

Febrero de 2016

4

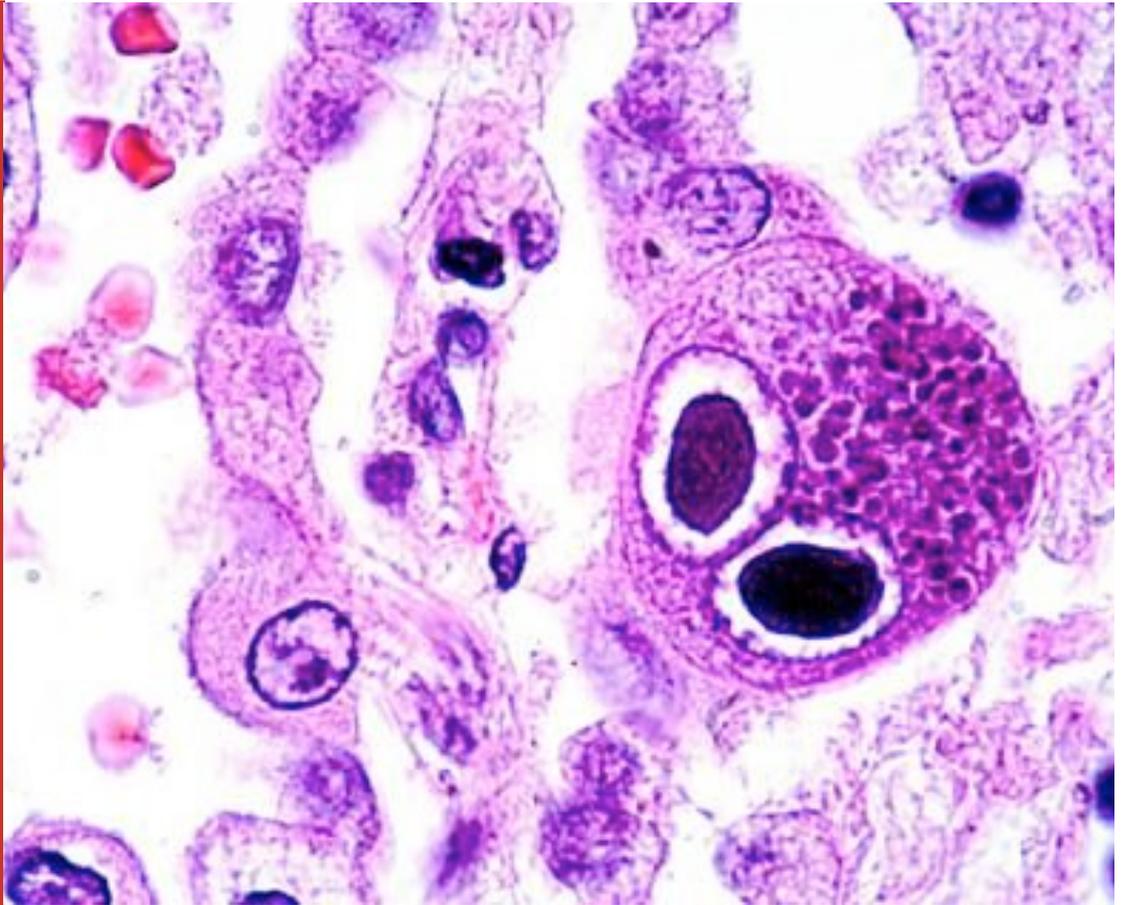
Esta es una publicación para su distribución entre los miembros de la AVHH, y sus contenidos están libres de copyright, pudiendo ser empleados en cualquier medio y circunstancia con la condición de citar su origen

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

Febrero de 2016

Publicación realizada con el soporte de la AVHH

Comité Editorial:
Santiago Bonadad
Amando Blanquer



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: Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia (AVHH)

Comité Editorial: Santiago Bonanad, Amando Blanquer

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

Rev Val Hematol y Hemot (2016);4

Contenido

03 Editorial

Cuarto número de la revista de la AVHH

04 Protocolos

Política de publicaciones del Proyecto PCM-EVW-ES. **Javier Batlle.**

11 Monografías

11 El sistema del complemento en la clínica hematológica. **Isidro Jarque.**

16 Novedades en el tratamiento de los Linfomas no Hodgkin de células T. **José Luis Piñana, Anabel Teruel, María José Terol**

20 Movilización de progenitores hematopoyéticos en sangre periférica: estrategias de rescate y preventivas. **Luis Hernández, Icíar Molina, Héctor Sarmiento**

25 Casos clínicos

34 Foro Farmacéutico: Bayer

36 La AVHH durante 2015

37 X Reunión Anual AVHH

Programa, ponencias y pósters presentados a la IX Reunión Anual de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia. Premios a los dos mejores pósters

Editorial

Guillermo Sanz Santillana

Queridos compañeros/as,

Celebramos este año la **10ª reunión anual de la AVHH** que, en esta ocasión, tendrá lugar en Valencia el **18 y 19 de febrero de 2016**. La reunión, como en años anteriores, tiene un elevado nivel científico y cuenta con ponentes de reconocido prestigio en el ámbito nacional e internacional, que nos ofrecerán su visión de las principales novedades en la biología y manejo de varias de las múltiples áreas de conocimiento que engloba nuestra especialidad. Como no podía ser de otra manera, nuestra reunión anual será un año más un espacio destinado no solo a la mejora de nuestra formación científica sino al intercambio de ideas y de puntos de vista que nos permitan mejorar nuestra práctica clínica diaria en la atención a nuestros pacientes. Creo sinceramente que todos debemos agradecer el notable esfuerzo realizado por el **Comité Organizador de la reunión anual 2016** para ofrecernos un programa completo, actual, bien balanceado y de notable interés, en el que se discutirán diversos temas que forman parte del esqueleto de nuestra especialidad médica.

Nuestra reunión servirá también para que, dentro de la Asamblea General de la AVHH, los diversos **grupos de trabajo** que la integren nos actualicen de forma resumida sus líneas de acción, destinadas a potenciar la investigación cooperativa en nuestra especialidad y comunidad autónoma. Estos grupos de trabajo son fundamentales para mantener la vitalidad de la AVHH y siempre podrán contar con nuestro total apoyo en el desempeño de sus actividades.

Creemos firmemente que la **Revista de la AVHH**, como órgano de expresión de nuestra asociación, merece y debe ser potenciada. En este sentido, la Junta Directiva está abierta a recibir las aportaciones de todos aquellos que deseéis colaborar en ella, tanto con trabajos científicos (revisiones, originales, casos clínicos) como con artículos de opinión que consideréis del interés general de los asociados.

En el último año la AVHH ha dado su apoyo a la realización de un número creciente de **cursos y actividades formativas** organizadas por ella misma, sus asociados, otros colectivos y la industria farmacéutica. Creemos que esta tarea continúa siendo parte esencial de nuestra actividad y esperamos contar con vuestras ideas para acrecentar su desarrollo cuantitativo y cualitativo.

Desafortunadamente, continuamos moviéndonos en un **entorno político, social y económico** complicado y lleno de incertidumbre. Aunque consideramos acertados y apoyamos expresamente los pasos que está dando en los últimos años la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, el marco legal de formación de especialistas en Hematología y Hemoterapia continúa incompleto y la misma existencia de nuestra especialidad amenazada. A pesar de las exigencias crecientes que nos demanda la sociedad, la cifra de especialistas en Hematología y Hemoterapia en situación de interinidad, con contratos precarios o ni tan siquiera con acceso al trabajo para el que se han formado durante años sigue creciendo. Además, nos enfrentamos, en el contexto de unos recursos cada vez más limitados, a la disponibilidad creciente de fármacos cada vez más eficaces pero de elevado coste. La AVHH deberá contribuir, con todos los recursos a su alcance, a dar a conocer todos estos problemas a los agentes sociales, ofrecerles soluciones inteligentes e innovadoras y propiciar el sostenimiento tanto del sistema sanitario como de una especialidad que continúa siendo uno de los pilares del avance de la ciencia médica.



Guillermo Sanz Santillana
Presidente de la AVHH

protocolos

Política de publicaciones del Proyecto PCM-EVW-ES. Protocolo normalizado de trabajo

Javier Batlle*, Ana Rosa Cid**, Francisco Vidal***, en nombre de todos los investigadores pertenecientes al Grupo PCM-EVW-ES.

* Servicio de Hematología y Hemoterapia, INIBIC, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña. Department of Medicine, School of Medicine, University of Santiago de Compostela. ** Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. *** Unitat de Diagnòstic i Teràpia Molecular, Banc de Sang i Teixits, Barcelona

Resumen

El Proyecto PCM-EVW-ES ("Perfil Clínico y Molecular de pacientes con enfermedad de von Willebrand. Registro español") está constituido por un conjunto de investigadores con un interés común por el estudio y el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand (EVW) en España. El presente Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) constituye un documento de consenso que describe los procedimientos generales que todos los miembros del proyecto PCM-EVW-ES han acordado y aceptado seguir, en el caso de presentación de datos a partir del material de investigación del mismo. El PNT se

hará extensible también a aquellas personas que no formando parte del proyecto PCM-EVW-ES puedan colaborar en relación al mismo. El objetivo de este PNT es establecer las bases, para que puedan promoverse y realizarse de forma coordinada, publicaciones y comunicaciones científicas, redundando en una mejor difusión y presentación de los resultados obtenidos.

Palabras clave

EVW; PCM-EVW-ES; PNT; CCC; CCCA.

Introducción

La enfermedad de von Willebrand (EVW) es la diátesis hemorrágica hereditaria con mayor prevalencia, desconociéndose por el momento la relevancia de la EVW en España, así como la frecuencia de sus diferentes tipos y subtipos.¹⁻³ A diferencia de la hemofilia, su diagnóstico requiere una metodología compleja, laboriosa, no bien estandarizada, y no siempre accesible a todos los centros que atienden este tipo de patología.⁴⁻⁹ Conviene resaltar que los diferentes países de la Unión Europea bien disponen ya, o están desarrollando en la actualidad su propio registro estatal.^{10,11} Diversos proyectos internacionales de investigación de gran relevancia, envergadura e interés en el campo de la salud ofrecen su participación a los centros y países con una población de pacientes adecuadamente caracterizados. A su vez la adecuada caracterización de los pacientes existentes y el conocimiento del estado real de la EVW en España puede constituir una plataforma que, facilitando la inversión de fondos públicos y privados, permitan el desarrollo de etapas sucesivas en la investigación de la EVW (genómica, proteómica). No menos importante es el beneficio que pueden obtener los propios pacientes a partir de los avances que se vayan obteniendo.

El éxito cosechado en un estudio epidemiológico y registro de la hemofilia en España^{12,13} estimula a iniciar nuevos proyectos en nuestro país como el que se propone, aún cuando puedan ser más complejos que aquellos. De igual forma el éxito y resultados del Proyecto de la Unión Europea "Molecular and Clinical Markers in the Diagnosis and Management of VWD type 1" (MCMDM-1VWD)¹⁴⁻²⁶ en el que participamos y la experiencia adquirida nos animó a proponer y desarrollar el proyecto denominado "Perfil Clínico y Molecular de pacientes con enfermedad de von Willebrand. Registro español (PCM-EVW-ES)". Este proyecto no pretende ser un estudio de prevalencia de la EVW en la población española. Su diseño es prospectivo, multicéntrico, estatal, centralizado y observacional, pudiéndose clasificar como estudio "no-EPA (observacional no posautorización)" según la terminología del Ministerio de Sanidad.²⁷⁻²⁹

Correspondencia a:

Dr. Francisco Javier Batlle Fonrodona.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. INIBIC.
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
Edificio Hospital Materno Infantil
Carretera del Pasaje s/n
15006 - A Coruña, Spain
Tel: ++34 981 178000 Ext. 292113
Fax: ++34 981 178392
E-mail: francisco.javier.batlle.fonrodona@sergas.es

Los objetivos globales del mismo son:

1. Conocimiento actual de la realidad diagnóstica y terapéutica de la EVW en España en la práctica clínica habitual. Elaboración de una plataforma de pacientes españoles con esta enfermedad lo mejor caracterizados posible.
2. Creación de un grupo de trabajo en EVW que asuma este objetivo inicial, así como desarrolle proyectos propios Posteriores, aprovechando la plataforma de pacientes con EVW y estableciendo colaboraciones con proyectos internacionales (European Union VWD Group, Proyecto Norteamericano Zimmerman, entre otros).
3. Elaboración de guías de consenso en el diagnóstico y tratamiento de la EVW. Recientemente se ha publicado el primer trabajo derivado de este proyecto.³⁰

Dada la enorme complejidad de este proyecto ha sido necesaria la elaboración muy cuidadosa y consensuada del Grupo de Trabajo de enfermedad de von Willebrand, recientemente aprobado en el seno de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, así como un protocolo normalizado de trabajo que propicie y asegure la máxima productividad del mismo. Estamos convencidos que esta información puede ser de gran utilidad y ayuda para proyectos y grupos de trabajo ya en funcionamiento o emergentes.

Justificación del procedimiento normalizado de trabajo (PNT)

El presente PNT describe los procedimientos generales que todos los miembros del Proyecto PCM-EVW-ES acuerdan y aceptan seguir en el caso de presentación de datos a partir del **Material de Investigación (MI)** del mismo. El PNT se hará extensible también a aquellas personas que no formando parte del proyecto PCM-EVW-ES puedan colaborar en relación al mismo.

El **objetivo** de este PNT es establecer las bases, para que puedan promoverse y realizarse de forma coordinada, publicaciones y comunicaciones científicas, redundando en una mejor difusión y presentación de los resultados obtenidos.

Ambito de Aplicación

Este PNT se aplicará ante la propuesta por cualquier miembro del Proyecto PCM-EVW-ES de presentar resultados en forma de publicación, comunicación oral o escrita, en foros nacionales e internacionales.

Así mismo el presente PNT es aplicable a todos los estudios promovidos total o parcialmente por miembros del Grupo

PCM-EVW-ES que tengan como base el MI y que requieran de determinaciones Posteriores. Este PNT deberá cumplirse con independencia de que los autores de la propuesta sigan perteneciendo o no al referido grupo.

Definiciones

Grupo PCM-EVW-ES

(Perfil Clínico y Molecular de pacientes con enfermedad de von Willebrand. Registro español). Conjunto de investigadores (**Tabla I**) con un interés común por el estudio y el diagnóstico de la EVW en España. Su **objetivo** es diseminar el conocimiento sobre la EVW en España, poner a disposición de la comunidad científica internacional los hallazgos e investigaciones realizadas dentro del grupo y fomentar la investigación en el entorno científico, bajo el que desarrolla su actividad el grupo. Promueve la colaboración de todos los miembros del mismo en cada una de las áreas en las que se les reconoce como expertos.

Investigador Principal (IP)

Persona representante de cada centro que haya participado en la inclusión de pacientes en el proyecto PCM-EVW-ES. La lista de los IP designados se encuentra en la **Tabla I**. El IP de cada centro puede ceder los derechos y responsabilidades de IP del proyecto a un colaborador de su centro. Dicha propuesta de cambio ha de ser enviada por e-mail al **coordinador principal** (Dr. Javier Batlle) con tiempo suficiente para planificar la delegación de tareas.

Comité científico consultor (CCC)

Conjunto de representantes del proyecto PCM-EVW-ES, constituido por el coordinador principal, los representantes de cada laboratorio central y los tres centros con mayor inclusión de pacientes (**Tabla II**).

Comité científico consultor ampliado (CCCA)

Miembros del CCC incluyendo a un investigador adicional de cada laboratorio central con el objeto de facilitar la gestión de los datos obtenidos en el proyecto. Los miembros se relacionan en la **Tabla III**.

Primer Autor

Será el IP del centro que presente la iniciativa de estudio o publicación al CCC. El Primer Autor es responsable de coordinar la realización del manuscrito o proyecto. El Primer Autor puede delegar las tareas de primer autor, como la redacción o revisión del manuscrito, en un colaborador de su equipo.

Colaborador

Persona del mismo centro en la que delegue el IP.

Material de investigación (MI)

Muestras o datos de pacientes actuales o futuras recogidas por miembros participantes del estudio.

El Grupo PCM-EVW-ES será el titular único y exclusivo de todos los derechos de propiedad intelectual e industrial relativos al proyecto PCM-EVW-ES.

Responsabilidades

Cualquier IP podrá hacer propuestas de nuevas publicaciones a desarrollar por el grupo de trabajo. Todas las propuestas deberán dirigirse al CCC. El CCC valorará la viabilidad y el interés potencial de las propuestas. Una vez revisado y autorizado por el CCC, las propuestas se recircularán entre los IP de los centros implicados en el trabajo, recolectando todas las opiniones. Los IP de los centros implicados confirmaran por email al CCC su interés o no de formar parte como autores del trabajo.

Tabla I. Listado de investigadores principales.

Centro	Localidad	Investigador principal
H. Vall d'Hebrón	Barcelona	Rafael Parra Carmen Altisent
H. Univ. Central de Asturias	Asturias	Inmaculada Soto Ángeles Rodríguez
H. Univ. de Guadalajara	Guadalajara	Blanca Pinedo Sonia Herrero
H. Clínico San Carlos	Madrid	Belén Íñigo
H. Provincial de Málaga	Málaga	Ángeles Palomo
H. Río Hortega	Valladolid	Javier García
H. Univ. La Paz	Madrid	Victor Jiménez M ^a Teresa Álvarez
Salud Castilla y León	Segovia	Rosa María Fisac
H. Univ. Miguel Servet	Zaragoza	Nuria Fernández Beatriz de Rueda
H. Univ. 12 de Octubre	Madrid	M ^a Ángeles Martín
H. Virgen de la Salud	Toledo	Jorge Cuesta
Fundación Jiménez Díaz	Madrid	Rosa Vidal
H. Gregorio Marañón	Madrid	Ana Rodríguez
H. U. Fundación de Alcorcón	Madrid	Karmele Arribalzaga
C. H. de Jaén	Jaén	M ^a del Mar Nieto
H. Dr. Negrín	Las Palmas	Ignacia Balda
H. Lucus Augusti	Lugo	Olga Arija
H. San Pedro de Alcántara	Cáceres	Nuria Bermejo
H. U. Virgen de la Arrixaca	Murcia	Faustino García
H. Nuestra Sra. de Sonsoles	Ávila	M ^a Paz Martínez
H. Provincial de Málaga	Málaga	Eva Mingot
H. Joan XXIII	Tarragona	Reyes Aguinaco
H. U. Marqués de Valdecilla	Cantabria	Rocío Pérez
H. de Jerez de la Frontera	Cádiz	Rosa M ^a Campos
H. Lozano Blesa	Zaragoza	M ^a Rosa Cornudella
H. Infanta Cristina	Badajoz	Nieves Alonso
H. Clínico Universitario	Santiago de Compostela	M ^a Dolores Vilarinho
H. Virgen del Camino	Pamplona	M ^a José Paloma
H. St. Joan de Deu	Barcelona	Rubén Berrueto
H. Universitario Cruces	Vizcaya	Gemma Iruín
H. Severo Ochoa	Madrid	Ramón Rodríguez-González
H. Ramón y Cajal	Madrid	Jesús M. César
H. General de Alicante	Alicante	Pascual Marco
H. de la Sta Creu i St Pau	Barcelona	José Mateo
H. Montecelo	Pontevedra	María Ferreiro

Tabla I. Listado de investigadores principales (Cont.)

Laboratorio Central	Localidad	Investigadores
Área de Xestión Integrada de A Coruña (XXIAC) (antiguo CHUAC)	A Coruña	Javier Batlle M ^a Fernanda López Almudena Pérez Esther Lourés Ángela Rodríguez Joana Costa
Hospital Universitario Politécnico La Fe	Valencia	Ana Cid Santiago Bonanad Noelia Cabrera Andrés Moret Patricia Caunedo
Banc de Sang i Teixits	Barcelona	Francisco Vidal Irene Corrales

Tabla II. Comité Científico Consultor (CCC).

