P.1 ; Cid A.2 ; Navarro B.1 ; Gómez M.1 ; Pérez Martínez, A.1 ; Teruel A.1 ; Remigia Pellicer MJ.1 1 Servicio de Hematología y Hemoterapia, HCUV. 2 Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital La Fe.

# Poster 01

## RESULTADOS DE BORTEZOMIB EN 1º LINEA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE E INSUFICIENCIA RENAL

Carolina Villegas, Sebastián Ortiz, Karla Javier, Pedro L. Pérez, M<sup>a</sup> Teresa Orero, Mónica Roig, Irene Luna, Mariano Linares, Rosa Collado, David Ivars, Félix Carbonell  
 Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Valencia

Correspondencia: caro.villegas.daros@gmail.com

### Introducción

La insuficiencia renal (IR) es un hallazgo frecuente del mieloma múltiple (MM), observándose entre el 15 al 40% según estudios, con hasta un 10% de los pacientes requiriendo hemodiálisis (HD) al diagnóstico. Diferentes estudios en la era de la quimioterapia convencional, confirmaron que la IR se asociaba a peor pronóstico. Con la introducción de los nuevos agentes, se ha logrado mejorar la supervivencia en el MM. Se ha descrito mejoría en la función renal con los tratamientos actuales en torno al 70%, frente a la alcanzada en series antiguas tratadas con quimioterapia que estaba cerca del 20%, asociándose en alguna series una mejoría en la supervivencia. El objetivo del estudio es valorar si se confirma la mejoría en el pronóstico de los pacientes con MM que debutan con IR con la introducción de bortezomib (BT)

### Materiales y métodos

Se incluyeron pacientes diagnosticados de MM entre 2000 y 2014. IR se definió como un  $FG < 50 \text{ ml/min}$  calculado por la fórmula MDRD<sup>1</sup>. Se seleccionaron los pacientes tratados con esquemas que incluían BT: BT-dexametasona (VD); BT, melphalan, prednisona (VMP); BT, adriamicina, desornamentada (PAD); bendamustina, BT, prednisona (BENVP) y otros (talidomida ó ciclofosfamida + VD). La respuesta del MM al tratamiento se determinó mediante los criterios del IMWG y la respuesta renal según los criterios de Dimopoulos et al, descriptos previamente.: respuesta completa renal (RCR) con un filtrado glomerular (FG) inicial de  $< 50 \text{ ml/min}$  y posterior al tratamiento de  $> 60 \text{ ml/min}$ ; respuesta parcial renal (RPR) con un  $FG < 15 \text{ ml/min}$  a  $30-59 \text{ ml/min}$ ; respuesta mínima renal (RMR) desde  $< 15 \text{ ml/min}$  a  $15-29 \text{ ml/min}$  ó desde  $15-29 \text{ ml/min}$  a  $30-59 \text{ ml/min}$ <sup>1-2</sup>. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y la diferencia entre grupos mediante el test de Log-Rank.

### Resultados

De un total de 273 pacientes con MM diagnosticado entre el año 1990 y 2014, 115 (42,12%) debutaron con  $FG < 50 \text{ ml/min}$  (IR), de los que 35 recibieron BT en 1º línea, todos ellos entre 2000 y 2014. Este grupo estaba formado por 20 hombres y 15 mujeres, con una edad media de 71 años. El tipo de MM fue en 11 pacientes Bence-Jones, en 10 IgA y en 14 IgG. Según el índice pronóstico internacional (ISS) 31 pacientes con un ISS 3 y 4 con un ISS2. Los esquemas de tratamiento utilizados fueron: 14 VD (4 en pacientes seguido de ATPH); 10 VMP; 6 PAD; 3 BENVP y otros tratamientos en 2 pacientes. La media de FG es de  $21,21 \text{ ml/min}$ . La IR severa ( $FG < 30 \text{ ml/min}$ ) se observó en 25 pacientes (71,4%), de ellos 10 (29%) requirieron HD.

**Respuesta del mieloma** Tras el tratamiento, la respuesta global al tratamiento fue del 55% (26% RC, 12% VGPR, 17% RP) 40% no respuestas (NR) y 5% no valorables. 4 pacientes fueron a ATPH, en ellos la respuestas al tratamiento del MM fueron 2 RC, 1 VGPR y 1 RP.

**Respuesta renal:** Se obtuvo en un 60% de los pacientes (34% RCR, 9% RPR, 17% RMR). Cinco pacientes de los 10 (50%) en HD pudieron discontinuarla, de ellos 2 con RCR, 2 RPR y 1 RMR.

**Supervivencia global:** entre los pacientes  $< 65$  años ( $n=11$ ) la mediana fue de 24 meses y para los  $> 65$  años ( $n=24$ ) fue de 31 meses. Entre los pacientes que recuperaron la función renal y los que no, independientemente del tratamiento recibido, no observamos diferencias en relación a la supervivencia 31 y 24 meses respectivamente (Log Rank  $p=0,40$ ) (Figura 1). Es de destacar la elevada mortalidad precoz con 8 pacientes murieron en los 3 primeros meses.

**Impacto de la IR en la supervivencia:** Seleccionamos los pacientes tratados con VMP (10 pacientes), que se compararon con un grupo de 26 pacientes tratados con este esquema y función renal normal al diagnóstico. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes tratados con VMP e IR (mediana 42 meses) frente a los pacientes con función renal normal (44 meses) (Log Rank  $p=0,84$ ).

RESPUESTA A LA 1ª LINEA SEGUN ESQUEMA DE TRATAMIENTO

	BENDVP	PAD	VD	VD+C	VD+T	VMP	VTD+T
NO VALORABLE	1	0	0	0	0	1	0
NR	1	2	8	0	1	2	0
RC	0	2	1	1	2	3	0
RP	0	2	1	0	1	2	0
VGPR	1	0	0	0	0	2	1

Tabla 2

RESPUESTA RENAL SEGUN EL TRATAMIENTO DE 1ª LINEA

	BENDVP	PAD	VD	VD+C	VD+T	VMP	VTD+T
NR	3	2	4	0	0	5	0
RC	0	2	3	0	2	4	1
RM	0	1	2	1	2	0	0
RP	0	1	1	0	0	1	0

Tabla 3.

Pauta de tratamiento	n: 35	Filtrado glomerular medio (ml/min)
VD	14	16,6
VMP	10	32,7
PAD	6	16
BENVP	3	14

Tabla 1

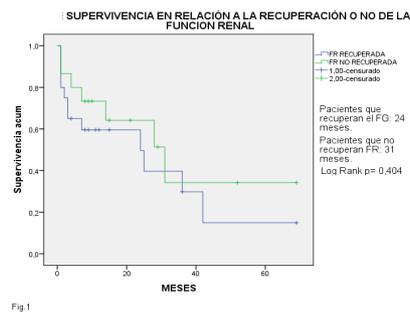


Fig 1

### Conclusiones

- Nuestros resultados con BT en pacientes con IR muestran una tasa de respuesta algo inferior a la esperada en función de lo observado en pacientes con función renal normal, probablemente motivada por una elevada mortalidad precoz.
- En cuanto a la recuperación de insuficiencia renal se observa una tasa de respuesta superior a la observada con los esquemas clásicos, pero no encontramos un impacto de ello en la supervivencia de los pacientes.
- La presencia de insuficiencia renal no parece empeorar el pronóstico de los pacientes con VMP, aunque hay que destacar que el grado de IR era generalmente leve en los pacientes tratados con este esquema.

1. Dinopoulos M, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al; "Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group", JCO, 2010; 28:4976-4984.  
 2. Rosiñol L, Oriol A, Blanchard MJ, Palomera L, Mateos MV, De La Rubia J, et al; "Tumor and renal response in patients with newly diagnosed multiple myeloma and renal failure treated with bortezomib and dexametasona: results of a prospective phase II trial from Pethema/GEM", poster 4776, ASH December 2014.



## Poster 02

# REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN TRATADOS CON RITUXIMAB

Sebastián Ortiz; Carolina Villegas; Karla Javier; Mónica Roig; M<sup>a</sup> Teresa Orero; Mariano Linares; Pedro L. Pérez; Irene Luna; Rosa Collado; David Ivars; Félix Carbonell  
Servicio de Hematología, Hospital General Universitario de Valencia

## Fundamentos

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino y humano dirigido contra el CD20, cuya efectividad es reconocida en el tratamiento de linfomas no Hodgkin de células B (LNH-B) y de uso ampliamente extendido desde su aprobación. Sin embargo, pueden aparecer diferentes infecciones, especialmente de tipo viral, como complicaciones asociadas a su uso. En el caso de la infección por el virus de hepatitis B (VHB), se ha documentado una incidencia mayor de reactivaciones en los pacientes que recibieron Rituximab frente a lo anteriormente observado en pacientes sometidos a quimioterapia convencional<sup>1</sup>. Por este motivo, en pacientes portadores de VHB latente, HBsAg negativos pero positivos para anti-HBc ± anti-HBs y candidatos a recibir esquemas que asocian Rituximab, está indicada la profilaxis con Lamivudina para evitar la reactivación o tratamiento con Tenofovir si el HBsAg es positivo. En esta revisión queremos mostrar la experiencia en nuestro centro en cuanto a prevalencia de infección y reactivación de hepatitis B en pacientes con LNH-B tratados con Rituximab con o sin quimioterapia.

## Materiales y Métodos

Durante el periodo de Enero de 2001 a Junio de 2014 recogimos 199 pacientes con diagnóstico de LNH-B, que habían recibido tratamiento con Rituximab y de los que se disponía de serología para VHB. Valoramos el esquema de tratamiento administrado, la serología para VHB al diagnóstico (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs), y la profilaxis antiviral recibida. Se valoró la seroconversión de HBsAg en pacientes con positividad al diagnóstico para HBsAg, anti-HBc o anti-HBs.

## Resultados

De los 199 casos analizados, 41 presentaban positividad para el anti-HBc al diagnóstico (20,6%), 2 casos (4,8%) eran positivos también para HBsAg. De los 41 casos anti-HBc positivos, 29 lo eran también para anti-HBs (70,7%). De los 41 pacientes anti-HBc positivos, 8 (19,5%) recibieron profilaxis con Lamivudina y ninguno presentó reactivación viral. De los 33 pacientes restantes, 3 (9,1%) sufrieron seroconversión de HBsAg de los cuales uno había recibido Tenofovir durante el tratamiento quimioterápico pero lo suspendió por cuenta propia tras su finalización. En la **tabla 1** se muestra la distribución de los pacientes por tipos histológicos, la positividad para anti-HBc y los esquemas de tratamiento administrados. En la **tabla 2** describimos las características de los pacientes que sufrieron una reactivación del VHB.

Tabla 1

Tipo Histológico	No. Pacientes	No. Anti-HBc+ al Dx	No. Rituximab Monoterapia	No. R-CHOP	No. R + Otra Qxt
LBDCG	91	19	3	78	10
L. Folicular	76	10	4	50	22
L. Del Manto	24	10	0	17	7
L. Zona Marginal	7	1	1	5	1
L. B Primario Mediastínico	1	0	0	1	0
Total	199	40	8	151	40

Tabla 2

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo	V	M	V
Edad al Dx	71	43	53
Dx	L. Manto	LBDCG	L. Zona Marginal
Serologías	HBsAg - anti-HBc + anti-HBs +	HBsAg + anti-HBc + anti-HBs +	HBsAg - anti-HBc + anti-HBs +
Tratamiento	R-Bendamustina	R-CHOP	R-CHOP
Profilaxis	NO	Tenofovir pero suspendió	NO
Tiempo desde el inicio de tto hasta la Reactivación	12 meses	15 meses	25 meses
Evolución	Respuesta a Tenofovir	Respuesta a Tenofovir	Éxito por hepatitis fulminante

## Discusión

En España se ha descrito una prevalencia de positividad para anti-HBc que oscila entre el 5-10% de la población general, aunque existe mucha variabilidad en los diferentes países<sup>2,3</sup>. En nuestros pacientes con LNH-B dicha prevalencia asciende hasta el 20,6%. Desde 2012 se protocolizó la profilaxis a los pacientes con positividad de cualquiera de los 3 marcadores referidos. Según nuestra experiencia, y tal como se reporta en la literatura, está indicado asegurar un correcto tratamiento profiláctico para evitar la reactivación del VHB con resultados incluso catastróficos en pacientes que requieran Rituximab y tengan positividad para HBsAg, anti-HBc ± anti-HBs.