Comité Científico Consultor (CCC)	Dr. Javier Battle
	Dra. Ana Cid
	Dr. Francisco Vidal
	Dra. M ^a Fernanda López
	Dr. Rafael Parra
	Dra. Eva Mingot
	Dra. Ignacia Balda

Tabla III. Comité Científico Consultor Ampliado (CCCA).

Comité Científico Consultor Ampliado (CCCA)	Dr. Javier Battle
	Dra. Ana Cid
	Dr. Francisco Vidal
	Dra. M ^a Fernanda López
	Dr. Rafael Parra
	Dra. Eva Mingot
	Dra. Ignacia Balda
	Dr. Santiago Bonanad
	Dra. Irene Corrales
Dra. Almudena Pérez	

Los autores y/o colaboradores designados por los IP de los trabajos están sometidos a este PNT y por tanto son responsables del cumplimiento de las directrices que se establecen en el mismo.

El CCCA será el responsable de supervisar el cumplimiento de este PNT por parte de todos los autores, colaboradores, IP, Primeros Autores y demás personas que participen o intervengan en el proyecto PCM-EVW-ES.

Debido a la naturaleza confidencial del MI, tanto el Primer Autor como todos los autores y/o colaboradores que participen en la elaboración del manuscrito deben firmar un acuerdo de confidencialidad (ANEXO I). Así mismo los IPs de los centros implicados firmarán un contrato de cesión del material de investigación (ANEXO II).

En caso de que la publicación requiera de determinaciones o análisis ulteriores de las muestras de algún centro, los IP de estos centros implicados son libres de decidir su participación en el trabajo, así como de los autores y/o colaboradores de su centro. En caso de negativa su material de investigación no será utilizado para la elaboración del trabajo.

Todos los autores y/o colaboradores del proyecto PCM-EVW-ES, incluidos los IP y los Primeros Autores, firmarán un contrato de cesión de derechos de propiedad intelectual e industrial sobre los datos del trabajo de investigación a favor del Grupo PCM-EVW-ES (ANEXO III). En la Figura 1 se representa de manera esquemática el Flujo de actuación.

Referencias

El presente PNT se basa en las recomendaciones del International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org) ("ICMJE"). En el caso de que el presente PNT sirva como base para preparar protocolos normalizados de trabajo relativos a otros proyectos de investigación, deberá incorporarse la correspondiente referencia a este PNT.

Criterios de autoría

La condición de autor se refiere a personas que hayan aportado contribuciones al proyecto PCM-EVW-ES. Se aplicarán los siguientes criterios de autoría de la ICMJE para seleccionar los autores de trabajos de investigación coordinados por el PCM-EVW-ES:

a. Formarán parte de la lista de autores del trabajo aquellas personas que cumplan estos 3 puntos:

1. Hayan realizado una contribución al proyecto como:

- a. la concepción y diseño del trabajo.
 - b. la adquisición de los datos y obtención de resultados.
 - c. el análisis e interpretación de los mismos.
2. Hayan participado o contribuido en la preparación del manuscrito o en la revisión crítica del contenido intelectual relevante.
3. Otorguen la aprobación a la versión final para publicación.
- b. Por norma, y siempre que se cumplan los criterios anteriormente expuestos, el IP del centro que presente la iniciativa será el **Primer Autor** del manuscrito independientemente del número de pacientes incluidos en el proyecto, que se llevará a cabo por el propio IP y por los autores y/o colaboradores de su centro que éste designe. El IP es responsable de coordinar la realización del manuscrito o proyecto y asumirá su confección figurando como "corresponding author".

El IP puede delegar las tareas de Primer Autor, como la redacción o revisión del manuscrito, en un colaborador que él seleccione y que el CCC acepte, previa solicitud al mismo por el Primer Autor. Para ello, el IP deberá enviar al CCC el Curriculum Vitae (CV) de la persona en la que propone delegar y aportar la siguiente información:

1. La persona en la que el IP propone delegar, ¿ha estado involucrada directa o indirectamente en el proyecto?
 - SI
 - NO
2. La persona en la que el IP propone delegar, ¿ha estado involucrada en la recogida de datos?
 - SI
 - NO
3. La persona en la que el IP propone delegar, ¿se ha encargado de introducir los datos en la base de datos?
 - SI
 - NO
4. La persona en la que el IP propone delegar, ¿posee el conocimiento y la experiencia necesarios para la elaboración del manuscrito?
 - SI
 - NO
5. La persona en la que el IP propone delegar, ¿aporta el conocimiento y la experiencia en un área diferente, necesarios para la elaboración del manuscrito?
 - SI
 - NO

El CCC se reserva el derecho de aceptar o no la persona seleccionada en base a la información aportada y enviar al IP una respuesta en un periodo de tiempo de un mes. Si el CCC acepta la propuesta, la persona seleccionada tendrá los derechos, obligaciones y responsabilidades correspondientes a un IP/Primer Autor.

c. En los casos en que el trabajo haya sido realizado por un grupo numeroso y de diferentes centros, y exista una amplia lista de autores que cumplan con los tres criterios descritos en el punto (a) anterior, el orden de mención de los autores se determinará considerando el número de casos aportados al proyecto PCM-EVW-ES, de forma decreciente. Si se produjese una igualdad con empate en la puntuación entre autores se tendrá en cuenta el orden de antigüedad del reclutamiento de los casos, considerando las fechas de inclusión, para determinar la selección y el orden de mención de los autores.

d. Se tratará siempre de que la lista de autores sea lo más completa posible. En caso de limitación de autores (por número excesivo de participantes o restricciones editoriales) se incluirá como anexo de la publicación una lista con los nombres de todos aquellos que hayan contribuido de forma significativa en el trabajo, pero que no hayan aparecido en el listado de autores de portada. Se intentará que dicho apéndice sea publicado como parte del artículo, siempre que la editorial de las revistas lo permita.

e. El nombre de Grupo PCM-EVW-ES siempre deberá figurar al final del listado de autores. Se adjunta como **ANEXO IV**, una relación de los criterios cuantitativos empleados para determinar la mención de los autores en aquellos trabajos que hayan sido creados por varios autores.

f. Todos los autores y/o colaboradores que participen en los trabajos del proyecto serán miembros del grupo PCM-EVW-ES (**Tabla I**). Podrán incluirse entre los autores a otras personas ajenas al grupo que hayan contribuido a la producción de la publicación, pero su inclusión deberá ser aprobada previamente por el CCC.

g. Cada autor y/o colaborador asumirá públicamente la responsabilidad sobre su parte del contenido mediante la aceptación de estas normas de publicación.

h. Los autores firmarán una declaración acerca de su autoría y de conflicto de intereses (o ausencia del mismo) que se incluye como **ANEXO V**.

i. Las personas que hayan participado/colaborado en la realización de un trabajo de investigación, pero que no alcanzan la calificación de autores ni colaboradores, deberían aparecer en los agradecimientos. Ejemplos de esto son:

- a) Personas que hayan proporcionado asistencia puramente técnica.
- b) Personas que hayan ayudado en la preparación del manuscrito.
- c) Jefes o supervisores que proporcionan un apoyo global al proyecto.

Difusión de los resultados

Sin perjuicio de la cesión de derechos prevista en el ANEXO III, el Grupo PCM-EVW-ES podrá autorizar a los autores y/o colaboradores para que puedan hacer difusión de los resultados que hayan obtenido en su participación en el proyecto PCM-EVW-ES. Los autores y/o colaboradores propondrán la fuente de difusión de los resultados (congreso, publicación...), ajustando el contenido a las normas editoriales de la misma y mencionando explícitamente al Grupo PCM-EVW-ES. Una vez realizada la publicación las preguntas relativas al trabajo deberán ser dirigidas al Primer Autor.

Derechos de autor

El Grupo PCM-EVW-ES, es el único y exclusivo titular de todos los derechos de propiedad intelectual e industrial relativos al proyecto PCM-EVW-ES. En este sentido, todos los IP, Primeros Autores, autores y/o colaboradores que participen en el proyecto firmarán el ANEXO V que regula la cesión de todos los derechos de propiedad intelectual e industrial relativos a sus participaciones y trabajos a favor del Grupo PCM-EVW-ES. El Grupo PCM-EVW-ES se reserva el derecho de decidir acerca del uso futuro de todos los contenidos y datos que contienen los trabajos que se incluyen en el proyecto PCM-EVW-ES.

Agradecimiento

Deseamos agradecer muy sinceramente el amable patrocinio de BAXALTA SLU por su inestimable colaboración, que está haciendo posible el desarrollo del Proyecto PCM-EVW-ES y Grupo de Trabajo EVW de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH).

Bibliografía

1. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 395-424.
2. Sadler JE, Budde U, Eikenboom J, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on the von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006;4:2013-14.
3. Lillicrap D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. *Blood*. 2013;122:3735-40.
4. Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: A synopsis of 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Hematol* 2009; 84: 366-370.
5. Ruggeri ZM and Zimmerman TS. The complex multimeric composition of FVIII/von Willebrand factor. *Blood* 1981; 57: 1140-1143.
6. López-Fernández MF, Batlle J, Ruggeri ZM, Zimmerman TS. Platelet and plasma von Willebrand factor: structural differences. *Thromb Res* 1986; 44: 125-128.
7. Casonato A, Pontara E, Zerbini P, Zucchetto A. The evaluation of factor VIII binding activity of von Willebrand factor by means of an ELISA method: significance and practical implications. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 347-352.
8. Ruggeri ZM, Pareti FI, Mannucci PM, Ciavarella N, Zimmerman TS. Heightened interaction between platelets and factor VIII/von Willebrand factor in a new subtype of von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 1980; 302: 1047-1051.
9. Costa-Pinto J, Pérez-Rodríguez A, Gómez-del-Castillo MC et al. Diagnosis of inherited von Willebrand disease: comparison of two methodologies and analysis of the discrepancies. *Haemophilia* 2014;20:559-567.
10. Sanders YV, de Wee EM, Meijer K, et al. Von Willebrand disease in the Netherlands: the WIN study. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014;158:A6518.
11. Batlle J, Perez-Rodriguez A, Pinto JC, Fraga EL, Rodriguez-Trillo A, Fernanda Lopez-Fernandez M. Diagnosis and management of von Willebrand disease in Spain. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37:503-10.
12. Aznar JA, Lucia F, Abad-Franch L, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia*. 2009;15:665-75.
13. Aznar JA, Abad-Franch L, Cortina VR, Marco P; INHERITED BLEEDING DISORDERS GROUP FROM THE SPANISH SOCIETY OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS. The national registry of haemophilia A and B in Spain: results from a census of patients. *Haemophilia*. 2009;15:1327-30.
14. Eikenboom J, Federici AB, Dirven RJ, et al. VWF propeptide and ratios between VWF, VWF propeptide, and FVIII in the characterization of type 1 von Willebrand disease. *Blood*. 2013;121:2336-9.
15. Eikenboom J, Van Marion V, Putter H, et al. Linkage analysis in families diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD. *J Thromb Haemost* 2006;4:774-782.
16. Azzam HA, Goneim HR, El-Saddik AM, et al. The condensed MCMDM-1 VWD bleeding questionnaire as a predictor of bleeding disorders in women with unexplained menorrhagia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23:311-5.
17. Hickson N, Hampshire D, Castaman G, et al. Effect of the VWF promoter (GT)_n repeat and single-nucleotide polymorphism c.-2527G>A on circulating von Willebrand factor levels under normal conditions. *J Thromb Haemost*. 2011;9:603-5.
18. Hampshire DJ, Burghel GJ, Goudemand J, et al. Polymorphic variation within the VWF gene contributes to the failure to detect mutations in patients historically diagnosed with type 1 von Willebrand disease from the MCMDM-1VWD cohort. *Haematologica*. 2010;95:2163-5.
19. Budde U, Schneppenheim R, Eikenboom J, et al. Detailed von Willebrand factor multimer analysis in patients with von Willebrand disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 von Willebrand disease (MCMDM-1VWD). *J Thromb Haemost* 2008;6:762-771.
20. Tositto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Impact of plasma von Willebrand factor levels in the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1VWD). *J Thromb Haemost* 2007;5:715-721.
21. Tositto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1VWD). *J Thromb Haemost* 2006;4:766-773.
22. Rodeghiero F, Castaman G, Tositto A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost* 2005;3:2619-2626.
23. Castaman G, Lethagen S, Federici AB, et al. Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD): results from the European Study MCMDM-1VWD. *Blood* 2008;111:3531-3539.
24. Castaman G, Tositto A, Goodeve A, et al. The impact of bleeding history, von Willebrand factor and PFA-100(1) on the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: results from the European study MCMDM-1VWD. *Br J Haematol* 2010a;151:245-251.
25. Castaman G, Tositto A, Cappelletti A, et al. Validation of a rapid test (VWF-LIA) for the quantitative determination of von Willebrand factor antigen in type 1 von Willebrand disease diagnosis within the European multicenter study MCMDM-1VWD. *Thromb Res* 2010b;126:227-231.
26. Eikenboom J, Hilbert L, Ribba AS, et al. Expression of 14 von Willebrand factor mutations identified in patients with type 1 von Willebrand disease from the MCMDM-1VWD study. *J Thromb Haemost* 2009;7:1304-1312.
27. De la Fuente Honrubia C. Nuevas directrices sobre EPA: Tipos de estudios y Procedimientos administrativos. http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/eventos/medicamentos-uso-humano/2009/docs/jornada-estudios-PA_julio-2009/ponencias/C.Fuente_estudios-PA_julio-2009.pdf
28. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. *Boletín Oficial del Estado*, nº 310, (25 de diciembre de 2009).
29. Real decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del registro nacional de biobancos. *Boletín Oficial del Estado* nº 290 (2 de diciembre de 2011).
30. Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Corrales I, López-Fernández MF, Rodríguez-Trillo Á, Lourés E, et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): Proposal for a new diagnostic paradigm. *Thromb Haemost*. 2015 Aug 6;114(6).

ANEXO I: Contrato de confidencialidad

Proyecto PCM-EVW-ES

D. /D^a..... con D.N.I..... (En adelante la Parte Receptora)

Con el presente contrato, la Parte Receptora fija formalmente y por escrito los términos y condiciones bajo las que mantendrá la confidencialidad de la información que le sea suministrada relativa al proyecto PCM-EVW-ES.

A los efectos de este acuerdo, tendrá la consideración de Información Confidencial, todo el material de investigación (MI) del proyecto PCM-EVW-ES cedido por un investigador principal (IP) a la Parte Receptora y susceptible de ser revelado por escrito, de palabra o por cualquier otro medio o soporte, tangible o intangible, actualmente conocido o que posibilite el estado de la técnica en el futuro, intercambiada como consecuencia de este acuerdo.

La Información Confidencial podrá ser utilizada por la Parte Receptora sólo con fines de investigación científica y sólo para el proyecto que avala esta cesión, aprobado previamente por el Comité Científico Consultor.

I. DURACIÓN

Este acuerdo tendrá una duración indefinida desde el momento de su firma, manteniéndose en vigor incluso después de haber finalizado la participación de la Parte Receptora en el proyecto PCM-EVW-ES.

A la resolución de la relación entre las partes, la Parte Receptora devolverá o destruirá todos aquellos documentos y/o archivos que contengan la Información Confidencial y llevará a cabo las acciones que sean necesarias para retirar la Información Confidencial de cualquier ordenador, procesador de textos o cualquier otro archivo o mecanismo o soporte que contenga la Información Confidencial y que se encuentre en su poder o bajo su control

II. CONFIDENCIALIDAD

La Parte Receptora se compromete a:

- a) Utilizar la Información Confidencial de forma reservada, manteniendo la más estricta confidencialidad sobre la misma, y únicamente con fines de investigación científica.
- b) No divulgar ni comunicar a terceros la Información Confidencial.
- c) Impedir la copia o revelación de la Información Confidencial a terceros, salvo que éstos gocen de aprobación escrita de la otra parte, y únicamente en términos de tal aprobación.
- d) Restringir el acceso a la Información Confidencial a sus empleados y subcontratados, en la medida en que razonablemente puedan necesitarla para el cumplimiento de sus tareas acordadas. La presente obligación de confidencialidad se extiende y vincula a la Parte Receptora respecto de sus empleados y subcontratados, así como cualesquiera colaboradores, que tengan acceso a la Información Confidencial.
- e) No utilizar la información o fragmentos de ésta para fines distintos de la ejecución de este contrato.
- f) La presente obligación de confidencialidad se aplica, asimismo, y con carácter retroactivo, a cualquier información relativa al proyecto PCM-EVW-ES a la que la Parte Receptora haya tenido acceso por cualquier medio, inclusive con anterioridad a la firma del presente documento.

III. DERECHOS DE PROPIEDAD

Toda Información Confidencial intercambiada es de propiedad exclusiva de la parte de la cual proceda. La Parte Receptora no utilizará esta Información Confidencial para su beneficio independiente.

IV. CONFIDENCIALIDAD DEL ACUERDO

La Parte Receptora acepta que este acuerdo reviste el carácter de confidencial y por tanto se prohíbe su divulgación a terceros.

Firmado en _____, a.....de.....de 20__.

[Incluir nombre y apellidos de la Parte Receptora]

ANEXO II: Contrato de cesión de material de investigación**Proyecto PCM-EVW-ES**

Es objeto del presente contrato, la cesión del derecho de uso del material de investigación (MI) del proyecto PCM-EVW-ES de:

Don..... con DNI..... (en representación del centro propietario del MI) a

Don..... con DNI..... (en representación de la "Parte Receptora")

Objeto específico del mismo es la cesión del derecho a utilizar el MI por la Parte Receptora en la siguiente situación:

Mediante la presente la Parte Receptora se compromete a no utilizar el MI para un uso distinto del acordado en este documento.

Firmado en _____, a.....de.....de 20__.

[Incluir nombre y apellidos de las partes]

[Incluir nombre y apellidos de las partes]

ANEXO III: Contrato de cesión de derechos de propiedad intelectual

En _____, a _____ de _____ de 20__

D. /Dª..... con D.N.I....., ha sido designado para participar en el proyecto PCM-EVW-ES en calidad de.....¹ (En adelante, el Autor).

Por la presente, el Autor cede a favor del Grupo PCM-EVW-ES todos los derechos de explotación inherentes al trabajo y a los resultados fruto de su participación en el proyecto PCM-EVW-ES que le puedan corresponder en su condición de autor y/o colaborador, incluyendo los derechos de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación (incluyendo el derecho de traducción a cualquier idioma).

La cesión a que se refiere este documento es en exclusiva y su ámbito territorial es para todo el mundo. La presente cesión de derechos se otorga por toda la duración legal de los derechos cedidos.

En cuanto a las modalidades de explotación, el Grupo PCM-EVW-ES tendrá el ejercicio exclusivo de los derechos de explotación cedidos para su explotación a través de cualquier medio y/o soporte existentes a la firma del presente documento. La presente cesión en exclusiva abarca, asimismo, todos los derechos de explotación inherentes a cualquier adaptación o modificaciones del proyecto PCM-EVW-ES que por cualquier razón se efectúen en el futuro.

El Grupo PCM-EVW-ES podrá ceder, a su vez, tanto en régimen de exclusiva como de no exclusiva a terceros los derechos de explotación objeto del presente documento.

La presente cesión de derechos tiene causa gratuita.

La presente cesión se somete a la legislación española.

Firmado en _____, a.....de.....de 20__.

[Incluir nombre y apellidos del Autor]

¹ Indicar si se trata de un IP, Primer Autor o autor/colaborador.

ANEXO IV: Formato para definir autoría en artículos científicos usando criterios cuantitativos.

- Definición del contenido intelectual del manuscrito: **1 punto**
- Quien escribió y argumentó la introducción del manuscrito: **3 puntos**
- Quien definió el contenido intelectual de la discusión del artículo: **2 puntos**
- Quien escribió y argumentó con bibliografía la discusión del manuscrito: **3 puntos**
- Quien encaminó y redactó la conclusión a partir de los resultados, la conclusión no es la lista de resultados (es el aporte científico resultante de la integración de los resultados que llena un vacío en el conocimiento existente): **1 punto**
- Quien redactó el borrador del artículo (resumen, metodología, bibliografía entre otros): **3 puntos**
- Quien revisó el manuscrito, lo re-escribió, pulió y aportó nuevos párrafos e ideas para dejarlo de forma aceptable para la publicación (edición, redacción, sintaxis): **3 puntos**
- Quien colaboró en la traducción del manuscrito: **2 puntos**

TOTAL: 18 puntos

Adaptado de: A. Acosta. Cómo definir autoría y orden de autoría en artículos científicos usando criterios cuantitativos. Universitas Scientiarum Vol 12 nº1 67-81

ANEXO V: Declaración de autoría

En _____, a _____ de _____ de 20__

D./D^a con D.N.I....., ha sido designado para participar en el proyecto PCM-EVW-ES en calidad de¹ (En adelante, el Autor).

El Autor garantiza que es el autor original de los trabajos y/o resultados creados fruto de su participación en el proyecto PCM-EVW-ES y que los mismos no infringen los derechos de propiedad intelectual de terceros. En este sentido, el Autor garantiza al Grupo PCM-EVW-ES el goce pacífico de los derechos cedidos y se compromete a responder, manteniendo al Grupo PCM-EVW-ES indemne, de cualquier reclamación de terceros en relación con la explotación de sus trabajos y/o resultados incorporados al proyecto PCM-EVW-ES.

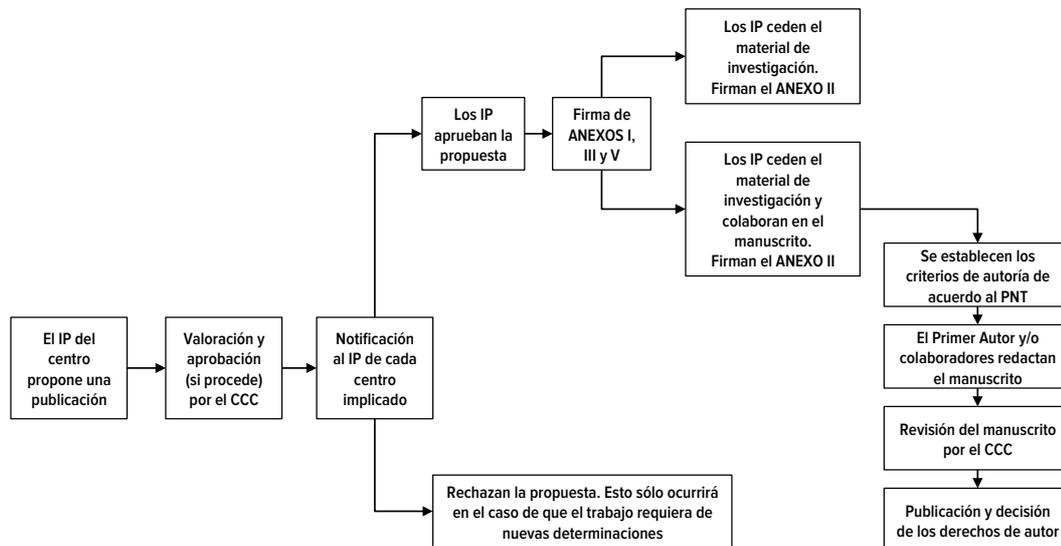
El Autor garantiza que no está participando actualmente en ningún otro proyecto que le impida la participación en el proyecto PCM-EVW-ES. Asimismo, el Autor se compromete a no realizar, para sí ni para terceros, ni participar en otros proyectos similares y/o que constituyan una imitación del proyecto PCM-EVW-ES.

Firmado en _____, a.....de.....de 20__.

 [Incluir nombre y apellidos del Autor]

¹ Indicar si se trata de un IP, Primer Autor o autor/colaborador.

Figura 1. Flujo de actuación.



monografías

El sistema del complemento en la clínica hematológica

Isidro Jarque

Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

Resumen

El sistema del complemento, componente de la inmunidad innata, se considera actualmente un elemento crucial en la fisiopatología de diversas enfermedades. El complemento puede activarse por tres vías (clásica, alternativa y vía de las lectinas), que convergen en un mecanismo efector citolítico común para formar el complejo de ataque a la membrana (CAM). Las alteraciones de la regulación de la cascada del complemento tienen un papel destacado en la fisiopatología de

enfermedades hematológicas como la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), las anemias hemolíticas autoinmunes (AHA), el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) y la microangiopatía trombótica postrasplante de progenitores hematopoyéticos (MAT-TPH).

Palabras clave

Complemento; HPN; SHUa; AHA; MAT-TPH

Introducción

El sistema del complemento, compuesto por más de 30 proteínas (solubles y de membrana), forma parte de la inmunidad innata y constituye una importante línea de defensa contra bacterias, hongos y virus.¹ También facilita la eliminación eficiente de células dañadas y de inmunocomplejos. Además, tiene un papel relevante en la homeostasis generalmente en estrecha cooperación con otros sistemas biológicos y está implicado en la fisiopatología de numerosas enfermedades.

Activación y regulación del complemento

La activación de la cascada del complemento puede iniciarse por varios mecanismos: (1) **vía de las lectinas**, desencadenada por carbohidratos bacterianos; (2) **vía clásica**, desencadenada por anticuerpos IgG e IgM; (3) **vía alternativa**, que está permanentemente activada por la hidrólisis espontánea de C3 (también denominada activación al ralentí); (4) **trombina**, que elude las vías iniciales de la activación del complemento mediante escisión directa de C3 y actúa como una C5 convertasa; y (5) **plasmína y calicreína**, que escinden directamente C3 y sus fragmentos de activación (**Figura 1**).² Todas las vías de activación convergen para formar C3 convertasas. La escisión de C3 da C3a y C3b, que desencadena la formación de la C5 convertasa. La C5 convertasa escinde C5 en C5a y C5b, que reacciona con C6, C7, C8 y múltiples moléculas de C9 para formar el oligómero denominado complejo de ataque a la membrana (CAM). Independientemente del modo en que se inicie la cascada del complemento, se ha estimado que la vía alternativa supone más del 75% de los productos de la activación del complemento,³ debido a que la C3 convertasa de la vía alternativa (C3bBb) no sólo activa la C5 convertasa sino que también escinde más moléculas de C3 que conducen a la rápida generación de C3b, que resulta en un circuito de amplificación.

La activación del complemento está estrictamente controlada por varias proteínas reguladoras para proteger las células propias del huésped del efecto lítico del complemento (**Tabla 1**). Una serie de trastornos hemolíticos (**Tabla 2**) están causados por mutaciones y/o autoanticuerpos que inactivan las proteínas reguladoras del complemento y mutaciones que activan directamente la cascada del complemento. La mayoría de estas mutaciones y anticuerpos afectan la **vía alternativa del complemento (VAC)**.⁴

Hemoglobinuria paroxística nocturna

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad caracterizada por insuficiencia medular, trombofilia, hemólisis intravascular mediada por complemento y hemoglobinuria. Se considera el paradigma de enfermedad causada por la regulación alterada del sistema del complemento.

La HPN es un trastorno clonal, no maligno, en el que se produce una expansión de precursores hematopoyéticos con mutaciones en el gen PIG-A, un gen ligado al cromosoma X, responsable de la síntesis de glucosil-fosfatidil-inositol (GPI), una estructura glucolípídica que ancla más de una docena de proteínas distintas a la superficie de las células sanguíneas, entre las que se encuentran los reguladores del complemento CD55 y CD59. La alteración más relevante en la HPN es la deficiencia de CD59 en los eritrocitos derivados del clon mutado, que condiciona una activación incontrolada del complemento en su superficie, con formación de CAM y lisis celular espontánea. Esta activación incontrolada puede iniciarse por hidrólisis espontánea de C3 en condiciones de estabilidad o exacerbarse por activación en respuesta a agentes infecciosos o estados patológicos diversos.⁵

Así pues, la ausencia de las proteínas reguladoras del complemento CD55 y CD59 lleva a la hemólisis crónica mediada por complemento de los eritrocitos HPN. La hemólisis en la HPN es crónica debido al estado continuo de activación del complemento (al ralentí), pero los paroxismos que resultan en hemólisis brusca coinciden con incrementos de la activación del complemento que pueden ocurrir en estados inflamatorios o cirugía. Las manifestaciones clínicas más comunes consisten en fatiga, disnea, hemoglobinuria y dolor abdominal,⁶ pero la trombosis es la principal causa de muerte en la HPN.⁷

La ausencia de CD59 es la principal responsable de las manifestaciones clínicas de la HPN. Se han documentado casos raros de mutaciones heredadas de CD59 que originan pérdida de CD59 en la superficie celular^{8,9} en los que junto al cuadro clínico típico de HPN se produce

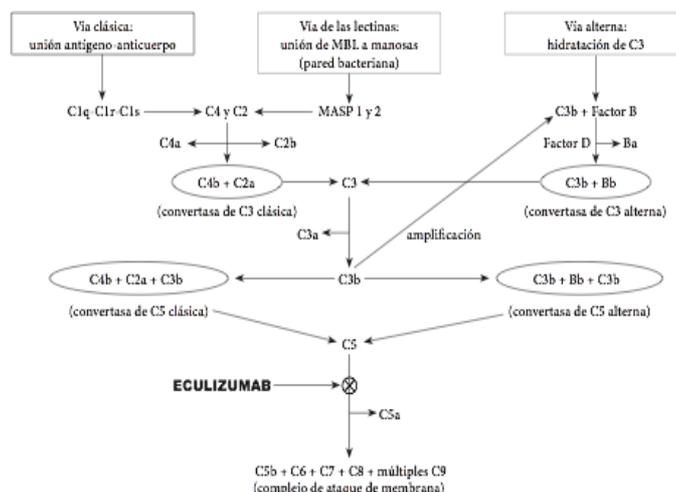


Figura 1. Vías de activación de la cascada del complemento y mecanismo de acción de eculizumab. MBL: lectina que une manosa. MASP: serinoproteasa activada por MBL.²

Tabla 1. Principales proteínas reguladoras del complemento

Proteína	Características	Funciones
CD55 (<i>decay accelerating factor</i>)	Proteína de anclaje a la membrana GPI ampliamente expresada	Acelera la degradación de las C3 convertasas de la superficie celular, con lo que limita la formación de la C5 convertasa y finalmente la formación del CAM. Al ser una proteína de membrana sólo inhibe la activación del complemento en las células que la expresan
CD46 (<i>membrane cofactor protein (MCP)</i>)	Proteína de la superficie celular transmembrana	Acelera la degradación de las C3 convertasas. Se expresa en la mayoría de tipos celulares pero no en los eritrocitos. En conjunción con el factor I soluble, también inactiva C3b a iC3b, evitando así la reformación de la C3 convertasa
CD59	Proteína de anclaje a la membrana GPI ampliamente expresada	Principal inhibidor de la vía terminal del complemento. Se une a C8 y C9 inhibiendo la formación de poros del CAM
Factor I	Glucoproteína de 66 kDa de síntesis hepática	Regula las vías clásica, alternativa y de las lectinas. En la vía alternativa, fragmenta e inactiva C3b
Factor H	Glucoproteína de 139 kDa de síntesis hepática	Regula la vía alternativa en fase fluida y en superficies celulares. Puede unirse directamente a C3b y alterar la C3 convertasa de la vía alternativa. También es un importante cofactor para que el factor I fragmente e inactiva C3b
Trombomodulina	Receptor de las células endoteliales	Modula la generación de trombina al actuar como cofactor en la activación de la proteína C; también regula la inactivación de C3b mediada por el factor I

una neuropatía periférica ya que la deficiencia de CD59 en la línea germinal se asocia con desmielinización vía activación del complemento terminal.

Dado que los eritrocitos mutantes en la HPN son incapaces de inhibir la activación lítica del complemento en su superficie, la expresión clínica resultante es una anemia hemolítica intravascular típica de la HPN. La estrategia desarrollada para combatir esta enfermedad ha sido la inhibición de la formación del CAM por un anticuerpo anti-C5 (eculizumab), que ha demostrado de forma contundente tanto una reducción de la morbilidad como una mejora de la calidad de vida de los pacientes con HPN, gracias a un control sostenido de la hemólisis intravascular mediada por el complemento, que es el elemento fundamental de la fisiopatología de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas.

El **eculizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea el complemento terminal al unirse a C5. Está aprobado para el tratamiento de la HPN.¹⁰⁻¹³ Inhibe la formación del CAM y al hacerlo compensa la deficiencia de CD59. No compensa la deficiencia de CD55; por tanto, es muy efectivo evitando la hemólisis intravascular pero muchos pacientes en tratamiento con eculizumab continuarán experimentando de leve a moderada hemólisis extravascular atribuible a deposición de C3d en los eritrocitos HPN,¹⁴ lo que explica por qué más del 50% de los pacientes tratados con eculizumab desarrollan Coombs directo positivo (C3 positivo, IgG negativo), con anemia de leve a moderada y recuento reticulocitario elevado.¹⁵

Actualmente el eculizumab está indicado en adultos y niños con HPN. La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones. La **alta actividad de la enfermedad** se define por

hemólisis elevada (LDH \geq 1,5 veces el límite superior de la normalidad) y presencia de uno o más síntomas clínicos relacionados: fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, disnea, anemia (hemoglobina <10 g/dL), complicación vascular grave (incluyendo trombosis), disfgia o disfunción eréctil.

Anemias hemolíticas autoinmunes

Las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI) son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la destrucción eritrocitaria mediada por autoanticuerpos. La activación del complemento tiene un papel definido pero limitado en la AHAI por anticuerpos calientes. Sin embargo, la enfermedad por crioaglutininas (ECA) y la hemoglobinuria paroxística a frigore son trastornos totalmente dependientes del complemento.¹⁶

La ECA se clasifica en primaria o secundaria. La **ECA primaria** es un trastorno linfoproliferativo clonal de células B denominado "enfermedad linfoproliferativa primaria asociada a crioaglutininas"; es distinta del linfoma linfoplasmocitario (MYD88 L265P negativo), linfoma de la zona marginal y otros síndromes linfoproliferativos indolentes.¹⁷ La **ECA secundaria** es un síndrome asociado a diversos trastornos infecciosos y neoplásicos (linfomas agresivos, linfoma de Hodgkin, carcinomas, etc.). Las crioaglutininas son autoanticuerpos (típicamente IgM) que aglutinan los hematíes a 4°C pero que también pueden actuar a temperaturas más elevadas. La mayoría de las crioaglutininas patógenas son IgM, tienen una amplitud térmica por encima de 28 a 30°C y tienen un título de 1:256 o mayor. En contraste, las crioaglutininas no patógenas tienen título bajo y baja amplitud térmica.

Las crioaglutininas con amplitud térmica relativamente alta se unen a los eritrocitos en las partes acras de la circulación (dedos, pabellones auriculares, etc.) y están comúnmente dirigidas contra el antígeno I. La unión de la crioaglutinina IgM activa la vía clásica del complemento. La C1 esterasa activa C4 y C2, generando al final la C3 convertasa, que fragmenta C3 en C3a y C3b. Tras retornar a las partes centrales de la circulación (alrededor de 37°C), la crioaglutinina IgM se separa de la superficie celular pero C3b sigue unido a la célula. Las células cubiertas de C3b son entonces secuestradas por los macrófagos del sistema reticuloendotelial, predominantemente en el hígado (hemólisis extravascular). En la mayoría de los casos de ECA, la actividad de la vía clásica no activa la vía terminal del complemento debido a la expresión de CD55 y CD59 en la membrana eritrocitaria; no obstante, en alrededor del 10% de los pacientes, habitualmente en asociación con una exacerbación grave (infección, cirugía, etc.), puede haber hemólisis intravascular por activación terminal.

Los pacientes con ECA primaria deben ser instruidos para evitar las temperaturas frías si es posible y especialmente mantener manos, pies y orejas protegidas en ambientes fríos; no obstante, los pacientes sintomáticos necesitarán a menudo terapia farmacológica. El **rituximab** es la mejor terapia de primera línea.¹⁸ Consigue remisión (duración mediana de 1 año) en alrededor del 50% de los pacientes. La combinación de rituximab con **fludarabina** consigue un 75% de respuesta (duración mediana superior a 5 años) pero tiene más toxicidad.¹⁹ Otras combinaciones como rituximab y **bendamustina** y esquemas con **bortezomib** también son activas en la ECA primaria. Hay casos publicados de terapia con **eculizumab** en pacientes ocasionales con hemólisis intravascular y evidencia in vitro de que un anticuerpo monoclonal dirigido contra C1s puede ser útil para controlar la hemólisis extravascular.²⁰ En pacientes con ECA secundaria, el tratamiento debe dirigirse a la causa subyacente.

Síndrome hemolítico urémico atípico

El síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) es una microangiopatía trombótica (MAT) que presenta hemólisis intravascular, trombocitopenia y fracaso renal agudo.²¹ La mayoría de los casos de SHUa están causados por mutaciones en genes que codifican proteínas implicadas en la VAC o por autoanticuerpos dirigidos contra proteínas reguladoras de la VAC.²²

Tabla 2. Patogenia de las enfermedades hemolíticas mediadas por complemento

Enfermedad	Mutación	Consecuencia	Vía del complemento	Manifestaciones clínicas
HPN	<i>PIGA</i>	Ausencia de CD55 y CD59 en las células hematopoyéticas	Alternativa y terminal	Hemólisis, trombosis
SHUa	<i>C3, B, H, I, MCP, TM, DGKE</i>	Activa la vía alternativa	Alternativa	Hemólisis, trombocitopenia, trombosis, insuficiencia renal
Deficiencia congénita de CD59	<i>CD59</i>	Ausencia de CD59 en todas las células	Terminal	Hemólisis, neuropatía periférica
ECA	Desconocida	Aglutinación eritrocitaria	Clásica	Hemólisis, acrocianosis
PTT	<i>ADAMTS13</i> (autoanticuerpos más comunes)	Acumulación de multímeros de alto peso molecular del factor von Willebrand	Alternativa	Hemólisis, trombocitopenia, trombosis
SHU típico	Ninguna	Efectos mediados por la Shiga-toxina	Alternativa	Hemólisis, trombocitopenia, insuficiencia renal

El SHUa cursa con MAT y lesiones orgánicas diseminadas que clásicamente afectan los riñones; sin embargo, puede haber afectación en otros órganos (cerebro, tracto gastrointestinal, hígado y corazón). En consecuencia, las manifestaciones clínicas por sí solas no son fiables para distinguir el SHUa del SHU típico o de la PTT. En pacientes que presentan MAT es importante obtener muestras para **ADAMTS13** y **toxina Shiga** antes de instaurar la terapia definitiva. El recambio plasmático a menudo se inicia antes de tener los resultados debido a la agresividad de la MAT. Si la actividad de ADAMTS13 es menor de 10%, se establece el diagnóstico de PTT; la presencia de un inhibidor de ADAMTS13 establece que el trastorno es adquirido y no hereditario. Si la actividad de ADAMTS13 es mayor de 10% y la toxina Shiga es negativa, debe considerarse el diagnóstico de SHUa (**Figura 2**).²³ Lamentablemente, no hay una prueba definitiva para hacer el diagnóstico de SHUa y la terapia se demora a menudo o no se administra dado el elevado coste del eculizumab. El estudio genético de las mutaciones es caro, tarda varias semanas y sólo es informativo en alrededor del 50 al 60% de los casos.²⁴ Frecuentemente, se identifican variantes genéticas de significado desconocido, de incierta utilidad clínica.^{25,26} Recientemente se ha descrito una prueba de Ham modificada (indirecta) para diferenciar el SHUa y la PTT.²⁷ Esta prueba debe validarse en una cohorte mayor de pacientes antes de recomendar el uso rutinario. Además, al ser una prueba sérica, no serviría para detectar del 10% al 15% de pacientes con SHUa por mutaciones de membrana como MCP, trombomodulina o DGKE.