## Conclusiones

- ✓ Nuestros pacientes con Linfoma no Hodgkin tienen una mayor prevalencia de anti-HBc que la población española sana.
- ✓ La incidencia de reactivación del VHB en paciente sin profilaxis en nuestros pacientes se ajusta con lo referido en la literatura.
- ✓ Es importante recalcar la necesidad de administrar profilaxis antiviral en pacientes con positividad para HBsAg, anti-HBc o anti-HBs con el fin de evitar consecuencias potencialmente fatales.

### Bibliografía:

- 1.- Hepatitis B virus reactivation with rituximab-containing regimen. Yutaka Tsutsumi, et al. World J Hepatol. Nov 27, 2013; 5(11): 612-620.
- 2.- Significance of hepatitis B core antibody as the only marker of hepatitis B infection. Colomina-Rodriguez J, et al. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005 Feb;23(2):80-5
- 3.- Hepatitis B Infection transmission by anti-HBc positive grafts. Bárcena R. Gastroenterol Hepatol. 2014 Jul;37 Suppl 2:43-50

# Poster 03

## 5-AZACITIDINA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Karla Javier, Carolina Villegas, Sebastián Ortiz, M<sup>a</sup> Teresa Orero, Mariano Linares, Rosa Collado, Pedro L. Pérez, David Ivars, Irene Luna, Mónica Roig, Félix Carbonell.  
Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Valencia

### INTRODUCCIÓN

El empleo de 5-Azacitidina (5-AZA) en Síndromes Mielodisplásicos (SMD) ha mostrado mayor efectividad en comparación con tratamiento convencional en dos estudios randomizados(1,2), siendo el tratamiento recomendado en diferentes guías clínicas, entre ellas la del grupo español de SMD (3). No obstante, la reproductibilidad de estos resultados a pacientes no seleccionados vistos en la práctica clínica diaria debe ser siempre contrastada. Por ello hemos revisado nuestra experiencia con 5-AZA en pacientes con SMD.

### PACIENTES Y METODOS

Se han revisado las características clínicas y biológicas de 19 pacientes diagnosticados de SMD tratados en nuestro servicio con 5-AZA entre 2009 y 2014; la respuesta al tratamiento y toxicidad, así como la evolución a leucemia aguda y la supervivencia alcanzada. Las dosis de 5-AZA administradas fueron de 75mg/m<sup>2</sup> durante 7 días en pauta de 5+2. Se incluyeron en este grupo 7 pacientes de riesgo bajo e intermedio 1 por IPSS, por no haber presentado respuesta con tratamiento con agentes eritropoyéticos. Se comparó la evolución a leucemia aguda y la supervivencia global desde el inicio del tratamiento con la de un grupo control, formado por 31 pacientes diagnosticados de SMD entre 2000 y 2009, con los subtipos de la OMS anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) tipos 1 y 2; que habían recibido tratamiento convencional con agentes eritropoyéticos y soporte transfusional. Los parámetros al diagnóstico que fueron valorados incluyen el subtipo de la OMS, la citogenética y el subtipo pronóstico según el IPSS. Las características entre los grupos se compararon mediante el test de U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y mediante Chi-cuadrado para las cualitativas. La probabilidad de progresión a leucemia aguda y la de supervivencia se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier y la diferencia entre grupos mediante la prueba de Log-Rank.

### RESULTADOS

Las características de los pacientes tratados con 5-AZA y el grupo control se muestran en la Tabla 1. No se observan diferencias significativas en la distribución del riesgo citogenético entre los dos grupos ni en la distribución pronóstica según IPSS (ver Tabla 1). La mediana de ciclos administrados a los pacientes fue de 6, estando 5 de los pacientes aún en tratamiento. La respuesta al tratamiento con 5-AZA fue: respuesta completa en 2 pacientes, respuesta parcial en 1 paciente, mejoría hematológica en 2 pacientes y no respuesta en 14. La toxicidad observada fue: neutropenia grado 3-4 en el 71% de pacientes, trombocitopenia grado 3-4 en el 61%, número de infecciones por ciclo 8 entre 118 (6,71%), 6 episodios de infecciones requirieron ingreso hospitalario. Solo se observó una muerte precoz en los primeros 3 meses. En cuanto a evolución a leucemia aguda se presentó en 4 de 19 (21,1%) pacientes tratados con 5-AZA y en 10 de 31 (32,3%) del grupo control. La supervivencia libre de progresión a LMA fue de 20 meses en el grupo control y no alcanzada en el grupo de 5-AZA, con diferencias en el límite de significación (Log-Rank: p=0,054) (Ver figura 1). Entre los pacientes tratados con 5-AZA, 7 permanecen vivos con una mediana de supervivencia de 11 meses (IC 95% 6,4-15,5) significativamente superior a la de los pacientes del grupo control con una mediana de supervivencia de 6 meses (IC 95%: 2,8-9,1) (Log-Rank: p=0,03) (Ver figura 2)

Tratamiento	5-AZA	Soporte	
Número de pacientes	19 pacientes	31 pacientes	
Distribución por sexo	7 mujeres, 12 hombres	17 mujeres, 14 hombres	
Mediana edad	68 años (35-89)	78 años (56-89)	
Clasificación OMS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ARSA (1)</li> <li>• CRDM (2)</li> <li>• CRDMSA (2)</li> <li>• AREB1 (3)</li> <li>• AREB2 (11)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AREB1 (16)</li> <li>• AREB2 (15)</li> </ul>	
Grupo de riesgo citogenético	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valorable en 14 (74%)</li> <li>• Bueno --- 7 (50%)</li> <li>• Intermedio --- 2 (14%)</li> <li>• Pobre --- 5 (36%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valorable en 25 (80%)</li> <li>• Bueno --- 14 (56%)</li> <li>• Intermedio --- 6 (24%)</li> <li>• Pobre --- 5 (20%)</li> </ul>	Chi Cuadrado: P=0,65
IPSS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No determinado --- 1 (5,3%)</li> <li>• Bajo --- 1 (5,3%)</li> <li>• Intermedio 1 --- 6 (31,6%)</li> <li>• Intermedio 2 --- 8 (41,2%)</li> <li>• Alto --- 3 (15,8%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No determinado --- 6 (19%)</li> <li>• Bajo --- 0</li> <li>• Intermedio 1 --- 9 (29%)</li> <li>• Intermedio 2 --- 12 (38,7%)</li> <li>• Alto --- 4 (12,9%)</li> </ul>	Chi Cuadrado: P=0,48

Tabla 1

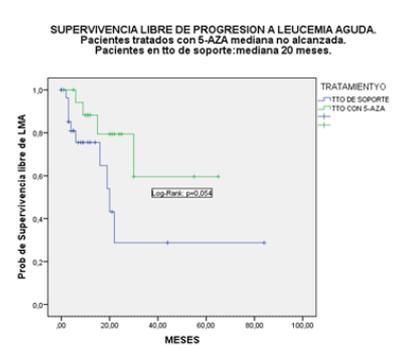


Figura 1

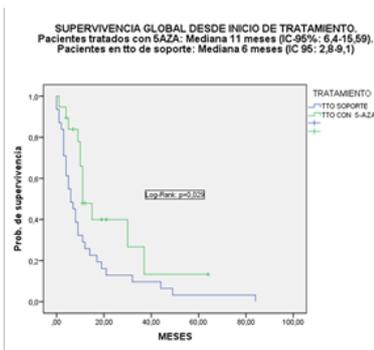


Figura 2

### CONCLUSIONES

27/03/2012

- Nuestro estudio, aun con las reservas de un análisis retrospectivo, muestra un beneficio del empleo de 5-AZA tanto en términos de supervivencia como de evolución a leucemia aguda con respecto al tratamiento convencional.
- Los resultados, no obstante, difieren en la magnitud del beneficio clínico con respecto a ensayos clínicos previos(1,2) en los que se incluyen pacientes más seleccionados.
- El tratamiento con 5-AZA produce una mielotoxicidad considerable aunque no se asocia a una repercusión clínica importante, con relativamente pocos procesos infecciosos y un beneficio clínico evidente.

1. Fenaux P, Mufti GJ; Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009 Mar;10(3):223-32.  
 2. Silverman LR, Demako EP; Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J. Clinical Oncology.* 2002. Mayo 15;20(10):2429-40.  
 3. Sanz G, Valcárcel D; Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos y la Leucemia Mielomonocítica Crónica. *Haematologica* 2012;97 (S5):33-39



# Poster 04

## PROFILAXIS ANTIFÚNGICA PRIMARIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA (LAM) QUE RECIBEN PROFILAXIS CON ITRACONAZOL vs POSACONAZOL EXPERIENCIA HCUV

A. Pérez, M. Tormo, M. Calabuig, M. Gómez, B. Ferrer, F. Aguilar, J.C. Herrera, D. Mosquera, F. Medina, C. Solano  
 Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Instituto de Investigación INCLIVA

### Introducción y Objetivos:

Durante el periodo de aplasia tras la quimioterapia (QT) en neoplasias hematológicas como la LAM, existe un alto riesgo de desarrollo de infección fúngica invasiva (IFI). La causa más frecuente de IFI, es la aspergilosis invasiva (AI). La **profilaxis antifúngica** en este grupo de pacientes es fundamental para reducir la morbi-mortalidad relacionada con el tratamiento.

#### OBJETIVO:

Comparar eficacia y seguridad de Itraconazol i.v. y Posaconazol v.o., como profilaxis primaria en pacientes con LAM en tratamiento QT de inducción/consolidación.

#### VARIABLE PRINCIPAL DE VALORACIÓN:

Fallo de profilaxis: IFI de brecha (IFI probada o probable), IFI posible, uso de tratamiento empírico, toxicidad que requiera suspensión del fármaco.

### Material y Métodos:

**Pacientes y periodo de estudio:** Estudio observacional de cohortes comparativo secuencial. Se han analizado los datos de los episodios de ingreso de pacientes con LAM que han recibido QT y profilaxis antifúngica primaria con itraconazol (Oct/05 y Ene/10) vs posaconazol (Feb/09 y Sep/14). La profilaxis recibida fue Itraconazol (200 mg/12h/v.o. o 200 mg/24h/i.v.) o Posaconazol (200 mg/8h/v.o.) desde el inicio de la QT hasta la recuperación de la neutropenia (>0,5x10<sup>9</sup>/L). Sólo se analizaron los episodios de profilaxis primaria.

#### Métodos:

- Monitorización IFI: GM en suero 2 veces/semana (GM+: ≥0,8x1; ≥0,5x2) TAC-AR si fiebre persistente o GM +
- Criterios IFI: EORTC 2008
- Se consideró **IFI de brecha** criterios de IFI probable o probada durante la profilaxis con azoles o 7 días después de su interrupción.
- Se consideró **Uso de tratamiento empírico**: fiebre persistente >7 días sin documentación microbiológica o clínica.
- Análisis estadístico: se han utilizado pruebas t de Student para las variables cuantitativas y chi-cuadrado para las variables cualitativas.

### Resultados:

Tabla 2	Itraconazol	Posaconazol	p
Episodios, n (%)	108 (43)	142 (57)	
Fallo de profilaxis, n (%)	72 (66,7)	57 (40)	<0,001
IFI de brecha <sup>1</sup> , n (%)	8 (7,4)	3 (2,1)	0,06
IFI posible, n (%)	22 (20,4)	6 (4,2)	<0,001
Tratamiento AF empírico, n (%)	63 (58,3)	41 (28,9)	<0,001
GM+ (IDO ≥0,5x2), n (%)	6 (5,6)	3 (2,1)	0,18
Toxicidad/intolerancia/interacción <sup>2</sup> , n (%)	1 (0,92)*	24 (16,9)**	

Tabla 1	Total	Itraconazol	Posaconazol	p
Pacientes, n (%)	155	68 (43,8)	87 (56,2)	
Episodios de neutropenia, n (%)	250	108 (43)	142 (57)	
Diagnóstico: LAM, n (%)	245 (98) <sup>1</sup>	108 (100)	137 (96,5)	NS
Sexo, Varón n (%)	146 (58)	68 (63)	78 (55)	0,24
Edad, años; mediana (extremos)	57 (17-85)	57 (18-77)	57 (17-85)	0,47
Tratamiento QT, n (%)				
Inducción	135	60 (55,6)	75 (53)	0,03
Reinducción	28	7 (6,5)	21 (15)	
Consolidación	87	41 (38,0)	46 (32)	
Días ingreso, mediana (extremos)	28 (4-109)	29 (7-109)	27 (4-79)	0,76
Días N ≥0,5x10 <sup>9</sup> /L, mediana (extremos)	18 (5-85)	19 (7-59)	18 (5-85)	0,16
Días ingreso N < 0,5x10 <sup>9</sup> /L (%)	66	67	63	0,3

Tabla 1: Características pacientes

<sup>1</sup> Los otros 5 pacientes estaban diagnosticados de síndrome mielodisplásico de alto riesgo

Tabla 2: Tabla de resultados

<sup>1</sup> Todas ellas API probable, excepto 1 candidiasis invasiva en grupo Itraconazol

<sup>2</sup> Itraconazol IV: no valoración de toxicidad GI

\*\* Posaconazol VO: intolerancia oral, toxicidad hepática, interacción farmacológica

### Conclusiones:

La incidencia de IFI en LAM tratada con QT intensiva, justifica la utilización de profilaxis farmacológica.

Posaconazol es el único agente antifúngico con actividad frente a hongos filamentosos, con evidencia científica sólida, indicación aprobada y con el máximo nivel de recomendación en Guías Internacionales en pacientes con neutropenia prolongada (LAM).

A pesar de las limitaciones del estudio realizado en nuestro Centro, los resultados preliminares sugieren que Posaconazol v.o. es superior a Itraconazol i.v. en alcanzar una profilaxis AF primaria eficaz en pacientes con LAM que reciben QT intensiva.

Es recomendable el inicio de profilaxis AF tras finalizar QT hasta recuperación de N>0.5 x10<sup>9</sup>/L

# Poster 05

## IMPACTO DE LA EXPRESIÓN DE CD 30 EN LDCGB EN LA ERA POSTRITUXIMAB

García-Sanchis L\*, Teruel A\*\*, Ferrández A\*\*\*, Terol MJ\*\*

\*Servicio de Hematología. Hospital de Manises, \*\*Servicio de Hematología .Hospital Clínico de Valencia, \*\*\*Servicio de Anatomía patológica. Hospital Clínico de Valencia



### INTRODUCCIÓN

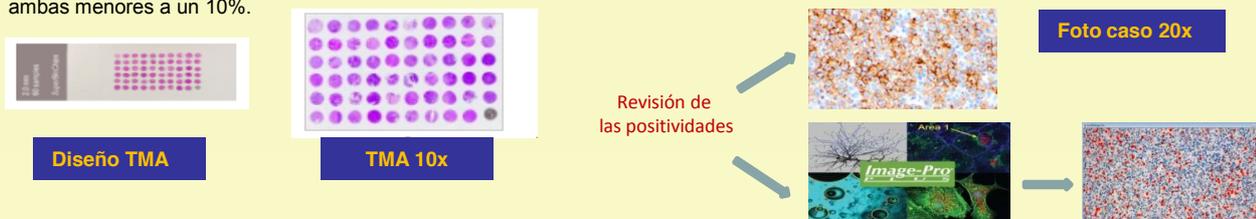
El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el subtipo más frecuente de LNH y. Con el esquema R-CHOP, estándar de tratamiento conseguimos remisión completa mantenida en más del 50% de los pacientes con LBDCG. Recientemente se han identificado marcadores biológicos en LBCGB con valor pronóstico. CD30 es un marcador de membrana celular perteneciente a la superfamilia de TNF, presente en diferentes linfomas, incluido LDCGB (hasta en un 14% de los casos) cuyo posible valor pronóstico o su uso como posible diana terapéutica esta en estudio.

### OBJETIVO

- Analizar la incidencia y el impacto pronóstico de la expresión de CD 30 en los pacientes con LDCGB y tratados con R-CHOP inmunquimioinmunoterapia
- Evaluar la correlación de la expresión de CD 30 y las características clínicas y biológicas
- Evaluar el posible valor pronóstico en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión

### PACIENTES Y MÉTODOS

- Hemos realizado un estudio retrospectivo unicéntrico para analizar la incidencia e impacto pronóstico de la expresión de CD 30 en pacientes con LBDCG en la comunidad valenciana.
- Preparación de tissue microarray: 2 cilindros por caso de 1 µm. El valor de corte para la tinción de CD 30 fue del 20%.
- Se realizó la lectura de forma manual y con software de imagen: Image proplus. Se compararon ambas lecturas con diferencias entre ambas menores a un 10%.



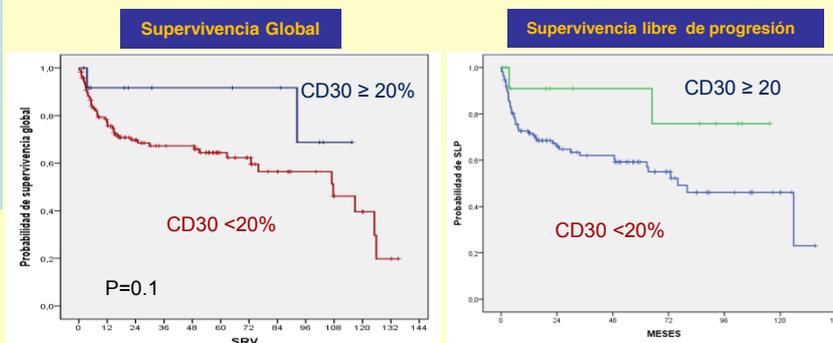
### RESULTADOS

#### Resultados: características clínicas

Características clínicas	Total casos 140
Mediana de edad (rango)	70 (23-76)
Sexo masculino	73 (52%)
Ann Arbor (III-IV)	73 (52%)
LDH elevada	71 (51%)
B2 microglobulina elevada	61 (47%)
Índice pronóstico internacional (IPI)	53 (39%)/26 (19%)/30 (22%)/28 (20%)
Bajo/IB/IA/Alto riesgo	
Tratamiento	
CHOP-like	45 (32%)
Rituximab CHOP-like	95 (68%)
Respuesta	
RC	53 (39%)
RP	26 (19%)
Refract/Prog	58 (42%)

#### Resultados: correlación clínico-biológica

variable	CD30 < 20% (n=126)	CD30 ≥ 20% (n=14)	p
Síntomas B	44 (35%)	6 (43%)	NS
LDH elevada	54 (47%)	7 (50%)	NS
B <sub>2</sub> mic elevada	54 (47%)	7(54%)	NS
Estadio III-IV	66 (53%)	6 (43%)	NS
IPI ≥ 3	52 (41%)	6 (46%)	NS
Tasa de RC	80/117 (68%)	10/11 (91%)	0.08



### CONCLUSIONES

- En nuestra experiencia, los pacientes con sobreexpresión de CD30 presentaron una SG superior a los pacientes CD30 negativos.
- Dichos pacientes presentaron una supervivencia libre de progresión superior a los pacientes CD30 negativos.
- El subgrupo de pacientes CD30 positivos presenta una mayor tasa de RC y por tanto, una mejor respuesta al tratamiento .
- **Se precise de estudios con un mayor número de pacientes para extraer más conclusiones, por lo que os proponemos colaborar dentro del grupo GELP en el proyecto: Estudio de sobreexpresión de CD30 en pacientes con LDCGB**

# Poster 06



## CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA ENTRE EL ESTUDIO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS POR CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIPARAMÉTRICA VERSUS ANATOMÍA PATOLÓGICA EN EL HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN.

S. Almela Rambla, E. Mas Esteve, E. Viciano, A.F. Arbeláez, M. Gimeno, L. Serrano, A. Gascón, J. Clavel, R. García Boyero, A. Blanquer, M.J. Alarcón, A. Caceres, M. Guinot, T. Gozalbo, G. Cañigral. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Castellón.

### Introducción

La citometría de flujo (CMF) es una herramienta indispensable para el diagnóstico y clasificación de las neoplasias hematológicas tanto en muestra de sangre periférica como médula ósea. Puede emplearse también para el diagnóstico de otras muestras biológicas que contengan células en suspensión, permitiendo así el análisis de antígenos celulares y sus aberrancias.

### Objetivo

Correlación entre el diagnóstico anatomopatológico y citométrico en el estudio de en pacientes con sospecha de neoplasias hematológicas.

### Material y métodos

Estudio retrospectivo de muestras de diferentes tejidos por citometría de flujo. Dichas muestras llegan simultánea e independientemente al laboratorio de anatomía patológica y al laboratorio de hematología.

Período de estudio: Año 2014.

Número de muestras: 44.

Tipo de muestras: Adenopatías, líquidos biológicos, biopsias óseas, muestras post-esplenectomía, biopsias cerebrales, biopsias con aguja gruesa.

Procesado de la muestra: Muestras remitidas en fresco. Realizamos improntas para tinción con May-Grünwald Giemsa y se obtiene una suspensión celular para estudio inmunofenotípico.

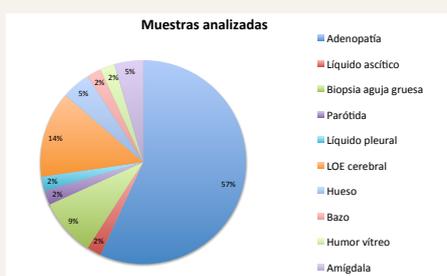
Paneles de análisis por CMF: Paneles validados por Euroflow (tubo LST, tubo SLPC-T, tubo SLPC-B).

Método de análisis estadístico: SPSS 22.0.

Definición de acierto: Correlación positiva entre la conclusión del análisis citométrico y las conclusiones del diagnóstico anatomopatológico.

### Resultados

De las 44 muestras, 5 fueron excluidas por ausencia de celularidad valorable. De las 39 muestras analizadas existe una correlación positiva respecto a la anatomía patológica en 30 de ellas (9 no patológicas, 21 patológicas (16 para LNH, 5 para neoplasias no hematológicas) y una discordancia en 9 de ellas (inmunofenotipo no aberrante y anatomía patológica positiva en 3 para LNH y en 6 para LH). De las disonancias objetivamos en los 6 casos de LH no se objetivaba población linfocitaria B o T clonal con el panel de screening debido a la no existencia de marcadores específicos para esta patología aunque si que objetivamos en la citomorfología la posibilidad de corresponder a un LH. Sensibilidad: 70%. Especificidad: 90%. VPP: 95%. VPN: 50%.



Test estadístico	%
Sensibilidad	70
Especificidad	90
Valor predictivo positivo	95
Valor predictivo negativo	50

### Conclusión

- El estudio de CMF multiparamétrica de muestras biológicas es una herramienta válida para el screening de oncohematológicos y muestras no patológicas. Es una forma rápida de aproximación diagnóstica y, en algunos casos, permiten tomar decisiones terapéuticas urgentes.
- Aunque en este caso comparemos la CMF con AP, el diagnóstico hematológico siempre debe de ser integrado: citomorfología, citometría de flujo y citogenética (biología molecular/FISH).
- La CMF es una técnica que apoya el diagnóstico anatomopatológico, pero que no debe sustituir a éste.
- Favorecería la detección de los LH, y así el aumento de la sensibilidad de la citometría de flujo, la presencia de marcadores monoclonales específicos.

### Referencias

- Utility of flow cytometry immunophenotyping in fine-needle aspirate cytologic diagnosis of non-Hodgkin lymphoma: A series of 252 cases and review of literature. Demurtas A et al. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2010.
- A six-color flow cytometry assay for immunophenotyping classical Hodgkin lymphoma in lymph nodes. Fromm JR et al. Am J Clin Pathol. 2014.
- Flow cytometric pattern recognition of lymph node biopsies with lymphomas that lack lineage characteristics. Hebeda K et al. Int J Lab Hematol. 2014.
- The role of flow cytometry in the diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, granulomatous inflammation and reactive lymph node specimens. Gunduz E et al. J BUON 2013.