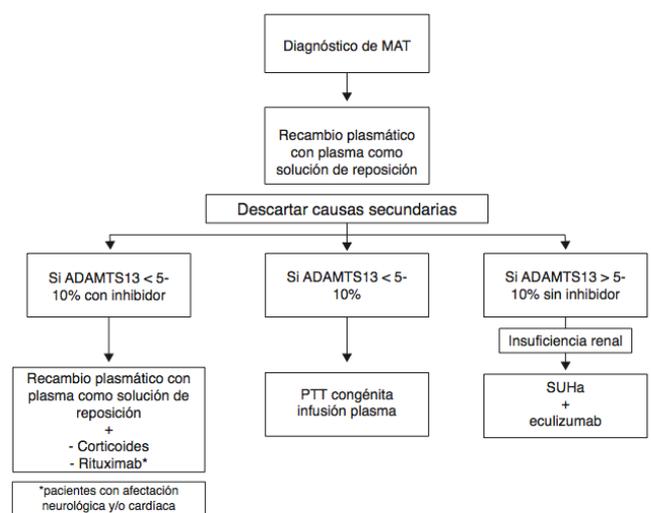
El recambio plasmático suele ser la terapia inicial del SHUa debido a la dificultad de diferenciar el SHUa y la PTT, el tiempo que lleva tener los resultados de la actividad de ADAMTS13, el precio del eculizumab y el hecho de que el SHUa es a menudo un diagnóstico de exclusión. El eculizumab está aprobado para el tratamiento del SHUa basándose en dos ensayos prospectivos abiertos en un total de 37 pacientes.²⁸ Durante el tratamiento, 31 pacientes consiguieron remisión de la MAT, en más de la mitad mejoró la función renal y algunos pudieron suspender la diálisis. En otro ensayo se incluyeron 33 pacientes en un estudio de extensión durante 2 años y al finalizar todos estaban vivos y sin MAT. La respuesta de plaquetas y de LDH suele ocurrir en la primera semana. La afectación renal, del sistema nervioso central y de otros órganos puede demorarse más. No está claro si los pacientes que responden deben seguir o no con eculizumab, aunque algunos estudios sugieren que algunos pacientes pueden hacerlo. Si el diagnóstico de SHUa se hace pronto en el curso de la enfermedad, el tratamiento con eculizumab puede ser coste-efectivo al reducir la duración de la hospitalización, múltiples semanas de recambio plasmático y la morbilidad de la enfermedad.

Microangiopatía trombótica asociada al trasplante de progenitores hematopoyéticos

La microangiopatía trombótica asociada al trasplante de progenitores hematopoyéticos (MAT-TPH) es una complicación con morbilidad significativa.²⁹ En los casos más graves la mortalidad se acerca al 90% y en los menos graves se incrementa notablemente el riesgo de nefropatía crónica. Se ha estimado que ocurre en 10-35% de los TPH,

especialmente después del trasplante alogénico.³⁰⁻³⁴ Entre los factores desencadenantes destacan los inhibidores de la calcineurina administrados para la profilaxis de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), que pueden causar directamente lesión endotelial, activar el complemento y alterar la actividad y/o secreción de ADAMTS13.³⁵ Aunque la EICH aguda es un factor de riesgo independiente de MAT-TPH, no se ha establecido una relación causal.^{36,37}

La MAT-TPH puede tener un curso benigno que no requiere terapia o sólo modificación de la dosis del inhibidor de la calcineurina. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan una lesión vascular sistémica que se manifiesta como daño renal, serositis, afectación gastrointestinal, hipertensión pulmonar y fallo multiorgánico.³⁸⁻⁴¹ La lesión endotelial más común es la renal y se asocia a diferentes manifestaciones clínicas, destacando como hallazgos más frecuentes el descenso del filtrado glomerular, la proteinuria y la hipertensión arterial. También debe excluirse la afectación pulmonar por la MAT en todo paciente trasplantado con hipoxemia o distrés respiratorio sin causa aparente.^{42,43} Asimismo, los vómitos y la diarrea, sobre todo si se acompañan de dolor abdominal y hemorragia, son signos de MAT-TPH intestinal. Sin embargo, el solapamiento de este cuadro con el propio de la EICH intestinal hace que el estudio histológico sea crucial para el diagnóstico diferencial. Por último, se han descrito complicaciones neurológicas, especialmente secundarias a hipertensión arterial mal controlada, y poliserositis, que a menudo cursa con derrame pleuropéricárdico y ascitis sin edema generalizado, refractario al tratamiento.



MAT: microangiopatía trombótica; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico.

Figura 2. Aproximación diagnóstica y terapéutica tras el diagnóstico de una microangiopatía trombótica.²³

Tabla 3. Comparación de los criterios diagnósticos de MAT-TPH

Parámetro	Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network ⁴⁴	Leukemia Net International Working Group ⁴⁵	Overall Thrombotic Microangiopathy (O-TMA) Grouping ⁴⁶
Esquistocitos	>2 por campo	>4%	>2 por campo
Recuento de plaquetas	No especificado	<50 × 109/L o <50% del valor basal normal	<50 × 109/L o <50% del valor basal normal
LDH	Aumentada	Aumentada	Aumentada
Haptoglobina	No especificada	Disminuida	Disminuida
Transfusiones	No especificadas	Aumentadas	No especificadas
Creatinina	2 × valor basal	No especificada	No especificada
Coombs directo	Negativo	No especificado	Negativo
Coagulación	Normal	Normal	Normal

Los criterios diagnósticos actuales se muestran en la **Tabla 3**.⁴⁴⁻⁴⁶ La MAT-TPH debe sospecharse en todo paciente que presente elevación brusca de LDH sérica y tenga hipertensión y proteinuria. Los esquistocitos suelen aparecer más tardíamente. En relación con la LDH, el análisis de isoenzimas muestra que el origen del aumento de la LDH no sólo es la hemólisis sino también el daño tisular secundario a la isquemia relacionada con trombosis y lesión endotelial.⁴⁷ La determinación de la actividad del complemento terminal mediante la detección/cuantificación de los niveles plasmáticos del complejo soluble de ataque a la membrana (sC5b-9) permitiría identificar los pacientes que pueden beneficiarse de una terapia anti-complemento. Los niveles plasmáticos elevados del sC5b-9 y la proteinuria se han asociado con supervivencia muy disminuida (<20% al año).⁴⁸ Los niveles plasmáticos de ADAMTS13, aunque habitualmente estarán moderadamente disminuidos, permiten excluir con seguridad la PTT, extremadamente rara tras el TPH. Es importante recordar que, en receptores de trasplante alogénico, en caso de hacer estudio genético de las mutaciones del sistema del complemento, debe realizarse en ADN aislado de muestras no hematológicas (por ejemplo, frotis bucal).

El tratamiento inicial consiste en medidas de soporte como la retirada de agentes potencialmente desencadenantes (inhibidores de la calcineurina), el control de complicaciones asociadas (infecciones, EICH) y una adecuada terapia antihipertensiva. Sin embargo, la respuesta clínica es a menudo limitada, especialmente en pacientes con MAT-TPH grave. Las opciones terapéuticas actuales incluyen recambio plasmático (RP), defibrotido, rituximab y eculizumab. El papel del RP está debatido y se asocia a una tasa de respuestas de 36% (extremos, 0%-80%) probablemente porque se reserva para los casos más graves. La mejoría de los parámetros hematológicos (plaquetas, hemoglobina, haptoglobina, LDH) con RP puede dar una falsa impresión de mejoría del trastorno subyacente. Los niveles de proteínas reguladoras del complemento en el plasma fresco congelado son suficientes para conseguir remisiones a corto plazo pero el daño tisular y la mortalidad no se modifican.⁴⁹ Si se practica RP, deberá comenzarse precozmente, realizarse a diario y mantenerse hasta la resolución de la MAT. El anticoagulante **defibrótico**, aprobado en Europa, se ha usado en pacientes con manifestaciones leves y la administración de rituximab solo o combinado con otros agentes también se ha asociado a respuesta favorable en casos seleccionados.⁵⁰ La MAT-TPH es una enfermedad multifactorial en la que las vías clásica o alternativa del complemento pueden activarse, resultando en daño tisular por trombosis microvascular.⁵¹ Cada vez hay más evidencias que sugieren que la imposibilidad de controlar la vía alternativa del complemento se relaciona con algunos casos de MAT-TPH y de que la terapia anti-complemento con eculizumab puede resultar en remisión completa. Se ha comprobado que los pacientes con MAT-TPH tienen disregulación del complemento, incluyendo autoanticuerpos anti-factor H y deposición renal de C4d.⁵²⁻⁵⁴ Las mutaciones del complemento características del SHUa pueden encontrarse en pacientes con MAT-TPH. En un estudio pediátrico de 6 niños con fracaso renal agudo y MAT-TPH, la mayoría tenían deleciones de las proteínas relacionadas con el factor H 1 y 3, y en 3 de ellos se detectaron autoanticuerpos. La respuesta al RP fue mala y se detectaron niveles circulantes elevados de CAM y trombosis en la biopsia. De los 6 pacientes, 4 consiguieron niveles plasmáticos terapéuticos de eculizumab y respuesta clínica.⁵⁵ Por

último, en un estudio retrospectivo de 12 pacientes que recibieron eculizumab en Francia entre 2010 y 2013 por MAT-TPH grave, con un seguimiento mediano de 14 meses, la respuesta hematológica y global fueron 50% y 33%, respectivamente.⁵⁶ Hay que destacar que tanto las dosis de eculizumab como el tiempo de respuesta para controlar la MAT-TPH son mayores de lo habitual en el SHUa y que se recomienda evaluar la respuesta tras al menos una inducción de 4-6 semanas.

En síntesis, el sistema del complemento tiene un papel fundamental en la homeostasis y está implicado en la fisiopatología de diversas enfermedades hematológicas. La inhibición de la activación del complemento tiene un papel cada vez más relevante y presumiblemente se incrementará en el futuro (**Tabla 4**).⁵⁷

Tabla 4. Ejemplos de fármacos inhibidores del complemento

Producto	Compañía	Diana	Indicación
Eculizumab	Alexion Pharmaceuticals	C5	SHUa, HPN, ECA
Mubodina	Adienne Pharma & Biotech	C5	SHU
TNT-003, TNT-009	True North Therapeutics	C1s	ECA
Compstatina y análogos	Amyndas Pharmaceuticals	C3	HPN, SHUa

Referencias

- Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1058-1066.
- Brodsky AL. Eculizumab. *Hematología*. 2013;17(3): 276-284.
- Harboe M, Mollnes TE. The alternative complement pathway revisited. *J Cell Mol Med*. 2008;12(4):1074-1084.
- Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood*. 2015;126(22):2459-2465.
- Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-2811.
- Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014; 99(5):922-929.
- Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985-4996.
- Yamashina M, Ueda E, Kinoshita T, et al. Inherited complete deficiency of 20-kilodalton homologous restriction factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1990;323(17):1184-1189.
- Nevo Y, Ben-Zeev B, Tabib A, et al. CD59 deficiency is associated with chronic hemolysis and childhood relapsing immune-mediated polyneuropathy. *Blood*. 2013;121(1):129-135.
- Hill A, Hillmen P, Richards SJ, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(7):2559-2565.
- Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol*. 2007;25(11):1256-1264.
- Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006; 355(12):1233-1243.
- Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840-1847.
- Risitano AM, Notaro R, Marando L, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood*. 2009;113(17):4094-4100.
- Hill A, Rother RP, Arnold L, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica*. 2010;95(4):567-573.

16. Berentsen S. Role of complement in autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemother* 2015;42 (5):303-310.
17. Randen U, Troen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. *Haematologica*. 2014;99(3):497-504.
18. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood*. 2004;103(8): 2925-2928.
19. Berentsen S, Randen U, Vagan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood*. 2010; 116(17):3180-3184.
20. Shi J, Rose EL, Singh A, et al. TNT003, an inhibitor of the serine protease C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins. *Blood*. 2014;123(26):4015-4022.
21. Cataland SR, Wu HM. How I treat: the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2014;123(16):2478-2484.
22. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10): 1844-1859.
23. Contreras E, de la Rubia J, Del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M; Grupo Español de Aféresis. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(7):331.e1-331.e13.
24. Maga TK, Nishimura CJ, Weaver AE, Frees KL, Smith RJ. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat*. 2010;31(6):E1445-E1460.
25. Tortajada A, Pinto S, Martínez-Ara J, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P, de Córdoba SR. Complement factor H variants I890 and L1007 while commonly associated with atypical hemolytic uremic syndrome are polymorphisms with no functional significance. *Kidney Int*. 2012; 81(1):56-63.
26. Marinozzi MC, Vergoz L, Rybkine T, et al. Complement factor B mutations in atypical hemolytic uremic syndrome-disease-relevant or benign? *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(9): 2053-2065.
27. Gavriilaki E, Yuan X, Ye Z, et al. Modified Ham test for atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2015;125(23):3637-3646.
28. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368(23):2169-2181.
29. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood*. 2011;118:1452-1462.
30. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, et al. Early clinical indicators of transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric neuroblastoma patients undergoing auto-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(5):682-689.
31. Iacopino P, Pucci G, Arcese W, et al; Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Severe thrombotic microangiopathy: an infrequent complication of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(1):47-51.
32. Nakamae H, Yamane T, Hasegawa T, et al. Risk factor analysis for thrombotic microangiopathy after reduced-intensity or myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2006;81(7):525-531.
33. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, et al. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2006;82(5):638-644.
34. Willems E, Baron F, Seidel L, Frère P, Fillet G, Beguin Y. Comparison of thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose or nonmyeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(4):689-693.
35. Cutler C, Henry NL, Magee C, et al. Sirolimus and thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(7):551-557.
36. Daly AS, Hasegawa WS, Lipton JH, Messner HA, Kiss TL. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy is associated with transplantation from unrelated donors, acute graft-versus-host disease and venoocclusive disease of the liver. *Transfus Apheresis Sci*. 2002;27(1):3-12.
37. Inamoto Y, Ito M, Suzuki R, et al; Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(1):43-49.
38. Jodele S, Bleesing JJ, Mehta PA, et al. Successful early intervention for hyperacute transplant-associated thrombotic microangiopathy following pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012;16:E39-E42.
39. Jodele S, Hirsch R, Laskin B, et al. Pulmonary arterial hypertension in pediatric patients with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19: 202-207.
40. Glezerman IG, Jhaveri KD, Watson TH, et al. Chronic kidney disease, thrombotic microangiopathy, and hypertension following T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:976-984.
41. Hoffmeister PA, Hingorani SR, Storer BE, et al. Hypertension in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:515-524.
42. Dandoy CE, Hirsch R, Chima R, Davies SM, Jodele S. Pulmonary hypertension after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1546-1556.
43. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:225-239.
44. Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:571-575.
45. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, et al; European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Leukemia Net. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica*. 2007;92(1):95-100.
46. Cho BS, Yahng SA, Lee SE, et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2010;90(8):918-926.
47. Cohen JA, Brecher ME, Bandarenko N. Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. 1998;13(1):16-19.
48. Jodele S, Davies SM, Lane A, et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood*. 2014;124(4):645-653.
49. Jodele S, Laskin BL, Goebel J, et al. Does early initiation of therapeutic plasma exchange improve outcome in pediatric stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy? *Transfusion*. 2013;53(3):661-667.
50. Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, et al. Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29(6):542-543.
51. Ricklin D, Cines DB. TMA: beware of complements. *Blood*. 2013;122: 1997-1999.
52. Jodele S, Licht C, Goebel J, et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood*. 2013;122: 2003-2007.
53. Laskin BL, Maisel J, Goebel J, et al. Renal arteriolar C4d deposition: a novel characteristic of hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transplantation*. 2013;96:217-223.
54. Marshall RJ, Sweny P. Haemolytic-uraemic syndrome in recipients of bone marrow transplants not treated with cyclosporin A. *Histopathology*. 1986;10(9):953-962.
55. Jodele S, Fukuda T, Vinks A, et al. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(4):518-525.
56. de Fontbrune FS, Galambun C, Sirvent A, et al. Use of eculizumab in patients with allogeneic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: a study from the SFGM-TC. *Transplantation*. 2015;99(9):1953-1959.
57. Lappegård KT, Bjerre A, Tjønnfjord GE, Mollnes TE. Therapeutic complement inhibition – from experimental to clinical medicine. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2015;135(19):1745-9.

monografías

Novedades en el tratamiento de los Linfomas no Hodgkin de células T

José Luis Piñana, Anabel Teruel, María José Terol

Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Fundación INCLIVA

Introducción

Los linfomas de células T (LCT) son un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides consideradas raras por su escasa incidencia en comparación con otros tipos de linfoma y que corresponden a trastornos de linfocitos T generalmente agresivos y de mal pronóstico. Los LCT suponen entre el 13% al 15% de los linfomas no Hodgkin (LNH).^{1,2} Sin embargo la epidemiología de los diferentes subtipos de LCT, y en particular la asociación con factores de riesgo ambientales tales como virus linfotrópicos, varía sustancialmente entre las diferentes áreas geográficas del mundo. En Asia, Sur-América Central y el Medio Oriente, el LCT puede representar entre el 35% al 40% del total de los LNH y se asocia fuertemente con el virus de Epstein Barr (VEB) y el HTLV-13.

En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2008 se recogen 23 subgrupos de neoplasias originadas a partir de células T biológica y clínicamente diferentes. La clasificación se basa en la localización anatómica distinguiendo entre la afectación nodal, extra-nodal, cutánea y leucémica, siendo estas entidades diferentes en cuanto a la patogenia, la presentación clínica, la respuesta al tratamiento, el pronóstico y la expresión de marcadores de diferenciación.⁴ Los subgrupos más frecuentes son los linfomas T periféricos no especificados (LCTP-NOS), seguido del linfoma angioinmunoblástico de células T (AITL), la leucemia/ linfoma de células T del adulto (ATLL), y el linfoma anaplásico de células grandes (LACG)⁵ (Tabla 1).

El enfoque de tratamiento de los linfomas T con afectación sistémica (leucémica, nodal y extra-nodal), ha seguido los paradigmas establecidos para las neoplasias linfoides B agresivas.⁶ Sin embargo, los resultados son inferiores. Debido a su rareza y a la heterogeneidad de los subtipos, los ensayos clínicos aleatorizados son limitados. El tratamiento de primera línea sigue siendo en la actualidad el clásico CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) asociado a etopósido, con respuestas generalmente inadecuadas, refractarias y/o con recaídas precoces en algunos subtipos.^{7,8} En contraste, los linfomas de células T con afectación exclusivamente cutánea (LCCT) son mayoritariamente crónicos, de curso lento, recidivantes, caracterizados por exantema, prurito, fatiga, y con susceptibilidad a las infecciones. Los pacientes con LCCT a menudo reciben tratamientos prolongados dirigidos a la piel, como son los esteroides tópicos, la luz ultravioleta y la radiación de electrones, muchos finalmente pasan a requerir terapia sistémica.⁹ Una vez que se

Tabla 1. Mature T- and NK-Cell Neoplasms: WHO Classification 2008.

Mature T-cell leukaemias
– T-cell prolymphocytic leukaemia (T-PLL)
– T-cell large granular lymphocytic leukaemia (T-LGL)
– Chronic lymphoproliferative disorders of NK-cells (provisional)
– Aggressive NK-cell leukaemia
– Adult T-cell leukaemia/lymphoma (ATLL)
Nodal Peripheral T-cell lymphomas (LCTP)
– Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (LCTP-NOS)
– Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)
– Anaplastic large-cell lymphoma (ALCL), anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive
– Anaplastic large-cell lymphoma (ALCL), ALK negative (provisional)
Extra-nodal LCTP
– Extra-nodalNK-/T-cell lymphoma, nasal type
– Enteropathy- associated T-cell lymphoma (EATL)
– Hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTL)
– Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (aß only) (SLCTP)
Cutaneous T-cell lymphoma
– Mycosis fungoides (MF)
– Sézary syndrome (SS)
– Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disease
• Primary cutaneous ALCL (C-ALCL)
• Lymphomatoid papulosis (LYP)
– Primary cutaneous LCTPs
• $\gamma\delta$ T-cell lymphoma
• CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic
• CD4+ small/medium

requiere tratamiento sistémico, el principal reto clínico es la corta duración de la respuesta y a menudo los pacientes reciben secuencialmente una amplia variedad de terapias sistémicas, ninguna de las cuales es sin embargo curativa.

Los pobres resultados observados en pacientes con LCT pone de manifiesto la urgente necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas alternativas. Varios y novedosos enfoques han sido evaluados en

Tabla 2. Epidemiología y supervivencia de los LCTP “international T-cell lymphoma Project” (Vose et al, 2008).

Tipo de LNH T Periférico	% sobre todos los LCT	SLE a los 5 años	SG a los 5 años
LCTP-NOS	25.9%	20%	32%
Angioimmunoblastico	18.5%	18%	32%
Linfoma de células NK	10.4%	Nasal 29%; Extranasal 6%	Nasal 42%; Extranasal 9%
ATLL	9.6%	12%	14%
LACG, ALK positivo	6.6%	60%	70%
LACG, ALK negativo	5.5%	36%	49%
Asociado a enteropatía	4.7%	4%	20%
LACG primario cutaneo	1.7%	55%	90%
Hepatosplenico	1.4%	0%	7%
Subcutaneo tipo panniculitis	0.9%	24%	64%

Abreviaturas, LCTP-NOS; linfoma de células T periférico no especificado; ATLL; leucemia/ linfoma de células T del adulto; LACG; linfoma anaplásico de células grandes; SLE; supervivencia libre de evento; SG; supervivencia global.

Tabla 3. Marcadores biológicos con implicaciones pronósticas en LCT.

Referencia	Marcador	Pronóstico
Gascoyne (1999) ³²	ALK positivo	bueno
Ishida (2004) ³³	CXCR3	bueno
Nelson (2008) ²⁹	del(5q), del(10q), del(12q)	bueno
Martinez-Delgado (2005) ³⁴	NFkB "gene signature"	bueno
Vose (2008) ⁵	VEB	malo
Went (2006) ¹⁰	Ki-67 >80%	malo
Vose (2008) ⁵	% de células transformadas >70%	malo
Asano (2005) ³⁵	Gránulos citotóxicos (TIA-1, granzyme B)	malo
Ishida (2004) ³³	CCR4	malo
Cuadros (2007) ³⁶	"Proliferation gene signature"	malo

estudios fase I y II, sobre todo en pacientes con especial mal pronóstico, en recaída o refractariedad. Con el avance en el conocimiento de la caracterización clínico-patológica de los LCT, junto con la introducción de herramientas diagnósticas más precisas, tales como anticuerpos monoclonales linaje-específicos, la introducción de la biología molecular para detectar clonalidad y el estudio de las vías de señalización del linfocito T patológico, han permitido la identificación de múltiples dianas terapéuticas. Esta revisión se centra en los diversos tratamientos actualmente disponibles, con énfasis en los medicamentos que han sido aprobados recientemente o están en fase avanzada de desarrollo así como el papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos tanto autólogo como alogénico para el tratamiento de los LCT.

Clasificación de los LNH T

La caracterización clínica y patológica de los LCT sigue evolucionando. La clasificación de linfomas propuesta por la Working Formulation no recogió estos trastornos como entidades patológicas diferentes, con la excepción de la micosis fungoide (MF), el linfoma linfoblástico de células T, y la leucemia-linfoma del adulto asociado al HTLV-1 (ATLL). Esto dificultó el análisis epidemiológico de la historia natural y del pronóstico de estas entidades. Pese a la introducción de herramientas de diagnóstico más precisas, la notable diversidad patológica, la superposición clínica con trastornos no malignos de células T como los trastornos inflamatorios, hace que la identificación de muchos tipos de LCT siga siendo extremadamente compleja. La gran mayoría de LCT derivan de la transformación maligna de linfocitos T post-tímicos, por lo tanto, su definición histogénica los clasifica como linfomas de células T periféricos (LCTP), en oposición a los linfomas de precursores de células T inmaduras como la leucemia/linfoma linfoblástico T10. Sin embargo, mientras existe un modelo histogénico de centro germinal (GC) para los linfomas de células B ampliamente estudiado, desarrollado y validado en los últimos años,¹¹ la identidad y la distribución anatómica de los subconjuntos de células T humanas normales que dan origen a los diversos tipos de LCT sigue siendo en su gran parte desconocida, con la importante excepción de linfoma angioinmunoblástico de células T (AITL), que es muy probable que se origine desde el linfocito T helper folicular identificado recientemente como células T foliculares (TFH).¹²⁻¹⁴ La falta de un modelo de generación de hipótesis para la linfomagénesis a partir de células T humanas, junto con la escasez de modelos animales adecuados, sigue obstaculizando el progreso en la caracterización y en el tratamiento de los LCT. Dado que el pronóstico de cada entidad puede diferir considerablemente y teniendo en cuenta la complejidad diagnóstica parece oportuno centralizar el diagnóstico en centros/unidades de referencia compuestos por hematólogos y patólogos expertos en esta área.

En un esfuerzo por clasificar dichas entidades la WHO de 2008 recoge y diferencia los distintos subtipos de LCT en base a sus características histológicas, inmunohistoquímicas, moleculares y a la localización de la afectación como se muestra en la **Tabla 1**.

Pronóstico

Como se ha comentado previamente, los LCT presentan peor pronóstico en comparación con los linfomas de células B, incluso cuando se han estratificado por el Índice Pronóstico Internacional.¹⁵⁻¹⁷ Sin embargo la clasificación de los diferentes subtipos de LCT ha permitido diferenciar el pronóstico en función de la histología (**Tabla 2**). Recientemente un proyecto internacional para el estudio de linfomas T ha recogido la experiencia de 1.314 casos de LCTP mostrando que las tasas de supervivencia variaban en función del subtipo de enfermedad. Sin embargo la supervivencia global (SG) del conjunto de estas enfermedades a los 5 años no superaba el 35%: siendo del 32% para LCTP-NOS y AITL, del 49% para el LACG ALK negativo, y del 14% para los linfoma / leucemia de células T (**Tabla 1**).¹⁸ Además la SG a 5 años de los pacientes con LCT es significativamente menor que la de los pacientes con linfoma de células B agresivo.¹⁹ El grupo de LCT con afectación nodal y extra-nodal (no cutáneos), originalmente identificadas como LCTP, son tumores agresivos, frecuentemente diagnosticados en fases avanzadas con tendencia a la rápida progresión clínica y con escasas respuestas a tratamientos con quimioterapia intensiva.²⁰ Además estas enfermedades suelen diagnosticarse en pacientes mayores, con síntomas B prominentes y síntomas relacionados con la tormenta de citoquinas. Todo ello justifica que los LCTP presenten la menor probabilidad de supervivencia a los 5 años de todos los subtipos de LNH, situándose en torno al 25% -30%.²¹ En situaciones

Tabla 4. Resumen de los nuevos tratamientos en LCT.

Agentes	Referencia	n	Tipo de LCT	OR
Ac monoclonales				
Anti-CD 52	Enblad (2004) ³⁷	14	LCTP	36%
	Zinzani (2005) ³⁸	10	LCTP-NOS y MF	60%
Anti-CD30	Pro (2012) ³⁹	58	LACG	86%
	Horwitz (2014) ⁴⁰	34	LCTP	41%
Anti-CCR4	Ishida (2012) ⁴¹	26	ATLL	50%
	Ogura (2014) ⁴²	37	CCR4+ LCTP/LCCT	35%
Anti-CD4	Kim (2007) ⁴³	49	MF y SS	56%
Inhibidores de HD				
vorinostat	Olsen (2007) ⁴⁴	74	LCCT y SS	30%
romidepsin	Piekarz (2001) ⁴⁵	45	LCCT y LCTP	38%
	Coiffier (2012) ⁴⁶	130	LCTP	25%
belinostat	O'Connor (2013) ⁴⁷	120	LCTP	26%
Antimetabolitos y otros				
pralatrexate	O'Connor (2009) ⁴⁸	29	LCT	54%
	O'Connor (2011) ⁴⁹	109	LCTP	29%
gemcitabina	Zinzani (1998) ⁵⁰	13	LCTP-NOS y MF	69%
	Sallah (2001) ⁵¹	10	LCTP-NOS y LCCT	60%
pentostatina	Tsimberidou (2004) ⁵²	44	L/L T	55%
Inmunomoduladores				
Denileukin difitox	Olsen (2001) ⁵³	71	LCCT	30%
lenalidomida	Dueck (2010) ⁵⁴	23	LCTP	30%
	Zinzani (2011) ⁵⁵	10	LCTP-NOS	30%
Inhibidores del proteosoma				
bortezomib	Zinzani (2007) ⁵⁶	12	LCCT y LCTP	67%
Quimioterapias				
CHOEP + Gemcitabine	Kim (2006) ⁵⁷	26	LCTP	77%
Alemtuzumab + FCD	Weidmann (2010) ⁵⁸	38	LCTP	61%
Denileukin difitox + CHOP	Foss (2013) ⁵⁹	15	LCTP	87%
Bendamustine	Damaj (2013) ⁶⁰	60	LCTP y LCCT	50 %

Abreviaturas: HD, histona deacetilasas; FCD, fludarabina+ciclofosfamida+dexametasona; LCT, linfomas de células T; LCTP-NOS, linfoma de células T periférico no especificado; LCTP, linfoma T periférico; MF, micosis fungoide; SS, síndrome de Sezary; LACG, linfoma anaplásico de célula grande T; LCCT, linfoma T cutáneo; L/L T, leucemia/linfoma T.

Tabla 5. Estudios prospectivos en LCTP con TASP como consolidación tras tratamiento de primera línea.

Referencia	n	Acondicionamiento	Respuestas	% de pacientes trasplantados	objetivos
Corradini (2006) ⁶⁵	62	Mito/Mel or BEAM	66% RC 18% RP	73%	30% (12a SLE) 34% (12a SLE) 55% (12a SG)
D'Amore (2006) ⁶⁶	121	CHOEP-16 x 4+ BEAM	71% RC/RP	73%	63% (3a SG)
Rodriguez (2007) ⁶⁷	26	Mega CHOP +/- BEAM	65% RC 4% RP	73%	53% (3a SLP) 86% (3a SG)
Mercadal (2008) ⁶⁸	41	High CHOP/ESHAP	51% RC 7% RP	41%	30% (4a SLP) 39% (4a SG)
Reimer (2009) ⁶⁹	56/83 (66%)	Cy/TBI	58% RC, 8% RP	66%	36% (3a SLP) 48% (3a SG)

Abreviaturas: SLE, supervivencia libre de evento; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; RC, remisión completa; RP, remisión parcial.

de refractariedad o recaída tras una primera línea estas entidades tienen escasas opciones de curación con los tratamientos convencionales.

Recientemente, se han investigado biomarcadores predictores de respuesta y supervivencia en LCT (Tabla 3) como la expresión del receptor $\alpha\beta$ de células T (TCR) en comparación con el $\gamma\delta$ TCR en los linfomas hepato-esplénicos y de paniculitis subcutáneas capaces de estratificar un subconjunto con un pronóstico más favorable, así como el análisis de la expresión de marcadores, tales como ALK, CD8, CD4, CD56, CD30, marcadores citotóxicos (TIA-1, granzima B), expresión de proteínas del VEB y una variedad de receptores de oncogenes, citoquinas y quimioquinas.²²⁻³¹ El desarrollo de índices pronósticos con capacidad de diferenciar el pronóstico sería de gran utilidad a la hora de decidir el abordaje terapéutico más adecuado, ofreciendo terapias más intensivas o en investigación, incluyendo el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (Alo-TPH) a los grupos de peor pronóstico.

Nuevos tratamientos

El avance experimentado en la última década sobre la biología de estos linfomas tales como las vías de señalización, la expresión de marcadores de diferenciación, la expresión de receptores oncogénicos o el papel de las citocinas, ha promovido el desarrollo de estudios basados en la utilización de nuevos fármacos (inhibidores del proteosoma, inmunomoduladores, inhibidores de tirosina quinasas, inhibidores de la histona deacetilasa) y nuevos agentes quimioterápicos (nuevos análogos de las purinas, antimetabolitos, antifolatos, etc) que podrían cambiar el paradigma de tratamiento de estas enfermedades. A continuación resumimos la evidencia disponible sobre la actividad de las diferentes moléculas y esquemas terapéuticos en desarrollo para el tratamiento de estas entidades (Tabla 4).

Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo y alogénico

Como se ha comentado previamente, los LCT suelen presentar una elevada tasa de recaídas y de refractariedad. En pacientes con alto riesgo de presentar estas situaciones se requiere la realización de estudios que evalúen nuevos regímenes terapéuticos en primera línea seguidos por tratamientos de consolidación en vistas a mejorar los resultados existentes. En este sentido y aunque los datos sean insuficientes, el TASP es una opción valiosa especialmente para pacientes con enfermedad avanzada e IPI elevado,^{5,61} por lo que debiera ofrecerse a los pacientes con LCT agresivos, de alto riesgo y con enfermedad quimiosensible (Tabla 5). También parece ofrecer ventajas tras la recaída o refractariedad a la primera línea de quimioterapia, sugiriendo que esta estrategia consigue mejorar los resultados e igualarlos al de los LNH de estirpe B.⁶² En situaciones de refractariedad y/o recaída tras el TASP, o en situaciones en las que se precisan tratamientos sistémicos en pacientes con LCCT (MF y SS), el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) es una opción curativa a considerar. Aunque el número de estudios es limitado en este campo, varios investigadores han mostrado la existencia de un efecto de injerto contra linfoma T^{63,64} así como largas supervivencias. La disponibilidad de un donante familiar HLA idéntico ya no supone una limitación dada la alta gama de potenciales donantes disponibles en la actualidad. En la Tabla 6 se resumen los principales estudios disponibles en Alo-TPH y LCT. La elección del acondicionamiento queda por definir. Como ocurre con otras neoplasias el Alo-TPH con acondicionamientos mieloablativos se acompaña de una mayor mortalidad relacionada con el trasplante, mientras que los que utilizan acondicionamientos de intensidad reducida presentan una mayor incidencia de recaídas. Variables como la edad y las comorbilidades deben ser tenidas en cuenta a la hora de decidir la intensidad del acondicionamiento.

Tabla 6. Estudios en LCTP con Alo-TPH como tratamiento de rescate.

Referencia	n	histología	intensidad	Estado pre-Tx	MRT	SLP SLE	SG
Murashige (2005) ⁷⁰	28 Retrosp	NK/T nasal type: 79% NK blastic, NK leukemia: 22%	CV 82% AIR 18%	RC 57%	CV 30% AIR 20%	3-y 34%	40%
Le Gouill (2008) ⁶⁴	77 SFGMTC	LCTP-NOS LACG AITL 96%, ATLL, LGL 4%	CV 74% AIR 26%	RC 21% RP 30%	33%	5-y 53%	57%
Kyriakou (2009) ⁷¹	45 EBMT	AITL : 100%	CV 56% AIR 44%	RC 27% RP 22%	CV 29% AIR 24%	3-y 53%	64%
Dodero (2012) ⁷²	52 Pro-Retrosp	LCTP-NOS LACG AITL 83%, LCCT : 2%	AIR 100% (n=6 haplo-Id)	RC+ RP 75%	12%	5-y 40%	50%
Jacobsen (2011) ⁷³	52 Retrosp	LCTP-NOS LACG AITL 79% LCCT, ATLL 21%	CV 60% AIR 40%	RC 44% RP 31%	27%	3-y 39%	59%
Smith (2013) ⁷⁴	126 CIBMTR	LCTP-NOS LACG AITL 100%	CV 59% AIR 36%	Q-sensible 75%	CV 32% AIR 27%	3-y 37%	46%

Abreviaturas: SLE, supervivencia libre de evento; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; RC, remisión completa; RP, remisión parcial; LCTP-NOS, linfoma de células T periférico no especificado; LCTP, linfoma T periférico; LACG, linfoma anaplásico de célula grande T; LCCT, linfoma T cutáneo; L/L T, leucemia/linfoma T; CV, acondicionamiento mieloablativo; AIR, acondicionamiento de intensidad reducida; Tx, trasplante; MRT, mortalidad relacionada con el trasplante; SLE, supervivencia libre de evento; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; RC, remisión completa; RP, remisión parcial.