# Poster 07

## SUPERVIVENCIA Y DEPENDENCIA TRANSFUSIONAL EN PACIENTES CON MIELOFIBROSIS EN EL HOSPITAL GENERAL DE ALICANTE

Jiménez Esteso M<sup>1</sup>, García C<sup>1</sup>, Verdú J<sup>1</sup>, Fernández P<sup>1</sup>, De Paz F<sup>1</sup>, Giménez A<sup>1</sup>, Sánchez MJ<sup>1</sup>, Acedo A<sup>2</sup>, Fernández F.A<sup>3</sup>, García A<sup>4</sup>, Fernández P<sup>5</sup>, Marco P<sup>1</sup>.  
<sup>2</sup>Servicio de Hematología de los Hospitales de la Vega Baja, <sup>3</sup>Hospital San Juan de Alicante, <sup>4</sup>Hospital de la Marina Baja de Villajoyosa, <sup>5</sup>Hospital de Torrevieja,  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital General Universitario de Alicante

### INTRODUCCIÓN

La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa BCR/ABL negativa potencialmente mortal asociada a una desregulación de la vía de señalización JAK-STAT. Se origina por una proliferación clonal de células madre hematopoyéticas, que dan lugar a una mieloproliferación crónica e hiperplasia megacariocítica atípica, seguida de cambios estromales que desencadenan la aparición de la fibrosis característica en la médula ósea. Esta patología ocasiona principalmente anemia, esplenomegalia y síntomas constitucionales debidos al aumento del metabolismo derivado de la proliferación celular anormal y hematopoyesis extramedular.

### OBJETIVO

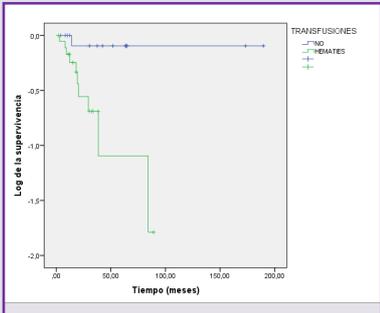
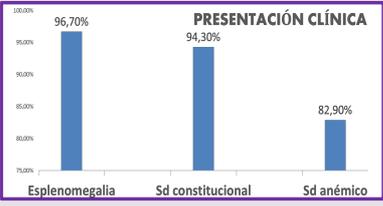
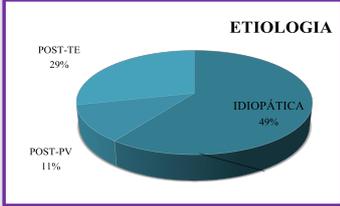
Analizar las características clínicas, evaluar la dependencia transfusional y analizar la supervivencia de pacientes con MF primaria y MF secundaria a Policitemia Vera (PV) o secundaria a Trombocitemia Esencial (TE) en nuestro hospital.

### MATERIAL Y MÉTODOS

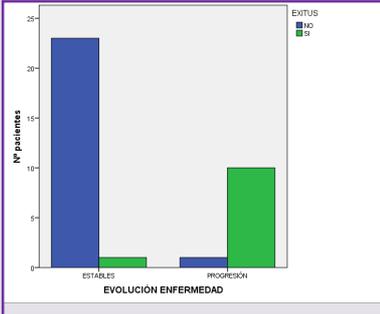
Estudio retrospectivo, incluye 36 pacientes diagnosticados de MF primaria y secundaria a PV o TE entre los años 2000 y 2014. Se han revisado datos clínicos, parámetros de laboratorio, biología molecular, evolución y tipos de tratamiento recibidos. Se realizan análisis univariantes de los parámetros abajo descritos, para valorar su repercusión en la supervivencia y dependencia transfusional. Con el paquete estadístico SPSS v.22.0, mediante los test estadísticos t de Student para variables cuantitativas y chi-cuadrado para las cualitativas. Curvas de Kaplan Meier para la supervivencia.

### RESULTADOS

Se han analizado las historias clínicas de 35 pacientes, siendo la incidencia de 0,5 casos por 100.000 habitantes/año. El 34% de los pacientes fueron mujeres frente al 66% de hombres con edad media de 64,9+/- 11,93 años.



Los parámetros hematimétricos al diagnóstico fueron muy variables. El nivel medio de hemoglobina fue de 10,7+/- 1,9 g/dl, el recuento medio de la cifra de plaquetas fue de 379.000+/- 378.000/mm3 y el de leucocitos de 18677+/- 157220 mm3. El valor medio de LDH, 722 +/- 394. Media de porcentaje de blastos en SP 2,25+/- 3,65 %.



IPSS	Bajo	Int-1	Int-2	Alto
MFP	0	6/21 (29%)	12/21 (57%)	3/21 (14%)
MF post PV	0	0	0	4/4 (100%)
MF post TE	0	5/10 (50%)	2/10 (20%)	3/10 (30%)

DIPSS	Bajo	Int-1	Int-2	Alto
MFP	0	9/21 (42%)	7/21 (33%)	5/21 (25%)
MF post PV	0	0	3/4 (75%)	1/4 (25%)
MF post TE	0	7/10 (70%)	2/10 (20%)	1/10 (10%)

	n	%	
SEXO	M	12	34
	H	23	66
ECOG	0	0	0
	1	1	3
	2	28	80
FRCV		24	68,5
	MUTACIÓN JAK2	POS	25
	NEG	7	20
COMPLICACIONES		28	80
TRANSFUSIONES		20	57
PROGRESIÓN		11	31,4
EXITUS		11	31,4

Han fallecido el 32% de los pacientes. La mediana de seguimiento en paciente con dependencia transfusional es inferior a la de pacientes no transfundidos (30 meses & no alcanzada) (extremos 2-190 meses).

### CONCLUSIONES

- 1.- Se describe una amplia serie de pacientes con un seguimiento prolongado de una de las neoplasias mieloproliferativas menos frecuentes.
- 2.- La dependencia transfusional y la progresión de la enfermedad (transformación a LAM) como parámetros aislados, son los que mayor influencia tienen en la supervivencia global en nuestra serie de pacientes (p<0,01).
- 3.- Es necesario el desarrollo de nuevas estrategias para limitar el impacto desfavorable de la dependencia transfusional en estos pacientes.
- 4.- Presentan mayor dependencia transfusional, los pacientes con síndrome anémico al diagnóstico, complicaciones, progresión de la enfermedad e IPSS alto (p<0,01).
- 5.- No hemos encontrado diferencias significativas en dependencia transfusional ni supervivencia global, entre MF primaria y MF secundaria.

# Poster 08

## ACTIVIDAD DE UNA UNIDAD DE TRASPLANTE AUTOLOGO DESDE SU PUESTA EN MARCHA. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LOS PRIMEROS 150 TRASPLANTES AUTOLOGOS

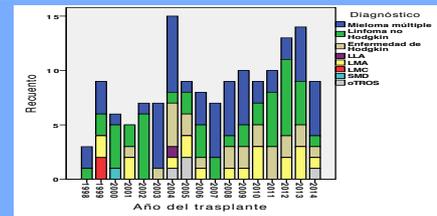
AF Arbeláez Olivar, S Almela Rambla, MT Gimeno Brosel; L Serrano Picazo R. García Boyero, T. Gozalbo Gascó, M. Guinot Martínez, M. Mas Esteve, E. Mas Esteve, A Blanquer Cots, A. Gascón Buj, E Viciano Delibano, G. Cañigral Ferrando  
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón.

### Fundamentos y Objetivos:

En 1998 se puso en marcha la Unidad de Trasplante Autólogo de Precursores Hematopoyéticos de nuestro Centro. Con la perspectiva de los primeros 150 trasplantes autólogos, se pretende hacer un análisis descriptivo de la actividad de dicha Unidad, para tener una visión global de su funcionamiento, análisis de eficacia y toxicidad, con el principal objetivo de hacer una valoración crítica y obtener conclusiones de aplicación práctica.

### Métodos:

**Período de análisis:** Mayo 1998 a diciembre 2014  
**Centro:** Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General y Universitario de Castellón  
**N:** 150 trasplantes autólogos (145 pacientes, 5 pacientes con dos trasplantes; 1 MM en tandem, 4 en recaída postrasplante; 2 MM, 1 LNH, 1 LH)  
**Toxicidad:** Valoración según escala OMS por aparatos  
**Definición episodio febril:** Documentada microbiológicamente con sepsis/sin sepsis; clínica; fiebre de origen desconocido (FOD)  
**Metodología estadística:** Análisis descriptivo y de frecuencias. Curvas de supervivencia. Paquete estadístico SPSS v.20.0



Actividad de la Unidad de Trasplante Autólogo  
 Servicio de Hematología y Hemoterapia H G y U Castellón

#### Características generales de la serie:

- Sexo: Hombres 97 (65%); mujeres 53 (35%)
- Edad media: 51,2 años (rangos 16-70)
  - <50 años: 51 (34%)
  - <60 años: 90 (60%)
  - >65 años: 23 (15%)
- Profilaxis:
  - Palifermin: 53 (35%)
  - Quinolonas: 94 (63%)
  - Antifúngica (fluconazol): 55 (37%)

#### Datos de enfermedad y tratamiento:

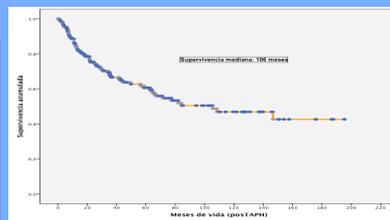
- Diagnósticos: mieloma múltiple (55, 37%); LNH (45, 30%); Hodgkin (23, 15%); LMA (19, 13%); Otros 8, 5%; LMC 2, LLA 2, LLC 2, otras gammopatías 2)
- Situación de enfermedad al trasplante: Primera RC (57, 38%); 2º o posterior RC (24, 16%); RP ó recaída quimiosensible (57, 38%), enfermedad estable (7; 5%), Progresión (5, 3%)
- Acondicionamiento: QT, N=144; QT/RT, N=4 (2 LLA y 2 LLC)

#### Datos de recolección:

- Fuente: Sangre periférica (100%)
- Movilización: G-CSF + QT (89; 59%); G-CSF +/- plerixafor (61; 41%)
- Número movilizaciones: 1 (117, 78,5%); 2 o más (33, 21,5%)
- Número de aféresis (mediana): 3 (rango 1-11)
- CD34x10e6/kg obtenidas: 5,09 (rango 1,66-16,85)
- CD34x10e6/Kg infundidas: 2,92 (rango 1,66-15,84)

### Resultados:

- Hubo tres fallecimientos relacionados (2%); 1 por sepsis, 1 por VOD, 1 por neumonía intersticial.
- Durante el período de seguimiento: 64 éxitos (43%)
- Toxicidad:
  - Mucositis: n=130 (87%), ≥2: 75 (50%)
  - Digestiva: n=112 (75%), ≥2: 63 (42%)
  - Cutánea: n= 56 (37%), ≥2: 22 (15%)
  - Hepática: n= 54 (36%), ≥2: 28 (19%). VOD: 5 casos (3,4%)
- Recuperación hematológica:
  - Mediana >500/µL PMN: 11 d (rango 6-18) Media: 10,9
  - Mediana >20.000/µL: 11 d (rango 0-85) Media: 14,4



Serie global: 74,5% vivos a los 5 años y 50% a los 10 años

#### -Mediana supervivencia por patologías:

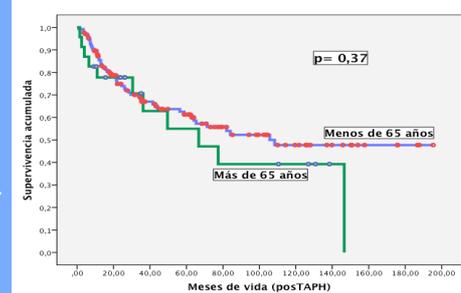
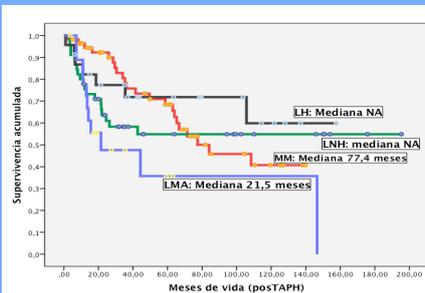
- Leucemia aguda: 21,5 meses
- Linfoma no Hodgkin y linfoma Hodgkin: No alcanzada
- Mieloma múltiple: 77,9 meses
- No hubo cambios de supervivencia según el periodo de estudio a lo largo de los 16 años

#### -Resultados por edad:

- No hay diferencias significativas en cuanto a SG por edad (65 años), siendo la mediana de supervivencia en menores de 106 meses por 67 en mayores
- No habiendo diferencias en cuanto al manejo (profilaxis, número células infundidas, soporte); hay predominio de mielomas (67%; p=0,046), mayor toxicidad digestiva grado >1 (p=0,004) y de mucositis (p=0,04)
- Días Ingreso post-infusión: 19 días vs 17 días (0.046) a favor de menores de 65 años

#### - Episodio febril: n=144 (96%)

- Doc. Microbiológica: n=49 (33%), sepsis en 43 casos (29%). Predominio de grampositivos (60%), solo una infección fúngica invasiva (candidemia) (0,07%)
- Doc. Clínica: n=34 (23%)
- FOD: n= 61 (41%)
- Fiebre tardía, después de injerto: n=32 (21%)
- Fiebre de síndrome injerto: 19 (13%)
- Soporte transfusional:
  - Concentrado de hematies (mediana): 2 (rango 0-24)
  - Pool plaquetas (mediana): 3 (rango 0-20)



### Conclusiones:

La valoración del análisis de nuestra serie nos permite conocer: 1) indicaciones y situación de enfermedad al trasplante; 2) efectos tóxicos de los esquemas utilizados así como dirigir las medidas para combatirlos y 3) características de los episodios infecciosos (con predominio de grampositivos e infrecuencia de micosis sistémicas), y como planificar la profilaxis. Igualmente, una comparación con lo publicado, nos permiten concluir que nuestros datos son satisfactorios respecto resultados y toxicidad. Por otro lado, el subanálisis de influencia de la edad, nos anima, tras una adecuada selección de casos, a continuar ampliando el procedimiento a pacientes de edad superior a 65 años.