Referencias

- Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol*. 2007; 143:854-59.
- Rodriguez-Abreu D, Filho VB, Zucca E. Peripheral T-cell lymphomas, unspecified (or not otherwise specified): a review. *Hematol Oncol*. 2008; 26:8-20.
- Jaffe ES. Pathobiology of peripheral T-cell lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;317-22.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: World Health Organization; 2008.
- Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International T-cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4124-30.
- Foss F. Hematology: relapsed and refractory PTCL—into the therapeutic abyss. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 321-2.
- Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010; 116: 3418-25.
- Abouyabis AN, Shenoy PJ, Sinha R, Flowers CR, Lechowicz MJ. A systematic review and meta-analysis of front-line anthracycline-based chemotherapy regimens for peripheral T-cell lymphoma. *ISRN Hematol* 2011; 2011: 623924.
- Kim YH, Hoppe RT. Mucositis fungoides and the Sezary syndrome. *Semin Oncol*. 1999; 26:276-89.
- Went P, Agostinelli C, Gallamini A, et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol*. 2006; 24:2472-79.
- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000; 403:503-11.
- Grogg KL, Attygalle AD, Macon WR, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a neoplasm of germinal-center T-helper cells? *Blood*. 2005; 106:1501-02.
- de Leval L, Rickman DS, Thielen C, et al. The gene expression profile of nodal peripheral T-cell lymphoma demonstrates a molecular link between angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and follicular helper T (TFH) cells. *Blood*. 2007; 109:4952-63.
- Piccaluga PP, Agostinelli C, Califano A, et al. Gene expression analysis of angioimmunoblastic lymphoma indicates derivation from T follicular helper cells and vascular endothelial growth factor deregulation. *Cancer Res*. 2007; 67:10703-10.
- Melnik A, Rodriguez A, Pugh WC, Cabanillas F. Evaluation of the Revised European-American Lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997; 89:4514-20.
- Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, et al. for the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Ann Oncol*. 2009; 20:715-21.
- Lee Y, Uhm JE, Lee HY, et al. Clinical features and prognostic factors of patients with "peripheral T cell lymphoma, unspecified". *Ann Hematol*. 2009; 88:111-19.
- Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International T-cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4124-30.
- Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 1998; 92: 76-82.
- Savage KJ. Peripheral T-cell lymphomas. *Blood Rev*. 2007; 21:201-16.
- Vose JM. Peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008; 22:997-1005.
- Pommier Y, Sordet O, Antony S, Hayward RL, Kohn KW. Apoptosis defects and chemotherapy resistance: molecular interaction maps and networks. *Oncogene*. 2004; 23:2934-49.
- Ralfkiaer E. Controversies and discussion on early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. *Phenotyping. Dermatol Clin*. 1994; 12:329-34.
- Murphy M, Fullen D, Carlson J. Low CD7 expression in benign and malignant cutaneous lymphocytic infiltrates: experience with an antibody reactive with paraffin-embedded tissue. *Am J Dermatopathol*. 2002; 24:6-16.
- Plaza J, Morrison C, Magro C. Assessment of TCR-beta clonality in a diverse group of cutaneous T-cell infiltrates. *J Cutan Pathol*. 2008; 35:358-65.
- Quintanilla-Martinez L, Kumar S, Fend F, et al. Fulminant EBV(+) T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome. *Blood*. 2000; 96:443-51.
- Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2005; 103:2091-98.
- Agostinelli C, Piccaluga PP, Went P, et al. Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified: the stuff of genes, dreams and therapies. *J Clin Pathol*. 2008; 61:1160-67.
- Nelson M, Horsman DE, Weisenburger DD, et al. Cytogenetic abnormalities and clinical correlations in peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2008; 141:461-69.
- Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*. 1998; 92:76-82.
- Melnik A, Rodriguez A, Pugh WC, Cabanillas F. Evaluation of the Revised European-American Lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997; 89:4514-20.
- Gascayne RD, Aoun P, Wu D, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999;93: 3913-3921.
- Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, et al. CXCL12 chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5494-5500.
- Martinez-Delgado B, Cuadros M, Honrado E, et al. Differential expression of NF-kappaB pathway genes among peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia* 2005; 19: 2254-2263.
- Asano N, Suzuki R, Kagami Y, et al. Clinicopathologic and prognostic significance of cytotoxic molecule expression in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1284-1293.
- Cuadros M, Dave SS, Jaffe ES, et al. Identification of a proliferation signature related to survival in nodal peripheral T-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3321-3329.
- Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2004; 103: 2920-4.
- Zinzani PL, Alinari L, Tani M, Fini M, Pileri S, Bacarani M. Preliminary observations of a phase II study of reduced-dose alemtuzumab treatment in patients with pretreated T-cell lymphoma. *Haematologica* 2005; 90: 702-3.
- Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2190-6.
- Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single agent brentuximab vedotin. *Blood* 2014; 123: 3095-100.
- Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 837-42.
- Ogura M, Ishida T, Hatake K, et al. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1157-63.
- Kim YH, Duvic M, Obtiz E, et al. Clinical efficacy of zanolinumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2007; 109:4655-62.
- Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25:3109-15.
- Piekarz RL, Robey R, Sandor V, et al. Inhibitor of histone deacetylation, depsipeptide (FR901228), in the treatment of peripheral and cutaneous T-cell lymphoma: a case report. *Blood*. 2001; 98:2865-68.
- Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results from a pivotal, open label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol* 2012; 30: 631-6.
- O'Connor OA, Masszi T, Savage KJ, et al. Belinostat, a novel pan-histone deacetylase inhibitor (HDACi), in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (R/R PTCL): results from the BELIEF trial. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl) [abstract 8507].
- O'Connor OA, Horwitz S, Hamlin P, et al. Phase II—II study of two different doses and schedules of pralatrexate, a high affinity substrate for the reduced folate carrier, in patients with relapsed or refractory lymphoma reveals marked activity in T-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4357-64.
- O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1182-9.
- Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, et al. Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients. *Ann Oncol* 1998; 9: 1351-3.
- Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. *Br J Haematol* 2001; 113: 185-7.
- Tsimberidou AM, Giles F, Duvic M, Fayad L, Kurzrock R. Phase II study of pentostatin in advanced T-cell lymphoid malignancies: update of an M.D. Anderson Cancer Center series. *Cancer* 2004; 100: 342-9.
- Olsen E, Duvic M, Frankel A, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin difitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2001; 19:376-88.
- Dueck G, Chua N, Prasad A, et al. Interim report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide for T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2010; 116: 4541-8.
- Zinzani PL, Pellegrini C, Broccoli A, et al. Lenalidomide monotherapy for relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified. *Leuk Lymphoma* 2011; 52: 1585-8.
- Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4293-7.
- Kim JG, Sohn SK, Chae YS, et al. CHOP plus etoposide and gemcitabine (CHOP-EG) as front-line chemotherapy for patients with peripheral T cell lymphomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58: 35-39.
- Weidmann E, Hess G, Chow KU, et al. A phase II study of alemtuzumab, fludarabine, cyclophosphamide, and doxorubicin (Campath-FCD) in peripheral T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 447-455.
- Foss FM, Sjak-Shie N, Goy A, et al. A multicenter phase II trial to determine the safety and efficacy of combination therapy with denileukin difitox and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone in untreated peripheral T-cell lymphoma: the CONCEPT study. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 1373-9.
- Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 104-10.
- J. Lee, W.-Y. Au, M. J. Park et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal natural killer/T cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2008; 14: 1356-1364.
- B. S. Sohn, I. Park, E. K. Kim et al. Comparison of clinical outcome after autologous stem cell transplantation between patients with peripheral T-cell lymphomas and diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 44: 287-293.
- Corradini P, Doderio A, Zallio F, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2172-6.
- Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2264-71.
- P. Corradini, C. Tarella, F. Zallio, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006; 20: 1533-1538.
- D'Amore F, Relander T, Lauritzen G, et al. Dose-Dense Induction Followed by Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) as 1st Line Treatment in Peripheral T-Cell Lymphomas (PTCL) - A Phase II Study of the Nordic Lymphoma Group (NLG). *Blood* 2006; (ASH Annual Meeting Abstracts) 108, 401.
- Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A, et al. The results of consolidation with autologous stem-cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in first complete remission: the Spanish Lymphoma and Autologous Transplantation Group experience. *Ann Oncol*. 2007; 18: 652-657.
- Mercadal S, Briones J, Xicoy B, et al. Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 958-63.
- Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 106-13.
- N. Murashige, M. Kami, Y. Kishi et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a promising treatment for natural killer-cell neoplasms. *British J. of Haematol*, 2005; 130: 561-567.
- C. Kyriakou, C. Canals, J. Finke et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 3951-3958.
- Doderio A, Spina F, Narni F, et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia* 2012; 26: 520-6.
- Jacobsen ED, Kim HT, Ho VT, et al. A large single-center experience with allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Ann Oncol*. 2011 Jul;22(7):1608-13.
- Smith SM, Burns LJ, van Besien K, et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 1;31(25):3100-9.

monografías invitadas

Movilización de progenitores hematopoyéticos en sangre periférica: estrategias de rescate y preventivas

Luis Hernández, Itxiar Molina, Héctor Sarmiento

Unidad de Medicina Transfusional. Servicio Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Alicante

Resumen

La movilización y recolección de células hematopoyéticas en sangre periférica por aféresis es, actualmente, el procedimiento generalizado para la casi totalidad de trasplantes autólogos de médula ósea y la mayoría de trasplantes alogénicos. Los esquemas de movilización son, por tanto, parte esencial del proceso. Partiendo de protocolos estandarizados en los que se utiliza G-CSF o análogos, con o sin quimioterapia, en los últimos años se dispone de un fármaco sinérgico (plerixafor) que permite rescatar pacientes que, por sus características, están abocados a un fracaso de movilización. Se han desarrollado diferentes

protocolos de rescate con plerixafor y, recientemente, se está planteando utilizarlo de manera preventiva en pacientes candidatos a ser "malos movilizadores". En esta revisión se plantean los esquemas ya establecidos y se propone y justifica la utilización del plerixafor coadyuvante, de forma preventiva, en casos seleccionados.

Palabras clave

Trasplante, médula ósea, stem cell, aféresis, movilización, G-CSF, plerixafor

Introducción

El trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos ha supuesto un gran avance, como rescate tras quimioterapia a altas dosis en hemopatías malignas y otros tumores sólidos, y como tratamiento de diversas enfermedades con fallo medular. Adicionalmente, en el caso de trasplantes alogénicos, también existe un efecto injerto anti-tumor.^{1,2}

Existen dos métodos por los que se pueden obtener precursores hematopoyéticos: **a)** mediante recolección directa por punciones y aspirados sucesivos (*harvest*), **b)** mediante recolección de los progenitores en sangre periférica por aféresis. Para este segundo supuesto, preferido en la actualidad, es necesario estimular la producción y el paso a la circulación de estos progenitores.

El término "**movilización**" fue acuñado en 1977 para describir el incremento hasta cuatro veces el nivel basal de progenitores mieloides circulantes, tras administrar una endotoxina a voluntarios sanos. Sería en 1980 cuando se generaliza el concepto de células madre hematopoyéticas movilizadas con quimioterapia, utilizándose ciclofosfamida dosis única (altas dosis) como movilizador.³

Pósteriormente se descubrió el potencial movilizador del G-CSF (Factor Estimulador de las Colonias Granulocíticas) solo o combinado con quimioterapia. En la actualidad prácticamente todos los trasplantes autólogos y un 75% de los alogénicos se realizan con progenitores obtenidos de sangre periférica.^{2,3}

Un primer paso para planificar protocolos de movilización consiste en determinar el objetivo a conseguir en la recogida de células progenitoras. Se ha demostrado el efecto dosis dependiente que relaciona el número de células trasplantadas con un injerto rápido y sostenido.⁴ El umbral es 2×10^6 CD34+ cél./Kg para los trasplantes autólogos, aunque la mayoría de centros proponen un mínimo de 3×10^6 CD34+ cél./Kg, sobre todo si se trata de trasplantes alogénicos. En el trasplante alogénico parcialmente compatible o en receptores de edad avanzada, se utilizan hasta 10×10^6 CD34+ cél./Kg.¹ Con los protocolos de movilización actuales basados en G-CSF, el porcentaje de fracaso en pacientes (y donantes sanos) llega hasta el 30%, pero se eleva hasta el 60% en pacientes con factores de riesgo.

En los últimos años se han desarrollado nuevos agentes movilizadores cuyo mecanismo de acción es diferente al G-CSF, por lo que su acción es sinérgica. Destaca entre todos ellos el **plerixafor**. Aunque este fármaco se ha incorporado de facto a los protocolos estandarizados de movilización, varias incógnitas quedan por despejar o por incorporar en dichos procedimientos:

1. ¿Cuándo debe asociarse plerixafor al G-CSF?
2. ¿Cuál es el momento idóneo para la administración del plerixafor?

3. ¿Cuáles son las estrategias de rescate, usando plerixafor, en caso de fallo de movilización?
4. ¿Es posible un protocolo de utilización del plerixafor de forma "primaria", o preventiva en pacientes que van a fracasar en la movilización? ¿Qué indicadores pueden orientar para identificar estos pacientes?
5. ¿Es rentable el uso del plerixafor en esta propuesta preventiva?

Protocolos de movilización usados actualmente

Basados en G-CSF

Tras 4-5 días de estimulación con G-CSF, la celularidad de la médula ósea se incrementa notablemente liberando células maduras, precursores y progenitores a la sangre periférica. Se han postulado varias teorías que explican este efecto, en las cuales tienen un papel preponderante las proteasas de origen granulocítico, actuando sobre las moléculas de adhesión de los progenitores en el nicho hematopoyético.⁶

Los **efectos adversos** son frecuentes pero no limitantes. Raramente es preciso suspender el tratamiento. Se producen reacciones cutáneas locales (3%), siendo el efecto más frecuente el dolor óseo lumbar y en zona sacro-pélvica y grandes articulaciones (>85%). En un 20% se observa síndrome pseudogripal, un 10% manifiesta alteraciones del sueño y un 5% síntomas vegetativos. Un 10% presentan esplenomegalia transitoria asintomática, habiéndose descrito la rotura esplénica (1/5.000 – 1/10.000). Estos efectos no se correlacionan con la respuesta.^{5,7,8}

Los análogos del G-CSF están **contraindicados** en la anemia de células falciformes homocigota debido a que incrementa el estado inflamatorio, se ha descrito fallo multiorgánico y fallecimiento. Está contraindicado sin quimioterapia en personas con enfermedades autoinmunes sistémicas. También existe un riesgo pequeño de trombosis arterial. Deben evitarse en el embarazo y lactancia. Finalmente, mencionar que algunas células neoplásicas expresan receptores de G-CSF de forma intensa (melanoma, tumores renales, carcinoma espinocelular cutáneo).

El G-CSF sólo o en combinación con quimioterapia mieloablativa es, desde la década de los 90, el protocolo estándar de movilización.⁶

1. G-CSF sólo: se administra vía subcutánea a dosis de 10 µg/Kg/24 horas durante 4 días, comenzando las aféresis en el día 5 y manteniendo la pauta hasta finalizar la recolección. La dosis se suele dividir en dos (cada 12 horas) sin que se haya demostrado la superioridad sobre la administración única diaria.
2. G-CSF más quimioterapia: los pacientes que reciben quimioterapia protocolizada como tratamiento de su hemopatía, pueden

someterse a una movilización en la fase de recuperación. Alternativamente, si el paciente ya ha terminado su tratamiento, puede emplearse quimioterapia solo para la movilización (en estos casos casi siempre ciclofosfamida 1.5-6 g/m²). Tras la administración de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, esteroides, citarabina a altas dosis, cisplatino, etc., se comienza la administración de G-CSF a dosis de 5 µg/Kg/24 horas s.c. desde 7 días (como media) tras iniciar la quimioterapia. La aféresis suele empezarse cuando el recuento leucocitario es superior a 2 x 10⁹ /L, aunque es necesario realizar recuentos de CD34+ cuando el nivel de leucocitos es de >1 x 10⁹/L.⁷ Algunos autores observan que, en determinados casos, es preferible la asociación de quimioterapia a G-CSF, como en los linfomas, donde no sólo se obtiene más producto sino que hay un efecto in vivo reduciendo posibles células tumorales residuales.⁴

Otras opciones son:⁴

1. G-CSF bioequivalente.
2. G-CSF pegilado (pelfilgrastim): su ventaja puede ser la vida media más larga (33 h) que permite movilizar con una sola dosis.
3. Lenograstim, forma glicosilada: considerado equivalente en eficacia al G-CSF, se usa a dosis de 5-10 µg/Kg/día durante 4 días.
4. SCF (ancestim): no es eficaz utilizado aisladamente, pero es sinérgico con el G-CSF.
5. Sargomostin (GM-CSF). Actualmente en desuso por no ser superior al G-CSF, no presentar sinergia con el mismo y ser más tóxico.

Plerixafor

Se trata de un antagonista de la molécula CXCR4, que reduce la adhesión de las células madre hematopoyéticas al estroma de la médula ósea.⁴ Se utiliza por vía subcutánea a dosis de 240 µg/Kg la noche antes de comenzar la aféresis, produciendo un pico de niveles de CD34 a las 6-14 h tras su administración (dosis máxima acumulada 40 mg). Actúa de forma sinérgica con el G-CSF y la quimioterapia.⁶ Existen dos estudios prospectivos, multicéntricos y randomizados doble ciego que demuestran la superioridad del plerixafor + G-CSF frente a placebo + G-CSF en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) y mieloma múltiple (MM). La mediana de recogida de células CD34+ en pacientes del grupo del plerixafor fue de 5.7 vs. 1.9 x 10⁶/Kg (LNH) y de 10.9 vs. 6.2 x 10⁶/Kg (MM). La seguridad, calidad del injerto y supervivencia son similares.^{9,10}

El 95% de los pacientes que se movilizan con G-CSF + plerixafor tienen algún **efecto secundario**, siendo la mayoría leves:¹¹ reacciones locales eritematosas (20-30%), diarrea (38%), náuseas (15-20%), cefalea, dolor óseo, flatulencia. Varios trabajos demuestran que no se produce liberación de células tumorales en pacientes con mieloma o linfoma.¹²

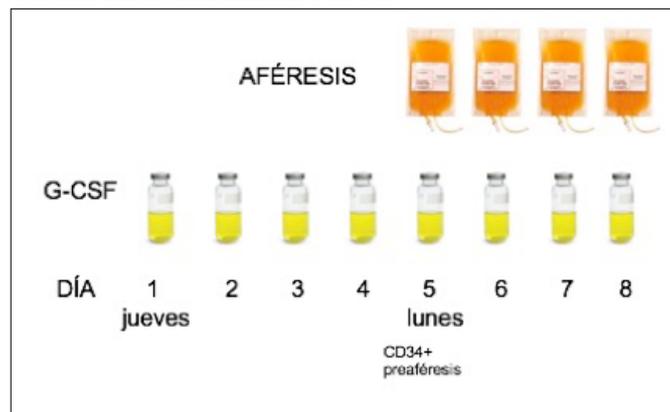
Nuevas estrategias

En el momento actual, dada la altísima demanda de procesos de recolección de células madre hematopoyéticas de sangre periférica, conviene establecer los objetivos para la recogida del producto siguiendo una planificación como la siguiente:

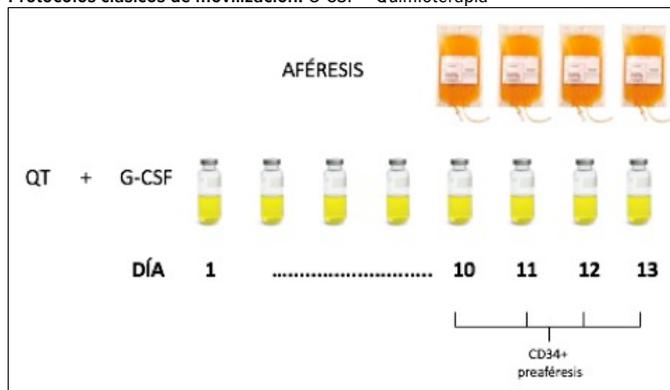
1. **Trasplante autólogo simple:** 3 x 10⁶ CD34+ cél./Kg en 2 días.
2. **Trasplante autólogo doble:** 6 x 10⁶ CD34+ cél./Kg en 4 días.

Si siguiendo este esquema, el paciente se puede preparar desde cuatro días antes (comenzando jueves) e iniciar las aféresis en el día 5 (lunes). Lo que se pretende es asegurar que se alcanza el nivel suficiente de células CD34+ en el mínimo plazo posible, produciendo el mayor confort para el paciente y gestionando los recursos del mejor modo: obtener suficientes células implica no tener que programar nuevas movilizaciones, y hacerlo en el menor número de días implica ahorrar en el coste de procesos adicionales. Para esto, las claves son las siguientes:

Protocolos clásicos de movilización. G-CSF sólo.



Protocolos clásicos de movilización. G-CSF + Quimioterapia



1. Determinar el nivel mínimo de CD34+ para comenzar, según el tipo de trasplante.
2. Determinar los niveles de CD34+ en los que está indicado el plerixafor como rescate.
3. Identificar los factores que indican que un paciente es un "mal movilizador", en el cual estaría indicado el plerixafor de forma preventiva.

Niveles de CD34+

Es un hecho comprobado que los niveles de CD34+ medidos en sangre periférica se correlacionan con la cantidad de células CD34+ que se obtendrán en el producto de una aféresis estandarizada. Por ello, es fundamental tener la capacidad de monitorizar los niveles de CD34+ (preaféresis) en los pacientes.

La mayoría de protocolos se basan en las siguientes premisas:

	Niveles CD34+/µl preaféresis (tras 4 días con G-CSF)			
	<5	5 – 10	10 – 20	>20
TAMO simple	No posible	Plerixafor	Aféresis	Aféresis
TAMO doble	No posible	Plerixafor	Aféresis Plerixafor	Aféresis

De este modo, cuando se trata de un **trasplante autólogo** (TAMO simple), si el recuento de CD34+ es superior a 10 cél./µL se comienza el proceso. Entre 5 y 10 se administra plerixafor comenzando al día siguiente si el recuento es superior a 10. Cuando se trata de una recogida para **trasplante doble**, el recuento mínimo para comentar es de 10-20 cél./µL, estando indicado el plerixafor para asegurar niveles suficientes al día siguiente. Si el recuento es >20, no se precisa plerixafor.