## Poster 09

## BRENTUXIMAB: Experiencia de nuestro centro

A. Varzaru, M. Panero, L. Marriaga, M. Mascarell, M<sup>a</sup> Jose Fernández Llavador, J. Marco, M. Fernández Zarzoso, P. Ribas, M<sup>a</sup> Jose Cejalvo, M. Pedreño, M<sup>a</sup> Luz Juan, M<sup>a</sup> Jose Sayas, A. Tolosa, A. Del Arco, J. De La rubia, Servicio de Hematología, Hospital Dr Peset, Valencia

**Introducción:**

Brentuximab vedotina es un anticuerpo conjugado anti-CD30 con eficiencia demostrada en pacientes con neoplasias malignas CD30+, entre ellas el linfoma de Hodgkin y el linfoma anaplásico de células grandes. También se ha observado una actividad prometedora en otros linfomas que expresan el CD30. Debido a su aceptable perfil de toxicidad y a su significativa eficacia clínica, brentuximab vedotina en monoterapia es un tratamiento aprobado para los paciente que presentan recaídas de estas enfermedades.

**Caso 1:** Mujer de 30 años con antecedentes de retraso mental moderado y trastorno distímico fue diagnosticada en Julio de 2008 de Linfoma de Hodgkin celularidad mixta, estadio IIA sin factores pronósticos adversos.

Recibió QT de 1era línea con ABVD x 8 ciclos. En la PET-TAC que se realiza al final del tratamiento se aprecia progresión de la enfermedad. En la histología inicial, las células tumorales CD 30+ presentaban expresión aberrante de CD20/CD79a, lo que explicaría la resistencia a la QT de primera línea. Recibió tratamiento de 2ª línea R-GEVI x 3 ciclos, con enfermedad estable.

Seguidamente se administra QT de 3ª línea con GDP x 6 ciclos. Tras 2 ciclos de GDP se realiza aféresis de progenitores hematopoyéticos. En situación de buena respuesta parcial en Noviembre de 2010 se realiza trasplante autólogo. En Marzo 2012 la paciente ingresa por disnea marcada y se objetiva una recaída a nivel pulmonar del Linfoma de Hodgkin.

Dado que la paciente no se considera candidata a trasplante alogénico, inicia tratamiento de 4ª línea con Brentuximab vedotin, recibiendo 9 ciclos. En la evolución tras 9 ciclos de Brentuximab está en remisión. Seis meses tras terminar el tratamiento se observa una nueva recaída a nivel pulmonar y se decide tratar con radioterapia, que disminuye la masa pulmonar pero aparecen adenopatías en otras áreas. En Abril 2014 se decidió volver a reiniciar el tratamiento con Brentuximab, recibiendo hasta ahora 13 ciclos, sin que se observe progresión de la enfermedad.

**Caso 2:** Mujer de 47 años diagnosticada en Julio de 2010 de Linfoma de Hodgkin tipo celularidad mixta, estadio IIIB, con afectación mediastínica. Llevó tratamiento de 1ª línea con ABVD (6 ciclos), alcanzando Remisión Completa.

A los 30 meses de finalizar el tratamiento, 1ª recaída a nivel pulmonar y adenopatías supradiaphragmáticas.

Comienza con tratamiento de rescate con ESHAP. Tras 2 ciclos de tratamiento se realiza PET-TAC de evaluación, encontrándose una Respuesta Parcial Mayor.

Se continúa QT con el mismo esquema. Tras 3º ciclo se realiza aféresis de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, y tras 4 ciclos de ESHAP se vuelve a evaluar la respuesta (para considerar consolidación con TASPE), pero se objetiva progresión de la enfermedad. Se decide entonces inicio de tratamiento con Brentuximab.

Tras 4 ciclos, se realiza PET-TAC, observándose muy buena respuesta parcial, con sólo una adenopatía con captación patológica. Ha seguido el tratamiento y está pendiente de reevaluar nuevamente la respuesta.

**Caso 3:** Mujer de 50 años, con antecedentes de cirrosis biliar primaria, que se diagnostica de Linfoma anaplásico ALK+ estadio IVA (infiltración de la médula ósea), IPI intermedio-alto en Octubre 2012. Inicia tratamiento de primera línea con CHOP x 6 ciclos, estando en remisión completa tras finalizarlo. Dado que se trata de un linfoma de alto grado se decide realizar un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos. Dos semanas antes del trasplante la paciente ingresa por fiebre y unas lesiones cutáneas a nivel dorsal. Se realiza biopsia de una de las lesiones siendo compatible con infiltración cutánea por linfoma anaplásico, ALK+.

Se inicia QT de rescate con ESHAP, recibiendo 2 ciclos y después autotrasplante de progenitores hematopoyéticos en Junio 2013.

Dos meses tras el trasplante se realiza biopsia de médula ósea, dado que la paciente no había recuperado los parámetros hemoperiféricos, que muestra infiltración por linfoma anaplásico ALK+. La paciente inicia QT de 3era línea con Brentuximab. Tras recibir 4 ciclos presenta empeoramiento del estado general, hipoxemia y fiebre mantenida. Finalmente entra en fallo multiorgánico y es éxitus.

La necropsia evidencia infiltración multiorgánica por linfoma.

**Caso 4:** Varón de 36 años diagnosticado en Junio 2011 de Linfoma de Hodgkin tipo celularidad mixta, estadio IVB, índice Hasenclever 4 con síndrome hemofagocítico asociado y polineuropatía periférica en relación con síndrome paraneoplásico asociado.

Recibió tratamiento con ABVD (6 ciclos), obteniendo Respuesta Hematológica completa (PET negativo tras 2 ciclos) y resolución del sd. Hemofagocítico así como el sd paraneoplásico.

A los 22 meses de finalizar tratamiento de 1ª línea, en Octubre 2013, recaída con múltiples adenopatías (hipercaptantes en PET-TAC) a nivel cervical, supraclavicular, axilar y receso subpectoral izquierdo, paratraqueal, hilar, peri pancreáticas, retrocrural derecho, paraaórtica, interaortocava, retrocava e iliaca externa izquierda, así como hipermetabolismo espléxico, con infiltración de médula ósea. Además importante sintomatología B.

Comienza con QT rescate según esquema ESHAP. Tras 2 ciclos no se evidencia respuesta clínica y por PET-TAC se confirma progresión de enfermedad.

Se cambia a 3ª línea de tratamiento con IGEV. Tras un ciclo del mismo, y tras observarse recaída refractaria a la QT, el paciente sufre un importante deterioro del estado general con fallo hepático, renal y medular.

Finalmente, comienza tratamiento con Brentuximab (Abril 2014).

Tras 1 ciclo de Brentuximab, resolución del fallo renal y descenso de los parámetros hepáticos, que se normalizan tras el 2º ciclo. El fallo medular también se corrige tras el 3º ciclo de Brentuximab. Además, mejoría franca del estado general.

Tras 4 ciclos de Brentuximab se realiza PET-TAC, encontrándose el paciente en Remisión Completa.

Al no disponer de donante, mientras se realiza la búsqueda, ha recibido un total de 11 ciclos.

**Conclusiones:**

- Brentuximab vedotina es una buena opción terapéutica para pacientes con Linfoma de Hodgkin y Linfoma anaplásico en recaída.
- En nuestra experiencia: el Brentuximab es un fármaco de fácil manejo y bien tolerado (no hemos observado reacciones adversas en ninguno de los pacientes).
- En todos los pacientes diagnosticados de Linfoma de Hodgkin se ha obtenido respuesta al tratamiento, que en ocasiones han sido respuestas completas. Ha habido un caso en el que ha mostrado eficacia en el retratamiento.
- El Brentuximab nos ofrece la oportunidad de obtener buenas respuestas en pacientes que van a someterse a un Alo-TPH.
- La única paciente con el diagnóstico de Linfoma anaplásico, fue refractaria.

**Bibliografía:**

Brentuximab vedotin, Stephen M. Ansell, *Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN*, November 20, 2014, Blood: 124(22)

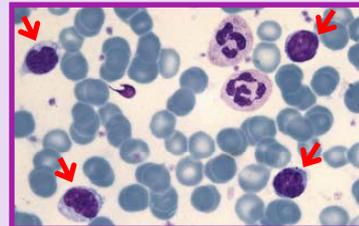
# Poster 10

## SÍNDROME DE SÉZARY EN PACIENTE CON DÉFICIT DE PROTEÍNA S

Tomsa IC, De Paz FJ, Verdú JJ, Palmero MF, Tarín F, Niveiro M\*, Planelles M\*,  
 Sánchez MJ, Giménez A, Jiménez M, Orduna MT, Cabrera V, Marco P.  
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. \*Servicio de Anatomía Patológica.  
 Hospital General Universitario de Alicante.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sézary (SS) es una entidad clínico - patológica rara entre los linfomas T cutáneos, caracterizada por la tríada: eritrodermia, linfadenopatía generalizada y diseminación leucémica de las células malignas conocidas como células de Sézary. La EORTC revisó el sistema de estadije, introduciendo el grado de afectación sanguínea como factor pronóstico mayor. Siguiendo este concepto se define B0<5% y B1>5% células de Sézary y B2: reordenamiento clonal para el gen TCR más a) expansión clonal CD4+ con CD4+:CD8+>10 o b) expansión CD4+ con expresión aberrante de marcadores pan-T/perdida de CD7 o CD26. En el SS el fenotipo que más se ha descrito es el del linfocito T CD4+ con memoria tipo central.



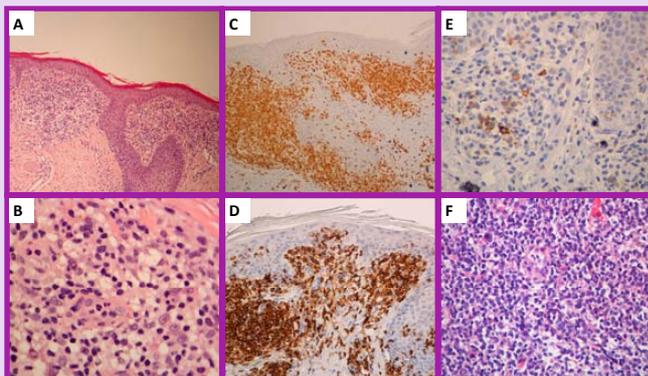
Celulas de Sézary en sangre periférica

### CASO CLINICO

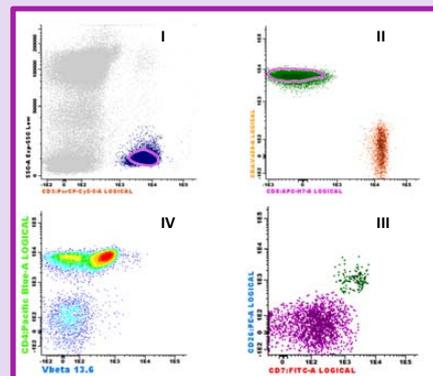
Varán de 52 años, fumador activo, anticoagulado con Sintrom por déficit de proteína S (PS), con antecedentes de trombosis mesentérica y trombosis femoral izquierda y síndrome postflebitico residual. Se remite desde Dermatología para valoración de linfocitosis, eritrodermia generalizada y prurito refractario al tratamiento con antihistaminicos y corticoides de más de 1 año de evolución. La exploración física muestra adenopatías palpables de 2,5x2 cm, axilares bilaterales, inguinales y supraclavicular izquierda sin visceromegalias, confirmadas en TC cervico-toraco-abdomino-pelvico. En estudio de sangre periférica se objetiva la presencia de linfocitos maduros atípicos con núcleo cerebriforme -células de Sézary (8000/μL). En el estudio por citometría de flujo de la sangre periférica se identifica una población de linfocitos T con inmunofenotipo aberrante y una ratio CD4:CD8 >10, sugestivo de SS. El análisis molecular del gen TCR detecta reordenamiento monoclonal para el fragmento VJ-A (Vβ 13.6). La biopsia cutánea es compatible con un proceso linfoproliferativo T CD4+ tipo SS. La biopsia ganglionar demuestra hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos sugerentes de proceso linfoproliferativo T CD4+.