En todos los casos, recuentos iniciales <5 implican un fracaso de la movilización y es necesario plantear otras estrategias. Efectivamente, los estudios disponibles¹³ demuestran que un recuento preaféresis >20/ μ L predice con alta probabilidad (94%) la obtención de al menos 2×10^6 CD34+/Kg en una sola sesión de aféresis. Cuando la cifra en sangre periférica es de 10-20 se obtiene la misma cantidad de células realizando aféresis convencionales en 2-4 días consecutivos.

Obtención de CD34+ x 10^6 /Kg según CD34+ preaféresis y volemias procesadas¹⁴

CD34+/ μ L Pre-aféresis	Volemias procesadas					
	1	2	3	4	5	6
5	0.0	0.3	0.5	0.7	1.0	1.2
10	0.2	0.5	0.8	1.1	1.4	1.7
15	0.4	0.8	1.1	1.5	1.8	2.2
20	0.6	1.0	1.4	1.8	2.3	2.7
25	0.8	1.3	1.7	2.2	2.7	3.2
30	1.0	1.5	2.0	2.6	3.1	3.6
38	1.3	1.9	2.5	3.2	3.8	4.4
50	1.7	2.5	3.3	4.0	4.8	5.6
70	2.4	3.5	4.5	5.5	6.5	7.6
80	2.8	3.9	5.1	6.2	7.4	8.5
90	3.2	4.4	5.7	7.0	8.3	9.5
110	3.9	5.4	6.9	8.4	10.0	11.5
130	4.6	6.4	8.2	9.9	11.7	13.4

La monitorización de estos niveles nos va a permitir un nuevo protocolo: **plerixafor de rescate** (“a demanda”): observando las tablas de correlación entre niveles de CD34+ preaféresis y CD34+ en el producto podemos determinar si el paciente va a alcanzar su objetivo o no, con la posibilidad de añadir plerixafor una vez iniciadas las aféresis (día 6, 7, 8 desde el inicio de la movilización con G-CSF).

Pacientes “malos movilizadores”

En los últimos años, con la disponibilidad del plerixafor y por su capacidad sinérgica con la quimioterapia y el G-CSF, se está realizando un esfuerzo para identificar aquellos factores biológicos o inherentes al paciente que predicen el fracaso de la movilización estándar. En líneas generales, estos factores indican un estado disfuncional de la médula ósea, con incapacidad para movilizar suficiente número de células hematopoyéticas. De cualquier forma el parámetro objetivo más importante que predice una mala movilización es el número de células CD34+ en sangre periférica preaféresis (<10/ μ L). De los estudios que han evaluado los factores que pueden predecir un fracaso en la movilización unos son más sencillos de valorar que otros, destacando los siguientes:^{15,16,17,18,19}

En la fase de movilización:

- Episodio de neutropenia febril tras administración de quimioterapia como movilización.
- Liberación de citoquinas inflamatorias tras la administración del factor estimulante (reacción al G-CSF).
- Requerir tratamiento de soporte (antibióticos, transfusión).
- Lenta recuperación leucoplaquetar, anemia tras movilización con quimioterapia (indica reserva medular pobre).

En el curso de la movilización:

- Retraso del momento previsto de inicio de la aféresis por insuficiente CD34+ en sangre periférica.
- Volumen inadecuado de procesamiento de sangre, con una recogida escasa.

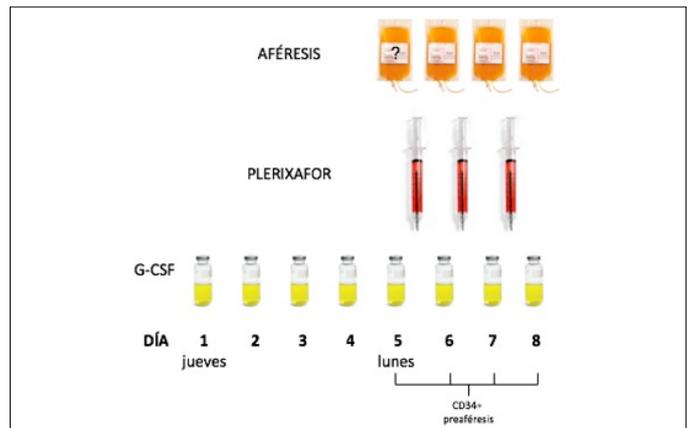
Factores relacionados con el paciente:

- Edad superior a 60 años.
- Sexo femenino.
- Enfermedad: linfoma peor que mieloma.
- Estadios avanzados de la enfermedad.
- Más de dos líneas de tratamiento.
- Reserva medular pobre (<30% celularidad hematopoyética).
- Infiltración medular elevada por células plasmáticas.
- Tratamiento previo con fármacos como lenalidomida, bendamustina, fludarabina o melfalán.
- Radioterapia en zonas de alta actividad hematopoyética.
- Fracaso de movilización previo.
- Requerimiento de células para doble trasplante.
- Trasplante autólogo previo.

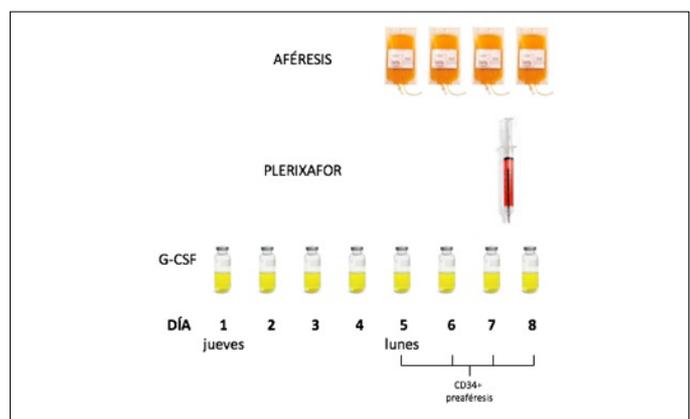
Tener en cuenta todos estos factores permite desarrollar protocolos de rescate “a demanda” en los que tras la pauta inicial de G-CSF x 4 días, según el recuento preaféresis en el día 5 se puede iniciar la aféresis u obviarla si CD34+ < 10 y pautar plerixafor para evaluar al día siguiente (Rescate I). En otros pacientes, será posible iniciar la aféresis tras la movilización con G-CSF y rescatar con plerixafor en días posteriores si se observa por los recuentos postaféresis y preaféresis que no se va a obtener la cantidad requerida.

Rescate con plerixafor (I)

Los primeros estudios randomizados en los que se utilizó plerixafor en malos movilizadores (fracaso de una primera movilización) consiguieron movilizar un 67.8% de los pacientes.^{10,11} Estos datos han sido confirmados en varios estudios con una tasa media de rescate del 75%.^{14,20}

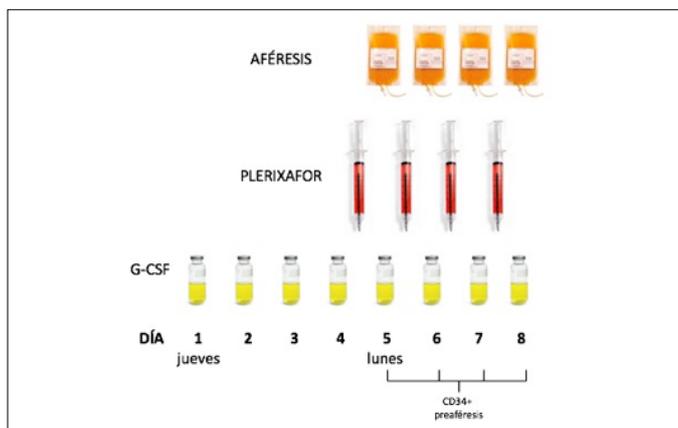


Rescate con plerixafor (II)



Protocolo G-CSF + plerixafor preventivo

La identificación de los factores predisponentes al fallo en la movilización hace plantearnos un protocolo en el cual se utilizaría plerixafor, en combinación con la pauta estándar de G-CSF, de forma preventiva. Es decir, aquellos pacientes que reúnan factores de riesgo, recibirían plerixafor desde la noche del día 4.²¹



Justificación del uso del plerixafor como rescate

Por una parte no se puede dudar de la eficacia de este fármaco. Si bien el G-CSF aumenta los niveles de CD34+ en un **factor de 1.6**, la administración de plerixafor lo hace con un **factor de 6.0** en todos los pacientes cuyos recuentos de CD34+ en sangre periférica son $< 20/\mu\text{L}$. El uso del plerixafor está aprobado para potenciar la movilización de progenitores hematopoyéticos en pacientes que no movilicen adecuadamente.^{1,22} El porcentaje de fracasos de movilización con los protocolos basados en G-CSF asciende hasta el 30% en la donación autóloga.

Diversos estudios han observado ventajas para el paciente, así como una relación coste/beneficio adecuada.^{17, 23, 24}

Ventajas para el paciente:

1. Evitar fracasos de movilización.
2. Reducir días de aféresis.
3. Reducir días de ingreso.
4. Reducción de complicaciones.
5. Asegurar la provisión de células suficientes para trasplante autólogo simple o doble.

Beneficio económico:

1. Reducción del número de procesos de aféresis.
2. Reducción de las complicaciones derivadas de la aféresis (infecciones locales, tromboflebitis).
3. Reducción de los días de ingreso.
4. Reducción del gasto en otros fármacos (antibióticos, factores de estimulación) en caso de fracaso o prolongación de los días de aféresis.
5. Evitar la necesidad de repetir los programas de movilización por fracaso.

Algoritmos de movilización

El protocolo adoptado en nuestro Servicio consta de dos partes:

- I. Evaluación del paciente: identificación de "mal movilizador".
- II. Algoritmo de actuación.

Cuando un paciente con LNH, EH o MM es candidato a trasplante autólogo, se registran y evalúan los siguientes ítems:

1. Edad > 60 años.
2. Trasplante doble (6×10^6 CD34+ cél./Kg).
3. Fracaso previo de movilización.
4. LNH.
5. Tratamiento con bendamustina, fludarabina, melfalán o lenalidomida, ciclofosfamida (>7.5 g/m²).
6. Más de dos líneas de tratamiento.
7. Radioterapia previa en zonas óseas hematopoyéticas.
8. Datos de agotamiento medular: trombopenia basal ($<120 \times 10^9/\text{L}$), neutropenia basal ($<1,2 \times 10^9/\text{L}$), lenta recuperación leucocoplaquetar o anemia tras quimioterapia.
9. Datos de infiltración de la médula ósea.
10. Complicaciones infecciosas en la quimioterapia.

No existen, hasta el momento, estudios definitivos sobre qué factores tienen más peso que otros, pero los estudios coinciden en la relación entre los mismos con los malos movilizadores, por lo que está justificado realizar una valoración individualizada de cada paciente para incluirlo en un protocolo estándar o adaptado a los malos movilizadores. Uno de los **factores predictivos más potentes** que predicen un fracaso son la trombopenia o la neutropenia basal, como se indica en el punto 8 anterior.^{13,1} Otros factores principales descritos son la irradiación previa, la quimioterapia citotóxica recibida y el fallo previo de la movilización.⁴

Tras clasificar al paciente según sea estándar (trasplante simple o doble) o mal movilizador, se actuará según el siguiente esquema basándonos en los recuentos previos y en los resultados diarios.

	Estándar 3x10 ⁶ CD34/kg	Estándar 6x10 ⁶ CD34/kg	Mal movilizador
Días 1-4	G-CSF	G-CSF	G-CSF
Día 5	<5 5-10 10-20 >20	FRACASO PLERIXAFOR AFÉRESIS AFÉRESIS	FRACASO FRACASO AFÉRESIS-PLERIXAFOR AFÉRESIS
Día 6	<10 10-20 >20	FRACASO AFÉRESIS PLERIXAFOR* AFÉRESIS	FRACASO AFÉRESIS-PLERIXAFOR* AFÉRESIS
Días siguientes: como el día 6			

*: Valorar según lo obtenido

Últimas opciones

Cuando un paciente fracasa aplicando los algoritmos anteriores, existen dos opciones:

1. *Harvest* de médula ósea. Requiere una logística determinada y dependerá de cada hospital el poder realizarla.
2. Aféresis de grandes volúmenes. Se puede realizar en una unidad de aféresis que ya realiza procesos de recogida estandarizados.

La aféresis de grandes volúmenes consiste en procesar entre 4 y 6 volúmenes sanguíneos aumentando la velocidad del flujo utilizando heparina como anticoagulante adicional. Aunque este proceso no está totalmente estandarizado, no requiere equipo ni entrenamiento adicional y se ha propuesto como recurso último tras el fracaso de los protocolos anteriores. El procedimiento consiste en procesar 6 volúmenes en unas 5 horas, tras una movilización con G-CSF y plerixafor. Es preciso

monitorizar los niveles de CD34+ preaféresis y mantenerlos con valores >10. La tolerancia es buena y es preciso monitorizar especialmente la calcemia y la trombopenia. En el estudio de Bojanic se consiguen rescatar 30 pacientes con fracaso previo con una tolerancia aceptable.²⁰

Conclusiones

Los protocolos actuales utilizados en la movilización de células hematopoyéticas en sangre periférica para su Pósterior recolección y trasplante autólogo se basan en análogos de G-CSF con o sin quimioterapia asociada. Con este protocolo, la tasa de fracasos llega a un 30%.

La incorporación del plerixafor permite rescatar “a demanda” un 70% de los pacientes que habían fracasado.²⁵ En conjunto, estos protocolos consiguen movilizar aproximadamente a un 90% de paciente. La identificación de pacientes que van a fracasar en la movilización permite el uso precoz (preventivo) del plerixafor, con lo que no sólo ese 10% restante de pacientes abocados al fracaso pueden revertir esa situación, sino que una parte importante de pacientes no van a necesitar nuevas programaciones de movilización. Si bien son necesarios estudios controlados que identifiquen claramente los factores predisponentes al fallo de movilización, los estudios coste/beneficio disponibles apoyan la introducción de este tipo de protocolos con los datos ya disponibles.

Bibliografía

- Vik TL, Levesque J-P, Herbert K E; How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blood*. 2011; 118(17): 4530-4540.
- <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index.aspx>
- Shepperd KM, Haylock DN, et al. Single high doses of cyclophosphamide enable the collection of high numbers of hemopoietic stem cells from the peripheral blood. *Exp Hematol*. 1990; 18(5): 442-447.
- Lemoli RM. New strategies for stem cell mobilization. *Mediterr J Hematol Infec Dis*. 2012; 4.
- Greenbaum AM, Link DC. Mechanisms of G-CSF-mediated hematopoietic stem and progenitor mobilization. *Leukemia*. 2011; 25(2): 211-7.
- Harvey RD, Kaufman JL, Johnson HR, et al. Temporal changes in plerixafor administration and hematopoietic stem cell mobilization efficacy: results of a prospective clinical trial in multiple mieloma. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 20013;19; 1393-1411.
- Bozdogan SC, Tekgunduz E, Altuntas, F. The current status in hematopoietic stem cell mobilization. *Journal of Clinical Apheresis*. 2015; 30: 273-280.
- Pulshiper MA, Chitphakdithai P, Logan BR, et al. Acute toxicities of unrelated bone marrow versus peripheral blood stem cell donation: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. *Blood*. 2013; 104(j): 46-54.
- Altes A, Lopez, R, Martino R, et al. Mobilization kinetic of peripheral blood progenitor cells after IAPVP-16 salvage chemotherapy plus G-CSF in lymphoproliferative disorders. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26: 127-132.
- DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phae III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgking's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 4767-73.
- DiPersio JF, Stadmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113: 5720-26.
- Micallef IN, Stiff PJ, DiPersio JF, et al. Successful stem cell remobilization using plerixafor (Mozobil) plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with non-Hodgking lymphoma: results from the plerixafor NHL phase 3 study rescue protocol. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15: 1578-86.
- Sancho JM, Morgades M, Grifols JR, et al. Predictive factor for peripheral blood stem cell mobilization and peak CD34+ cell count to guide pre-emptive or immediate rescue mobilization. *Cytotherapy*. 2012; 14: 823-829.
- Accorsi P, Passeri C, Iacone A. A multiple regression analysis on factors influencing haematopoietic progenitor cell collection for autologous transplantation. *Transfus Apher Sci*. 2012; 47(2): 223-7.
- Antar A, Otrrock ZK, Kharfan-Dabaja MA, et al. G-CSF plus preemptive plerixafor vs hyperfractionated CY plus G-CSF for autologous stem cell mobilization in multiple mieloma: effectiveness, safety and cost analysis. *Bone Marrow Transplantation*. 2015; 1-5.
- Olivien A, Marchetti M, Lemoli R, et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple mieloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplantation*. 2012; 47: 342-351.
- Russell N, Douglas K, HO AD, et al. Plerixafor and granulocyte colony-stimulating factor for first-line steady-state autologous peripheral blood stem cell mobilization in lymphoma and multiple mieloma: results of the protective PREDICT trial.
- Micallef IN, Sinha S, Gastineau DA, et al. Cost-effectiveness analysis of a risk-adapted algorithm of plerixafor use for autologous peripheral blood stem cell mobilization. *Blood Marrow Transplant*. 2013; 19: 87-93.
- Musto P, Simeon V, Grossi A, et al. Predicting poor peripheral blood stem cell collection in patients with multiple mieloma receiving pre-transplant induction therapy with novel agents and mobilized with cyclophosphamide plus granulocyte-colony stimulin factor: result from a Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto Multiple Myeloma Working Party Study. *Stem Cell Research & Therapy*. 2015; 6: 64.
- Bojanic I, Dubravcic K, Batinic D, et al. Large volumen leukapheresis: Efficacy and safety of processing patient's total blood volumen six times. *Transfusion and Apheresis Science*. 2011; 44(2): 139-47
- Gac AC, Parianti JJ, Chantepie S, et al. Predictive factors for a single succesful cytapheresis sesión during the first mobilisation. *Leukemis Research*. 2014; 38: 1020-24.
- Cheng J, Schmitt, M, Wuchter, P, et al. Plerixafor is effective given either preemptively or as a rescue strategy in poor stem cell mobilizing patients with multiple myeloma. *Transfusion*. 2015; 55: 275-283.
- Storch E, Mark T, Avecilla S, et al. A novel hematopoietic progenitor cell mobilization and collection algorithm base don preemptive CD34 enumeration. *Transfusion*. 2015; 00: 1-7.
- Sánchez Ortega I, Querol S, Encuentra M, et al. Plerixafor in patients with lymphoma and multiple mieloma: effectiveness in cases with very low circulating CD34+ cell levels and preemptive intervention vs remobilization. *Bone Marrow Transplantation*. 2015; 50: 34-39.
- European Medicine Agency. Mozobil (plerixafor) 20 mg/ml solution for injection: EU summary of product characteristics [online]. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/doc/en_GB/document_library/EPAR_-

casos clínicos

Dolor abdominal e ictericia en un paciente procedente de Marruecos

Ana Saus, Marta Guinot, Julieta Osorio, María Fernanda Martínez

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

Caso clínico

Varón de 28 años de edad, natural de Casablanca (Marruecos), que acude al servicio de Urgencias de madrugada, por dolor epigástrico intenso y náuseas, sin otra sintomatología asociada. Refiere dolor abdominal agudo, de comienzo súbito, localizado en epigastrio, sin irradiación y no relacionado con la ingesta. Además, asocia orinas oscuras sin acolia. Existe una importante barrera lingüística, pero, refiere que, esa misma noche, ha ingerido una sopa, una bebida con gas y haber realizado ejercicio físico importante, iniciándose el cuadro, unas 3-5 horas después. Niega consumo de fármacos o drogas, contacto con animales o picaduras de insectos recientes. Asimismo, niega sintomatología los días previos. Dos meses antes, el paciente, estuvo en Marruecos.