**Juicio Diagnóstico:** SS estadio EORTC IV A2 B2 (eritrodermia generalizada; afectación de 3 regiones ganglionares, reordenamiento clonal para el gen TCR más expansión clonal CD4+ con CD4+:CD8+>10).

Se inició tratamiento con Gemcitabina i.v. apreciándose mejoría de las lesiones cutáneas. Tras el segundo ciclo el paciente ingresa por dolor y edemas en MMII siendo diagnosticado de isquemia arterial bilateral crítica en MMII con nula respuesta al tratamiento anticoagulante con Heparina sódica i.v. asociada a plasma (PS antigénica libre 13%) por lo que el Servicio de Cirugía vascular decide amputación de ambas piernas. Pendiente de completar tratamiento para valoración de respuesta.



Biopsia cutánea: infiltrado de linfocitos atípicos en la dermis papilar y focal epidermotropismo (A) 10X, (B) 40X. Inmunohistoquímica: linfocitos CD3+ (C) y CD4+ (D). Linfocitos grandes de mayor tamaño CD30+ (E). Biopsia de ganglio: expansión interfolicular constituida por proliferación linfoide monomorfa de tamaño pequeño (F).



Inmunofenotipo referido a la población de linfocitos T CD3+ (I), seleccionando la subpoblación T helper CD4+ (II): 75% presenta un inmunofenotipo CD7- y CD26- (III). Análisis de TCR : restricción oligoclonal de la secuencia Vβ 13.6 (IV).

### CONCLUSIONES

Nuestro paciente presenta la combinación de dos entidades *infrecuentes* el SS con una incidencia de 0,2:1.000.000 y el déficit de Proteína S con una incidencia de 0,16-0,21 %. La etiología de la isquemia arterial aguda en éste paciente podría haber sido secundaria a un estado de trombofilia (déficit de PS y paraneoplásica). En la literatura no se ha encontrado asociación entre el tratamiento con Gemcitabina y el déficit de proteína S como desencadenante de eventos isquémicos.

## Poster 11

# TEP EN PACIENTE JOVEN EN PROFILAXIS CON HBPM

Cabrera V\*, Sánchez MJ\*, Jiménez M\*, Gimenez A\*, Orduna MT\*, Tomsa IC\*, Marco P\*.  
\*Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Universitario de Alicante.

## INTRODUCCIÓN

La Trombocitopenia Inducida por Heparina es una grave complicación de la terapia anticoagulante con heparina no fraccionada y, menos frecuentemente, heparina de bajo peso molecular, en la que se forman anticuerpos IgG contra el complejo heparina-factor plaquetar 4. Se caracteriza por un descenso en el recuento plaquetar asociado con complicaciones trombóticas a partir de 5-10 días, habitualmente, de tratamiento con heparinas.

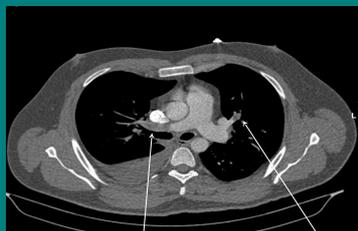
## CASO CLÍNICO

Varón de 36 años sin AP de interés, intervenido de artrodesis lumbar L1-L5 por fracturas vertebrales L1, L2 y L5 con desplazamiento y ocupación del espacio epidural tras accidente practicando parapente, pautándose posteriormente analgesia y tromboprofilaxis con Bemiparina 3500 UI/24h.

Tras una semana presenta pico febril (39°C) y deterioro del estado general por lo que se realiza analítica sanguínea y de orina, objetivándose trombocitopenia grave de 8000 plq/mm<sup>3</sup>, leucocitosis 29000/mm<sup>3</sup>, Hb 8,6 g/dl, PCR 26,53 mg/ml y orina con piuria y hematuria, siendo diagnosticado de sepsis de origen urinario. Se suspende HBPM y se instaura tratamiento antibiótico por la sospecha clínica. A pesar de una baja probabilidad pre-test según 4Ts score, se solicita prueba (HIPA) anticuerpos anti complejo heparina-FT4 con resultado 7,40 U/ml (valor normal < 1 U/ml) e inmediatamente se inicia Fondaparinux 2,5 mg/24h.

A las 12 horas el paciente presenta cuadro de disnea súbita, confirmándose TEP masivo bilateral en Angio-TAC urgente.

Se contacta con Rx Intervencionista y se procede a realizar trombectomía mecánica. En un primer intento por vía femoral derecha se fracasa debido a que la guía se va a cavidades izquierdas por CIA no conocida. Tras acceder a arteria pulmonar derecha por yugular derecha se realiza trombectomía con tromboaspiración y angioplastia con balón, lográndose recanalizar arteria del lóbulo inferior y parcialmente la del superior. Previo a colocación de filtro de vena cava inferior, el paciente sufre parada cardíaca, siendo reanimado y trasladándose a UCI donde finalmente es exitus.



TROMBO EN PRICIPAL DERECHA Y LSI



AUMENTO DE CAVIDADES DERECHAS Y DESPLAZAMIENTO DEL SEPTO

## CONCLUSIONES

La TIH es una complicación grave, que asocia alta morbilidad y mortalidad en pacientes en terapia con heparina no fraccionada, aunque también ocurre con HBPM. A pesar de que las guías recomiendan que el diagnóstico puede ser excluido con un score bajo de probabilidad pre-test (evidencia 2B) es importante tener en cuenta el papel del ensayo antigénico para el diagnóstico y posterior manejo. La preferencia de un tratamiento profiláctico vs terapéutico debe ser individualizada y en muchos casos se trata de decisiones difíciles.

## BIBLIOGRAFÍA

- How I diagnose and manage HIT. Warkentin TE. Hematology Am Soc Haematol Educ Program. 2011:143-9.
- Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. Watson et al. British Journal of Haematology. Oct. 2012.

# Poster 12

## SÍNDROME DE UPSHAW-SCHULMAN

Orduna MT, Hernández L, Botella C, Cabrera V, Sánchez-Sempere MJ, Tomsa I, Giménez A, Jiménez M, Lucas FJ, Marco P  
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Alicante

### INTRODUCCIÓN

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) hereditaria, también conocida como síndrome de Upshaw-Schulman es consecuencia de la mutación del gen ADAMTS13 y provoca una ausencia o disminución de la actividad de la enzima ADAMTS13. El patrón de herencia es autosómico recesivo. Su incidencia se sitúa en un millón de habitantes-año. Su debut acontece generalmente en la infancia en forma de episodios recurrentes de hemólisis aguda, pero también puede aparecer en adultos por primera vez. Los episodios suelen ser desencadenados por infección, embarazo, cirugía o pancreatitis. El tratamiento consiste en la infusión de plasma durante los episodios o de manera profiláctica para prevenirlos.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 24 años de origen ecuatoriano sin antecedentes personales ni familiares de interés que durante el tercer trimestre de embarazo consulta por dolor abdominal y diarrea de tres días de evolución junto con petequias en parte anterior del tórax. En la analítica sanguínea presenta datos de insuficiencia renal, hemoglobina de 7.7 g/dL y trombopenia de 19.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> junto con esquistocitosis en sangre periférica. Se establece el diagnóstico de púrpura trombótica trombopénica asociada a la gestación. Se realiza cesárea de urgencia y posteriormente se inicia recambio plasmático y corticoterapia en pauta descendente con buena respuesta. El recién nacido fallece a las 3 semanas.

A los quince días del alta, acude de nuevo por disminución de la agudeza visual en forma de cuadrantanopsia izquierda. En la TAC se evidencia un infarto hemorrágico subagudo crónico en territorio occipital derecho. Se inicia recambio plasmático y corticoterapia en pauta descendente con buena respuesta y sin secuelas neurológicas.

Dos años después, en el tercer trimestre de su segundo embarazo se detecta una trombopenia de 30.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> en una analítica de control. Esta vez no se objetiva anemia, insuficiencia renal ni clínica neurológica. Se inicia terapia con recambio plasmático y corticoides con buena respuesta. Se realiza cesárea programada con recién nacido vivo.

En el año 2014, durante el primer trimestre de su tercer embarazo, se detecta una trombopenia de 43.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> sin otros hallazgos de interés iniciándose recambio plasmático y corticoides con buena respuesta. Esta vez, se procede a la determinación de parámetros relacionados con la enzima ADAMTS13 con los siguientes resultados: Prerrecambio plasmático: antígeno ADAMTS13 39.7 ng/mL y anticuerpos anti IgG anti-ADAMTS13 negativos. Posrecambio plasmático: antígeno ADAMTS13 187 ng/mL y anticuerpos anti IgG anti-ADAMTS13 negativos. Tras estos hallazgos se emite el diagnóstico de síndrome de Upshaw-Schulman y se inicia terapia con infusión de plasma y buena respuesta. En la semana 20, mediante una ecografía de rutina, se detecta feto muerto. El estudio genético de los hermanos y familiares está pendiente.

#### HALLAZGOS al INICIO de CADA EPISODIO

PRIMER EPISODIO	SEGUNDO EPISODIO	TERCER EPISODIO	CUARTO EPISODIO
Trombopenia ---- 19.000 plaquetas/μL	Trombopenia ---- 37.000 plaquetas/μL	Trombopenia ---- 30.000 plaquetas/μL	Trombopenia ---- 40.000 plaquetas/μL
Anemia ---- 7.7 g/dL	Anemia ---- 10.1 g/dL	Sin anemia	Sin anemia
Esquistocitosis	Esquistocitosis. Síndrome leucoeritroblástico	Sin alteraciones morfológicas en sangre periférica	Macrotrombocitos
Datos de hemólisis	Datos de hemólisis	Sin datos de hemólisis	Sin datos de hemólisis
Diarrea acuosa junto con dolor abdominal cólico de 3 días de evolución	Disminución de la agudeza visual y molestias inespecíficas en la cabeza	Mareos, parestesias en ambos brazos	Sensación de calor en manos y pies
Insuficiencia renal aguda	Sin insuficiencia renal	Sin insuficiencia renal	Sin insuficiencia renal
Petequias en parte anterior del tórax	Sin clínica de trombosis/hemorragia	Sin clínica de trombosis/hemorragia	Sin clínica de trombosis/hemorragia

TERCER EPISODIO	PRE-recambio plasmático	POS-recambio plasmático	Valores normales
Antígeno ADAMTS13	39.7 ng/mL	187 ng/mL	170-370 ng/mL
IgG anti-ADAMTS13	NEGATIVOS	NEGATIVOS	NEGATIVOS

### CONCLUSIÓN

El diagnóstico de síndrome de Upshaw-Schulman nos enfrenta a varias cuestiones todavía discutidas, dada la escasa prevalencia del síndrome, en cuanto al tratamiento y al pronóstico. Primeramente, es importante, recordar, que el tratamiento se basa únicamente en la infusión de plasma, no es necesario el recambio. Los esteroides no están indicados. En nuestro caso, el embarazo ha sido el factor desencadenante de los tres episodios, por lo que siempre hemos recomendado a la paciente ausencia de nuevos embarazos. No obstante, la literatura afirma que el embarazo no está contraindicado en este tipo de pacientes. Por lo que, llegado el caso, es preciso disponer de varias directrices para el manejo de las siguientes cuestiones: prevención de un nuevo episodio de PTT si la paciente iniciara una nueva gestación, que incluye determinar la frecuencia de infusión de plasma y períodos de tiempo para control y seguimiento. A día de hoy, no existen parámetros de laboratorio que predigan nuevas recaídas y tampoco hay consenso en las estrategias de prevención de nuevos episodios. La decisión de infundir plasma de manera profiláctica conlleva riesgos inherentes a la transfusión. Se espera que en un futuro esté disponible la enzima ADAMTS13 recombinante como alternativa terapéutica y profiláctica.

## Poster 13

### A PROPÓSITO DE UN CASO DE ENFERMEDAD HEMOLÍTICA EN EL RECIÉN NACIDO POR INCOMPATIBILIDAD ABO: MONITORIZACIÓN GESTACIONAL

Sánchez-Sempere MJ, Cabrera V, Hernández L, Giménez A, Jiménez M, Tomsa IC, Cabrera V, Orduna MT, Marco P.

*Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Alicante.*

#### INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos ABO tipo IgG, que cruzan la placenta son la causa más común de enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido (EHFRN). Presentamos un caso de EHFRN y posterior seguimiento de la madre en nueva gestación.

#### OBJETIVO

Detectar la presencia de anticuerpos de clase IgG anti-A y anti-B de origen materno que podrían afectar al feto, y realizar la titulación de anticuerpos empleando el reactivo sulfhidrilo.

**Principio de la técnica:** El tratamiento de los anticuerpos tipo IgM con reactivos sulfhidrilo anula tanto la aglutinación como la actividad dependiente del complemento. La actividad de los anticuerpos antes y después de ser tratados con estos reactivos son útiles para establecer el tipo de inmunoglobulina. El tratamiento con sulfhidrilo también se utiliza para eliminar la actividad de los anticuerpos IgM permitiendo la detección de anticuerpos IgG coexistentes.

#### CASO CLÍNICO

Recién nacido de 4 días, de padre sano grupo sanguíneo AB y Rh positivo y madre primigesta, sana, grupo sanguíneo AB 0 y Rh positivo, es remitido a Urgencias por ictericia generalizada transcurridas 24 horas de ser dado de alta. A la exploración se objetiva coloración icterica generalizada pero resto de la exploración por órganos y sistemas fue normal. En analítica urgente destaca una Bilirrubina total: 22,47 mg/dL; bilirrubina directa: 1,52 mg/dL; Bilirrubina indirecta: 20,95 mg/dL. Función renal, iones y gasometría normal. Hb: 13,7 g/dL; Hto:38%; Leucocitos: 11.170/uL; Plaquetas 258.000/uL.

El paciente es grupo sanguíneo (GS) A, Rh positivo. Se realiza test de coombs directo siendo positivo y se detecta la presencia de aglutininas anti-A tipo IgG y activas a 37°C en el plasma fetal. Ante la existencia de incompatibilidad ABO maternofetal, se ingresa al paciente en Unidad de Cuidados Intermedios de Neonatología para monitorización, se inicia fototerapia y continua alimentación con leche materna. Progresivamente descienden los niveles de bilirrubina hasta alcanzar una cifra de 12,4 mg/dl el día que es dado de alta.

Actualmente la madre del paciente, presenta nueva gestación y dados los antecedentes es remitida a la consulta de Medicina Transfusional para seguimiento y monitorización de los anticuerpos IgG anti-A y anti- B durante la gestación.

#### RESULTADOS

Desde el inicio de la gestación, se realizan 2 controles, el primero en la semana 11 de gestación: se detecta un título de anti-A IgG 1/16 y anti-B IgG 1/8, posteriormente en la semana 18 de gestación se ha encontrado un título de anti-A IgG 1/64 y anti-B IgG 1/16. Los resultados obtenidos no se consideran de alto riesgo para desarrollar incompatibilidad feto-materna.

#### CONCLUSIÓN

La incompatibilidad por el sistema ABO en el recién nacido es frecuente, ocurre en aproximadamente el 20% de todos los embarazos y aunque las manifestaciones clínicas pueden variar ampliamente, se sabe que siempre existe algún grado de enfermedad hemolítica.

Los anticuerpos ABO tipo IgG que cruzan la placenta son la causa más común de enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido. Afortunadamente su presentación es leve a moderada y raramente es clínicamente importante, produciendo usualmente un cuadro de ictericia leve que cede con fototerapia. La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido se presenta por lo general en fetos de recién nacidos con grupos sanguíneos A o B de madres de grupo O, y puede ocurrir con el primer embarazo.

## Poster 14

## MASTOCITOSIS SISTÉMICA BIEN DIFERENCIADA: UN HALLAZGO INCIDENTAL TRAS APENDICECTOMÍA

Sánchez-Sempere MJ, Verdú JJ, De Paz FJ, Tarín F, Giménez A, Jiménez M, Tomsa IC, Cabrera V, Orduna MT, Marco P.  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Alicante.

### INTRODUCCIÓN

La mastocitosis sistémica (MS) es una enfermedad heterogénea caracterizada por la proliferación clonal de mastocitos, que se acumula en diversos órganos y tejidos, principalmente la piel, la médula ósea, el tracto gastrointestinal, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. Los síntomas derivan de los productos secretados por los mastocitos o de la infiltración de órganos por los mismos. En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la mastocitosis se agrupa en siete subtipos diferentes: mastocititis cutánea (MC), MS indolente (MSI), mastocitosis asociada a otra hemopatía clonal (MAHC), mastocitosis sistémica agresiva (MSA), leucemia de mastocitos (LMC), sarcoma de mastocitos y mastocitoma extracutáneo.

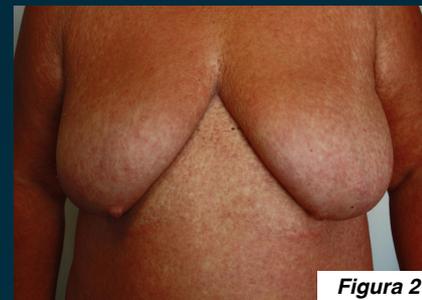


Figura 2

### CASO CLÍNICO

Paciente de 49 años, intervenida de apendicitis aguda, es remitida a nuestra consulta tras obtención de un resultado anatomopatológico de mastocitosis apendicular (Figura 1). La paciente con historia de reacción alérgica a penicilinas y derivados, diagnosticada de urticaria pigmentosa desde la infancia, refiere episodios de prurito generalizado y flushing toraco-facial relacionado con el estrés o la exposición al calor. Asocia dolores abdominales y diarrea crónica.

A la exploración física destaca un exantema maculo-papular generalizado con signo de Darier positivo, sin objetivarse adenopatías periféricas ni organomegalias (Fig. 2). Los datos de laboratorio no evidenciaron alteraciones hematimétricas ni bioquímicas salvo una Triptasa de 96.1 µg/L (0 - 13,5 µg/L) e Histamina de 0.21 µg/L (0 - 0,1 µg/L). El nivel de Inmuboglobulinas fue normal. En el aspirado de médula ósea se objetiva una infiltración de un 10% de mastocitos en diferentes estadios de granulación, formando acúmulos frecuentes, sin identificar atipias morfológicas significativas de los mismos (Fig. 3). El estudio de médula ósea por citometría de flujo reveló un aumento de mastocitos con inmunofenotipo normal salvo una débil expresión de CD25 (figura 3. En azul representa la población de mastocitos de la paciente y la línea roja delimita una población de referencia de mastocitos CD25+, CD2+). En las pruebas de imagen, la serie ósea no reveló signos de osteopenia ni lesiones osteolíticas o osteoescleróticas y TC-abdominopélvico no objetivó organomegalias ni otras lesiones infiltrativas. La biopsia de médula ósea identificó un infiltrado difuso y masivo, superando el 90% de la celularidad, de células de citoplasma amplio, débilmente eosinófilo, granulares con discreta atipia nuclear, concordante con mastocitos. El estudio inmunohistoquímico fue positivo con c-kit y CD45. En la biopsia cutánea se objetivan numerosos mastocitos en dermis papilar, positivos para c-kit.

En la actualidad la paciente solo precisa tratamiento sintomático con cromoglicato disódico y antihistamínicos puntualmente.

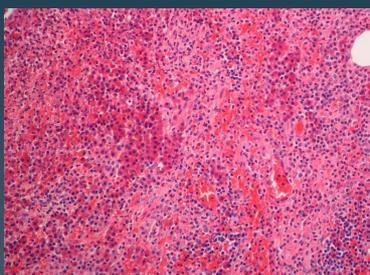


Figura 1

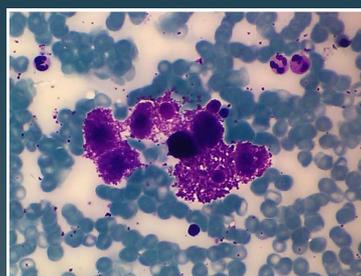


Figura 3

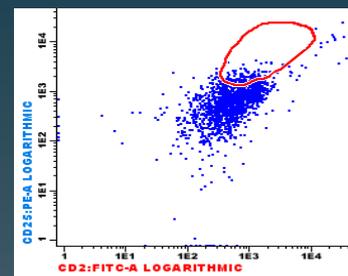


Figura 4

### CONCLUSIÓN

El caso expuesto nos muestra una muy rara presentación de MS, la apendicitis aguda, resultante de la infiltración por mastocitos y la liberación de mediadores mastocitarios que debe considerarse como una causa potencial de apendicitis aguda en pacientes con MS con clínica de dolor abdominal agudo.

Este caso también revela una variante de MS de buen pronóstico, no establecida en la actual clasificación de la OMS, pero definida en los últimos estudios realizados por Red Española de Mastocitosis (REMA); la mastocitosis sistémica bien diferenciada (MSBD).

La MSBD es una rara variedad de mastocitosis sistémica indolente que se caracteriza por un infiltrado de mastocitos maduros, conglomerados, de forma redondeada y totalmente granulados, morfológicamente bastante similares a los mastocitos de médula ósea normales. Inmunofenotípicamente carentes de expresión CD25 y CD2 y ausencia de la mutación activante de c-kit.

# Poster 15



## ANÁLISIS DEL TIPO DE PETICIONES Y MOTIVOS TRANSFUSIONALES RECIBIDAS DESDE SERVICIO DE URGENCIAS

P. Cárcel-Corella, T. Bautista-Claver, M.D. Carrera-Merino, V. Cánovas-Giménez, D. Gómez-Toboso, C. Benet-Campos, J.R. Mayans-Ferrer.  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Arnau de Vilanova de Valencia

### INTRODUCCIÓN:

En nuestro hospital el Servicio de Urgencias es uno de los servicios que más solicitudes de transfusión realiza; en los últimos meses hemos detectado un aumento de las solicitudes del tipo Cruzar y Reservar. Las peticiones de Cruzar y Reservar que finalmente no acaban en transfusión generan un gasto en trabajo del personal de Banco de Sangre y de reactivos que no reportan ningún beneficio para la asistencia clínica. Con el objetivo de evaluar la adecuación o no de estas peticiones hemos realizado el siguiente estudio.

### MATERIAL Y MÉTODOS:

Analizamos de manera retrospectiva todas las solicitudes recibidas desde Servicio de Urgencias en el periodo comprendido entre 01/10/2014 al 31/10/2014. Para cada solicitud analizamos el tipo de petición (cruzar y reservar, transfusiones directas y peticiones dobles) y el motivo transfusional de las solicitudes de Cruzar y Reservar que finalmente no se transfundieron. Para todas las peticiones de Cruzar y Reservar que finalmente no fueron transfundidas se ha analizado el motivo transfusional. Para ello hemos recuperado las peticiones en papel que guardamos en el área de trabajo del Banco de Sangre durante 2 meses y las hemos revisado conjuntamente con los datos del sistema informático (BLUE GRIFOLS 5.2).

### RESULTADOS

Durante el mes de octubre de 2014 se han recibido 94 peticiones de transfusión del Servicio de Urgencias de nuestro centro. Estas peticiones se han agrupado en tres tipos: peticiones de Cruzar y Reservar, peticiones de transfusión directa, peticiones dobles (solicitud de transfusión y Cruzar y Reservar simultánea). Las peticiones de Cruzar y Reservar a su vez de agrupan en dos subtipos: las que finalmente acaban en transfusión y las que no (ver tabla 1).

TIPOS DE PETICIONES	Nº peticiones	%
<b>Cruzar y Reservar</b>	<b>64</b>	<b>68</b>
- SIN Transfusión	43	67.2
- CON Transfusión	21	32.8
<b>Transfusión directa</b>	<b>27</b>	<b>28.7</b>
<b>Peticiones dobles</b>	<b>3</b>	<b>3.2</b>
<b>TOTAL</b>	<b>94</b>	<b>100</b>

Tabla 1: Número y porcentaje del los tipos de peticiones recibidas

CRUZAR Y RESERVAR SIN TRANSFUSIÓN POSTERIOR		
MOTIVO TRANSFUSIONAL	Nº	%
Anemia	16	37.2
Hemorragia digestiva	12	27.9
Hemorragia urológica	5	11.6
Otras hemorragias*	6	13.9
Otros motivos**	4	9.2

Tabla 2: motivos transfusionales de peticiones de Cruzar y Reservar no transfundidas.

\* Otras hemorragias (6 peticiones): hemorragia (2), metrorragia (2), hemoptisis (1), hemoperitoneo (1), sangrado amigdalar (1)

\*\* Otros motivos (4 peticiones): intervención quirúrgica (1), neoplasia de próstata (1), palidez (1), quiste renal complicado (1).

De las 64 peticiones (68%) de Cruzar y Reservar, finalmente no se transfundieron 43 (67.2%).

El motivo transfusional de las peticiones de Cruzar y Reservar sin transfusión posterior se recoge en la tabla 2.

### DISCUSIÓN:

- El porcentaje de peticiones de Cruzar y Reservar recibidas desde el Servicio de Urgencias que finalmente no se transfunden es muy elevado (67.2%)
- En un 37.2% de los casos de Cruzar y Reservar sin transfusión posterior el único motivo transfusional que figura es el de anemia sin que conste sangrado agudo. Por otra parte, muchas de las peticiones en las que consta hemorragia como motivo transfusional tampoco llegaron a transfundirse.
- Somos conscientes que los facultativos que trabajan en el Servicio de Urgencias no tienen datos suficientes del paciente y que trabajan en unas condiciones de estrés que no son las más idóneas.

### CONCLUSIONES:

- Hemos observado un elevado porcentaje de solicitudes de Cruzar y Reservar por parte del Servicio de Urgencias que finalmente no se transfundieron.
- Un gran porcentaje de las peticiones de Cruzar y Reservar carecen de justificación según nuestros criterios.
- Hemos ampliado el estudio a más tiempo y a más servicios de este hospital, también demandantes de Cruzar y Reservar.
- Para intentar mejorar la práctica transfusional en nuestro hospital hemos puesto estos datos en conocimiento del Servicio de Urgencias y del Comité de Transfusión. Además se ha realizado una sesión general hospitalaria formativa para divulgar todos los pasos del proceso transfusional.

# Poster 16

## IMPLANTACIÓN DE UN PROTOCOLO DE CONTROL DE USO RACIONAL DE COMPONENTES SANGUÍNEOS. RESULTADOS PRELIMINARES.

Giмено BroseL MT, Serrano Picazo L, Cáceres Sansaloni A, Almela Rambla S, Arbelaez Olivar A, Guinot Martínez M, Más Esteve E, Blanquer Cots A, García Boyero R, Gozalbo Gascó T, Gascón Buj A, Clavel Pía J, Alarcón MJ, Cañigral Ferrando G.  
Hospital General Universitario. Castellón

### OBJETIVOS

La sangre es un recurso escaso, esencial en nuestro sistema sanitario, sujeto a un desequilibrio entre una demanda creciente de componentes sanguíneos (CS) por el avance continuo de la medicina y la disminución de la oferta por el envejecimiento en la población de donantes, cambios en los valores sociales y estrictos criterios médicos de selección.

Objetivo: Conocer el patrón y la calidad de utilización de los CS en nuestro entorno, para establecer medidas de mejora.

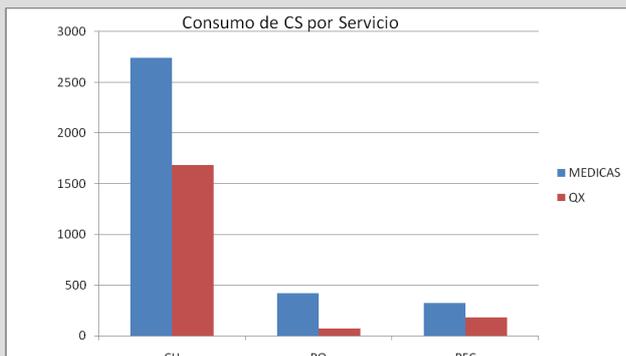
### MÉTODOS

Se diseña una sistemática de control de uso racional de hemoderivados.

Se realiza un análisis descriptivo de corte transversal en el periodo de Marzo a Septiembre de 2014 evaluando una muestra total de 1358 pacientes, obteniendo los datos del programa informático de Banco de Sangre Blue (Grifols). El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS.

Al ser un estudio preliminar se han analizado los siguientes parámetros: servicio que solicita la transfusión, nivel de hemoglobina y adecuada cumplimentación de la hoja de solicitud de los CS.

### RESULTADOS



SERVICIO	CH	PQ	PFC	TOTAL
HEMATOLOGIA	812	324	239	1375
URGENCIAS	715	30	33	778
UHD	183	19	0	202
CARDIOLOGIA	30	1	0	31
DIGESTIVO	294	25	34	353
M.INTERNA	280	13	13	306
NEFROLOGIA	428	8	1	437
ANESTESIA	340	7	40	387
TRAUMATOLOGIA	360	4	7	371
UROLOGIA	143	2	8	153
CIRUGIA	382	3	43	428
UCI	456	58	84	598
<b>TOTAL</b>	<b>4423</b>	<b>494</b>	<b>502</b>	<b>5419</b>

Cumplimentación adecuada			
	CORRECTA	TOTAL	%
Cirugía	259	433	59,82%
Hematología	742	816	90,93%
UCI	292	456	64,04%
Nefrología	205	429	47,79%
Anestesia	62	341	18,18%
M. Interna	196	281	69,75%
Traumatología	275	349	78,80%
Urología	115	143	80,42%
Urgencias	466	716	65,08%
UHD	133	184	72,28%
Cardiología	17	30	56,67%
Digestivo	209	295	70,85%
<b>Total</b>	<b>2971</b>	<b>4473</b>	<b>66,42%</b>

Nivel de Hb por servicios			
	Media (g/dl)	Min.	Max.
Cirugía	8,20	6,00	11,40
Hematología	7,97	3,50	10,90
UCI	7,10	3,00	9,40
Nefrología	7,67	5,00	9,10
Anestesia	8,52	4,00	11,90
M. Interna	7,50	2,90	9,60
Traumatología	7,93	5,00	10,50
Urología	7,35	5,50	9,10
Urgencias	7,00	3,70	11,70
UHD	7,32	4,50	9,60
Cardiología	8,22	7,20	9,20
Digestivo	7,63	5,10	9,90
<b>Total</b>	<b>7,63</b>	<b>2,90</b>	<b>11,90</b>

### CONCLUSIONES

Baja cumplimentación de la hoja de solicitud (66,42%), especialmente en las áreas quirúrgicas.

Gran variabilidad en el uso de los CS inter e intraservicios.

Aunque las cifras medias de Hb transfusional están dentro de los estándares de la SETS se detectan áreas de mejora en la calidad de la indicación.

Se hacen necesarios estudios comparativos entre diferentes centros hospitalarios.

La información, formación e implicación de todos los facultativos hospitalarios resulta fundamental en el éxito de la implantación del protocolo.

Estos resultados, aunque preliminares, reflejan los beneficios del control del uso racional de los CS.

# Poster 17

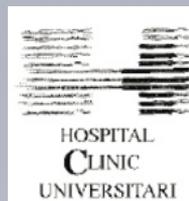


## SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO A PROPÓSITO DE UN CASO

Ballester I.<sup>1</sup>; Amat P.<sup>1</sup>; Cid A.<sup>2</sup>; Navarro B.<sup>1</sup>; Gómez M.<sup>1</sup>; Pérez Martínez, A.<sup>1</sup>; Teruel A.<sup>1</sup>; Remigia Pellicer MJ.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Hematología y Hemoterapia HCUV

<sup>2</sup> Servicio de Coagulopatías congénitas Hospital La Fe



### INTRODUCCIÓN

- ✦ El Síndrome de von Willebrand adquirido (SWVA) es una entidad poco frecuente.
- ✦ Alteración del Factor Von Willebrand que condiciona una clínica hemorrágica en pacientes sin historia personal previa o familiar de alteraciones del FvW.
- ✦ Posibles mecanismos patogénicos en SWVA:
  - ✦ Adsorción del FVW por células tumorales.
  - ✦ Degradación proteolítica de los multímeros de alto peso molecular (MAPM) del FVW.
  - ✦ Anticuerpos anti-FVW.
  - ✦ Complejos inmunes circulantes.
  - ✦ Déficit de síntesis y/o liberación del FVW.
  - ✦ Aclaramiento acelerado del FVW por macrófagos.

### CASO CLÍNICO

- ✦ Mujer de 77 años consulta por dolor abdominal y náuseas.
- ✦ Antecedentes personales:
  - ✦ HTA, DL, ACxFA (Hibor 3500 UI)
  - ✦ Valvuloplastia doble MI-AO disfuncional. Fuga protésica e insuficiencia mitral.
  - ✦ Anemia hemolítica 2ª a disfunción protésica
  - ✦ ERC
  - ✦ Ictus isquémico

### EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

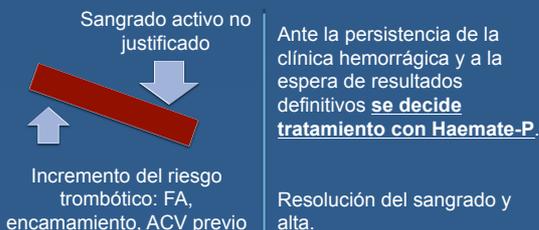
- ✦ Hemograma: L 6.97x10<sup>9</sup>/L, N 6.02x10<sup>9</sup>/L, Hb 10.7 g/dL, Pl 111x10<sup>9</sup>/L
- ✦ Hemostasia: TP 12.4", Quick 87%, INR 1.24, TTPA 31.9", Fib 4.96g/L, TT 20.6"
- ✦ TAC abdominal: Hematoma en la vaina de los rectos con sangrado activo. Embolización de las arterias epigástricas.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

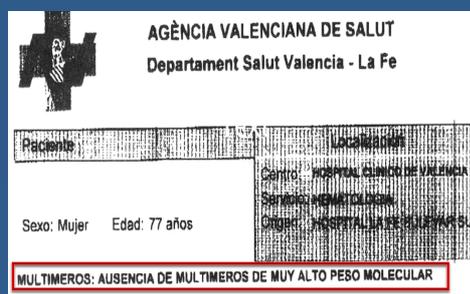
- ✦ Déficit de FVIII → FVIII 188.5%
- ✦ Trombopatía → Estudio de agregación plaquetar sin alteraciones.
- ✦ Enfermedad de von Willebrand → FvW Ag 206.6, FvW CoRisto 140.8
- ✦ **SDR. VON WILLEBRAND ADQUIRIDO:**
  - ✦ Disfunción cardíaca valvular con lisis de MAPM del FvW
  - ✦ Solicitamos MAPM



### INGRESADA EN MEDICINA INTERNA, NOS INTERCONSULTAN. EVALUACIÓN RIESGO/BENEFICIO



### CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA



### CONCLUSIONES

- ✦ El SWVA es un proceso raro, heterogéneo y de etiología múltiple.
- ✦ Probablemente las formas leves y moderadas pasen desapercibidas. Debe pensarse en él ante una diátesis hemorrágica no justificada.
- ✦ Las pruebas de coagulación rutinarias pueden estar normales y se necesitan estudios específicos.
- ✦ El tratamiento con éxito de la enfermedad o procesos subyacentes se sigue muy frecuentemente de la corrección del SWVA.
- ✦ En nuestro caso, no era posible corregir la alteración valvular, por lo que estaba indicado tratamiento sustitutivo con factor a pesar del alto riesgo trombótico de la paciente.
- ✦ Es extremadamente importante tener en cuenta la clínica a la hora de tomar decisiones médicas.

\*BIBLIOGRAFÍA: "Avances en el SWVA: aspectos más novedosos", Haematologica/edición española 2011; "Acquired von Willebrand syndrome in patients with ventricular assist device or total artificial heart", Schattauer 2010.

IX Reunión de la  
Anual **AVHH**  
CASTELLÓN 19 Y 20 DE FEBRERO DE 2015

Organizado por:



**REVISTA DE LA AVHH**

**nº 3**

Una publicación periódica de la AVHH

Valencia, febrero de 2015

**ISSN**

2445-1010 (Internet)

2445-1029 (Ed. Impresa)



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