A la exploración física, presenta temperatura corporal de 37,9° y saturación del 85%, que se confirma con varios pulsioxímetros y que no remonta a pesar de la administración de oxígeno con sistema de alto flujo. A pesar de dicha determinación, el paciente, se presenta eupneico en reposo, con tensión arterial y frecuencia cardíaca en rango. Por otro lado, presenta mal aspecto general con ictericia conjuntival. El resto de la exploración física es normal, incluyendo la palpación abdominal.

En las pruebas complementarias destaca a nivel analítico:

- Hiperbilirrubinemia (7,33mg/dL) a expensas de bilirrubina indirecta (6,98 mg/dL)
- Transaminasas en rango
- Elevación de creatinquinasa (CK: 1776U/L)
- Elevación del lactato deshidrogenasa (LDH: 688 U/L)
- PCR 4,7 mg/L
- Anemia normocítica leve (Hb 11,6 g/dL)
- Leucocitosis a expensas de todas las series.
- En orina: hemoglobinuria, proteinuria y bilirrubina de 1mg/dL

En la gasometría arterial que se realiza en laboratorio de urgencias, presenta normalidad de todas las determinaciones, en contra de los valores de saturación que refleja el pulsioxímetro. Se realiza prueba de Coombs directa y estudio parasitológico de Plasmodium, siendo ambos negativos. Las pruebas de imagen también son normales.

El paciente queda en observación durante horas, a la espera de un diagnóstico definitivo. En una nueva analítica destaca:

- Aumento de la bilirrubina a 8,12 mg/dL
- Aumento de LDH a 1.278 U/L
- Elevación de la PCR (61,6 mg/dL)
- Empeoramiento de la anemia (Hb 9,5 g/dL) y aumento de leucocitosis.
- Además, en la gasometría venosa se determinan niveles de metahemoglobina elevados (6,5%) y oxihemoglobina bajos (89%).

Ante la presencia de hemólisis y metahemoglobinemia (meta-Hb) de origen no filiado, se decide ingresar al paciente en unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en donde se obtienen los siguientes resultados:

- Haptoglobina de 24 horas disminuida.
- Hemoglobina libre elevada.

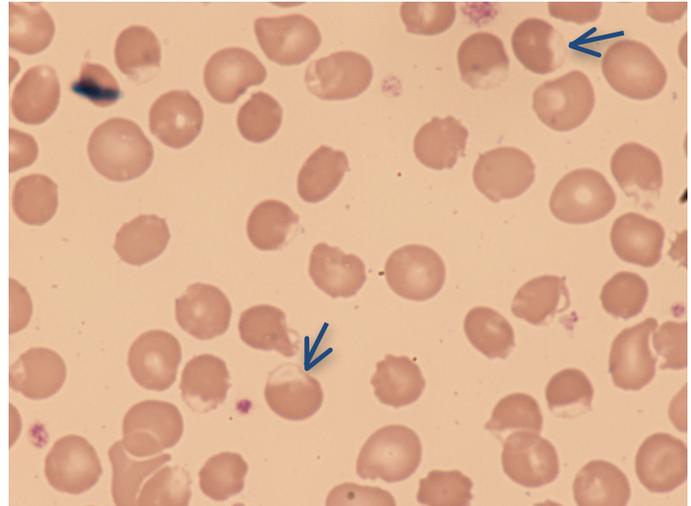


Imagen 1. Frotis sanguíneo donde se observan excentrocitos.

- Frotis sanguíneo en el que se describe la presencia de una “anisopoiquilocitosis e hipocromía con excentrocitos (sugestivos de hemólisis por déficit de G6PDH)”. (Figura 1)
- Dosificación de glucosa-6-fosfato-DH **disminuida** (2,8U/gr)

Dado estos resultados, el paciente es reinterrogado, y afirma haber ingerido habas la noche que acude a urgencias. Durante los primeros días de su ingreso en UCI, el paciente persiste con hemólisis, requiriendo transfusiones. Al cuarto día de ingreso, es trasladado a sala de Hematología, donde experimenta una mejoría analítica progresiva, sin presentar nuevas crisis hemolíticas. Finalmente, es dado de alta una semana después de su ingreso en Urgencias. Durante el seguimiento en consultas externas no ha presentado nuevas crisis hemolíticas.

Discusión

El **favismo** es una de las formas clínicas de expresión del déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (**G6PD**). El déficit de G6PD es la eritroenzimopatía más frecuente en el ser humano afectando a más de 400 millones de individuos a nivel mundial. Aunque es muy frecuente en la cuenca mediterránea, su prevalencia en España no es del todo conocida. Su distribución en áreas geográficas donde la malaria era endémica hace suponer que el déficit de G6PD podría conceder una ventaja selectiva contra la infección por Plasmodium falciparum, suponiendo cierta protección frente al mismo.

Patogenia y genética

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es una enzima eritrocitaria que cataliza el paso inicial de la ruta de las pentosas monofosfato, oxidando la glucosa-6-fosfato a 6-gluconofosfato y reduciendo la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP) a NADPH. El NADPH es un cofactor básico en el metabolismo del glutatión. En condiciones normales, los eritrocitos contienen altas concentraciones de glutatión reducido. Mediante el paso de glutatión oxidado a reducido se evita el

acúmulo oxidativo, para lo que se emplea NADPH generado por la G6PD.

Se trata de un defecto enzimático hereditario ligado al cromosoma X, por tanto, su prevalencia es mayor en varones. Las mujeres heterocigotas, generalmente, presentan niveles de G6PD normales, aunque también pueden presentar niveles moderadamente disminuidos o severamente disminuidos dependiendo del grado de lyonización (hipótesis de Lyon). Se han descrito más de 140 mutaciones, con más de 400 variantes bioquímicas de la enzima. Dependiendo de la actividad enzimática y las manifestaciones clínicas se clasifican en:

1. **Variante clase I:** déficit grave (actividad enzimática menor del 10% del normal) y se expresan como anemia hemolítica crónica o hemólisis congénita no esferocítica.
2. **Variante clase II:** la más frecuente en el Mediterráneo, también presentan déficit grave pero, clínicamente, se presentan con episodios agudos de hemólisis de manera intermitente asociados a infecciones, medicamentos o productos químicos.
3. **Variante clase III:** la G6PD A-, déficit moderado de la enzima (10-60% del valor normal) presentándose con episodios de hemólisis aguda intermitente asociado a factores desencadenantes.
4. **Variante clase IV:** no presentan déficit de la enzima ni hemólisis.
5. **Variante clase V:** presentan aumento de la actividad enzimática.

Clínica

La mayoría de los pacientes que presentan este déficit son asintomáticos. En los sintomáticos, la exposición a un estímulo oxidativo desencadena la hemólisis. Los precipitantes más comunes incluyen infecciones, medicamentos y, en sujetos susceptibles, la ingesta de habas. Desde el punto de vista clínico se clasifican en:

1. Anemia hemolítica aguda: desencadenada por fármacos o infecciones.
2. Favismo: anemia hemolítica desencadenada por habas.
3. Anemia hemolítica congénita no esferocítica: forma de hemólisis crónica. Hemólisis típicamente extravascular.
4. Hiperbilirrubinemia neonatal.

El **favismo**, como se ha comentado con anterioridad, está asociado a la ingesta de habas de manera directa, aunque, también puede desencadenarse tras la inhalación del polen de las mismas, ingesta de leche materna o animal que previamente han ingerido habas y por contacto con henna. Se considera la toxicidad secundaria a componentes oxidativos del haba como la **divicina**, **isouramil** y la **convicina**.

Las manifestaciones clínicas se inician de 5 a 24 horas después de la ingesta y se corresponden con la expresión de una hemólisis aguda. Principalmente, cefalea, náuseas, dolor de espalda, escalofríos y fiebre seguidos de hemoglobinuria, generalmente más intensa que en la hemólisis secundaria a fármacos o infección, e ictericia. La anemia es aguda y suele ser grave.

Los individuos que desarrollan favismo presentan de manera invariable un déficit de G6PD, sin embargo, sólo algunos de los que presentan déficit de G6PD serán sensibles a la exposición a habas. La variante que más frecuentemente se asocia a favismo es la G6PD del Mediterráneo.

Dado el caso clínico expuesto previamente, cabe destacar, que los agentes oxidantes que inducen hemólisis en los pacientes con déficit de G6PD pueden también inducir una metahemoglobinemia. La meta-Hb es una forma oxidada de la hemoglobina que no une oxígeno dando aspecto azulado a mucosas y piel. Altas concentraciones de meta-Hb pueden causar hipoxia tisular. En condiciones normales, los niveles de meta-Hb se mantienen por debajo del 1% gracias a la citocromo b5-metahemoglobina reductasa dependiente de NADPH. En el favismo, la formación de meta-Hb se atribuye al estrés oxidativo generado por la divicina, que no puede reducirse dado el déficit de NADPH secundario al déficit de G6PD. En los pacientes que presentan metahemoglobinemia las medidas de saturación con pulsioxímetro no son fiables. De hecho, cuando la meta-Hb se encuentra en valores por

encima del 35%, la saturación medida por pulsioxímetro alcanza un *plateau* del 85%. En nuestro caso, el paciente no alcanza valores de meta-Hb tan elevados, por lo que, probablemente, la determinación se ve también alterada por otros factores como la anemia y la hiperbilirrubinemia.

Diagnóstico

La anamnesis exhaustiva junto a parámetros analíticos sugestivos de destrucción eritrocitaria debe hacernos sospechar esta patología. El diagnóstico de las enzimopatías requiere determinar la actividad enzimática, pero, como en el caso expuesto, cabe resaltar la importancia del estudio de la morfología de sangre periférica para identificar la etiología de la hemólisis y poder solicitar las pruebas confirmatorias adecuadas.

Tratamiento

El único tratamiento eficaz es el preventivo, evitando todo contacto con agentes oxidantes y la ingesta de habas. Se debe administrar folatos profilácticamente para evitar descompensaciones por agotamiento de reservas y la aparición de crisis megaloblásticas.

Conclusiones

El déficit de G6PDH es una enfermedad metabólica congénita ligada al cromosoma X que afecta al metabolismo del eritrocito. Según la Organización Mundial de la Salud el 7% de la población mundial presenta este déficit, con alta prevalencia en África, Asia, Oriente Medio y la cuenca del Mediterráneo.

En la mayoría de los casos este déficit es asintomático. En los casos sintomáticos, el déficit de G6PDH se manifiesta, principalmente, como anemia hemolítica aguda, aunque, existen variantes de la enzima que cursan con anemia hemolítica crónica. Generalmente, la clínica aparece tras la exposición o ingesta de sustancias oxidantes. Un desencadenante de hemólisis intravascular en la variedad mediterránea es la ingesta de habas. Por tanto, se debe pensar en este cuadro clínico ante todo proceso con anemia hemolítica brusca no hemorrágica que curse con hemoglobinuria asociado a agentes oxidantes. Asimismo, hay que tener en cuenta que, aunque se considera una patología poco frecuente en España, su prevalencia podría estar influenciada por los procesos migratorios.

Por último, cabe destacar, la importancia de una exhaustiva anamnesis, la valoración de los parámetros analíticos y el estudio morfológico de sangre periférica para la orientación del diagnóstico. No obstante, para establecer el diagnóstico definitivo, es necesario la determinación de la actividad enzimática.

Bibliografía

1. Manual práctico de hematología clínica, 5ª edición (2015). Sanz, M. Carreras, E. Editorial Antares.
2. Glader, B. Genetics and pathophysiology of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 29, 2015)
3. Glader, B. Clinical manifestation of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 28, 2015)
4. Capellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet 2008; 371: 64-74
5. Bello Gutiérrez P, Mohamed Dafa L. Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: revisión a propósito de un caso. Rev Pediatr Aten Primaria. 2015;17:361-8.
6. Schuurman, M. Van Waadergum, D. Da Costa, J. Niemarkt, H. Leroy, P. Severe hemolysis and methemoglobinemia following fava ingestion in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency- case report and literature review. Eur J Pediatr (2009) 168: 779-782
7. Boronat, M. Martínez, J. Díaz, J. Importancia del estudio de sangre periférica para el diagnóstico del déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. [carta] Rev Lab Clin. 2014; 7(3):123-124
8. Romero, J. Favismo: una entidad a tener en cuenta en la cuenca mediterránea. SEMERGEN. 2007;33 (7):380-2
9. Las Heras, G. Juncá, J. Feliu, E. Rovira, J.M. Gil, M. Estudio de hemoglobinopatías y del déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en la población inmigrante subsahariana en el centro y sur de Maresme (Cataluña)
10. WHO working group: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bull World Health Organ 1989; 67: 601-11.

casos clínicos

Gammopatía monoclonal en paciente con ascitis y edemas periféricos

Julieta Osorio, Marta Guinot, Ana Saus, *Ana María Yepes, María Jesús Arilla

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. *Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

Caso clínico

Se trata de un varón de 60 años que acudió a la consulta de Hematología en mayo del 2015 por la sospecha de mieloma múltiple no secretor. Como antecedentes tenía hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad renal crónica no filiada (catalogada como posible glomerulonefritis), trasplante renal en el año 1998 sin episodios de rechazo, un episodio de pancreatitis aguda y cardiopatía isquémica. Previamente había sido ingresado en el servicio de Medicina Interna con la sospecha de gammopatía monoclonal de significado incierto, para descartar mieloma múltiple no secretor, asociado a un síndrome constitucional (pérdida de peso asociada a diarreas). Se realizó un PET TAC que mostró múltiples lesiones óseas líticas hipermetabólicas compatibles como primer diagnóstico con lesiones por mieloma múltiple. También se observó derrame pleural bilateral, nódulos pulmonares subcentimétricos y líquido libre en pelvis, sin metabolismo asociado (**Figura 1**). Durante dicho ingreso en Medicina Interna, presentó un cuadro de anasarca que se resolvió con infusión de albúmina e intensificación del tratamiento deplectivo. Se realizó punción de médula ósea con un aspirado medular que estaba dentro de los parámetros de la normalidad, con células plasmáticas de inmunofenotipo normal, y una biopsia de médula ósea sin infiltración por mieloma. Existía un 3% de células plasmáticas sin restricción de cadenas ligeras. El componente monoclonal en sangre fue 0,40 g/dL con refuerzo homogéneo en posición gammaglobulina. Los valores de las inmunoglobulinas eran: IgA 220 mg/dL, IgM 73 mg/dL, IgG 1030 mg/dL, IgD 13 mg/dL. La inmunofijación en suero mostró una banda monoclonal IgG tipo lambda.

Con el diagnóstico de paniculitis mesentérica con ascitis linfocitaria, probable plasmocitoma óseo y tratamiento con corticoides, con el que mejoró, acudió a la consulta de Hematología. Reinterrogando al paciente, éste presentaba dificultad para la marcha desde hacía nueve meses. A la exploración física destacaba la matidez en flancos y el edema de miembros inferiores que dejaba fovea. Se solicitó analítica completa con estudio de componente monoclonal en sangre y en orina, niveles de factor de crecimiento endotelial vascular y EMG para confirmar o descartar la primera sospecha diagnóstica que era el Síndrome de POEMS, debido a la gammopatía monoclonal, posible neuropatía periférica, lesión ósea, edemas periféricos y serositis.

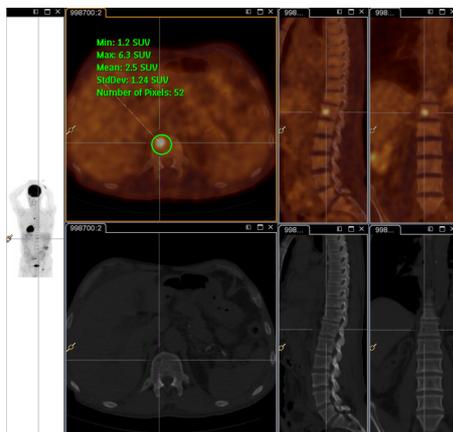


Figura 1. PET-TAC inicial, con presencia lesiones óseas hipermetabólicas.

Síndrome de POEMS

También conocido como el **Síndrome de Crow-Fukase**, es un raro trastorno multisistémico y paraneoplásico. Como principales características presenta Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, proteína M o gammopatía monoclonal y cambios en la piel (Skin), además de lesiones osteoescleróticas, hiperproteinorraquia con o sin papiledema, trombocitosis, policitemia, elevación del factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV), edema de miembros inferiores, ascitis, derrame pleural, e incluso puede coexistir con la enfermedad de Castleman.

Historia

Fue descrito por primera vez en 1938 por Scheinker en un paciente con neuropatía periférica sensitiva y motora, hiperpigmentación, hiperproteinorraquia y un plasmocitoma. Posteriormente en 1956 Crow realizó una detallada descripción de dos casos más, donde además señaló que era una expresión de una enfermedad maligna de base. Se publicaron más casos en los años siguientes, pero no fue hasta 1980 que Bardwick et al le dan el nombre de Síndrome de POEMS. Finalmente en 2003, Dispenzieri et al establecieron los criterios diagnósticos, luego fueron revisados en 2005 y 2007 por este mismo grupo (**Tabla 1**).

Fisiopatología

La fisiopatología se desconoce, aunque el aumento en la producción de agentes proinflamatorios y otras citoquinas, que a su vez estimulan la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), parece ser uno de los principales mecanismos fisiopatológicos del síndrome. Se ha demostrado que las plaquetas y las células plasmáticas son productoras de FCEV, que a su vez es un potente inductor de la permeabilidad capilar. Al aumentar la permeabilidad capilar, se produce el edema periférico, serositis, lesiones en piel y polineuropatía (secundaria a edema endoneural y el paso de sustancias tóxicas para el nervio).

Epidemiología

Es difícil saber la incidencia exacta de la enfermedad, dada la complejidad de los síntomas. Como otras enfermedades de las células plasmáticas, se suele presentar en la quinta o sexta década de la vida, con leve predominio en los hombres. Es más frecuente en los pacientes de origen asiático.

Diagnóstico

No existe un marcador biológico específico para diagnosticar la enfermedad, por lo cual el diagnóstico se basa en los criterios mayores y menores (**Tabla 1**) descritos por Dispenzieri et al. Por definición, todos los pacientes tiene una neuropatía periférica y una discrasia de células plasmáticas con un componente monoclonal, casi siempre de cadenas ligeras tipo lambda. La mayoría de los pacientes tienen además lesiones óseas de tipo escleróticas. La prevalencia de las demás manifestaciones clínicas como son la organomegalia, endocrinopatía, cambios en la piel, edema y papiledema, es muy variable. Adicionalmente se ha visto que el aumento del FCEV está presente en dos tercios de los pacientes con este síndrome. Los niveles elevados del FCEV son importantes al diagnóstico, y también pueden ser usados como seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento. Se considera elevado cuando está de 3 a 4 veces por encima del límite superior de la normalidad. Para el diagnóstico del Síndrome de **POEMS definido**, se deben de cumplir tres criterios mayores y al menos un criterio menor, y para el

diagnóstico del Síndrome de **POEMS probable** se deben cumplir dos criterios mayores y al menos un criterio menor. Los criterios obligados son la polineuropatía y la gammapatía monoclonal.

Manifestaciones clínicas

La **polineuropatía** está presente en todos los pacientes. Es de predominio distal y simétrico con parestesias y sensación de frialdad que inicia en los pies. Tras los síntomas sensitivos, aparecen los síntomas motores. La instauración se da de forma subaguda y progresa con marcada atrofia. Inicialmente afecta los miembros inferiores, pero a medida que avanza se va volviendo más proximal, en ocasiones obligando al paciente a usar silla de ruedas. En la electromiografía, se observa daño mielínico primario, y Posteriormente daño axonal secundario.

La **gammapatía monoclonal** es el otro elemento indispensable para el diagnóstico de este síndrome. Por definición, todos los pacientes deben tener evidencia de una proteína monoclonal en estudio de inmunofijación en suero y/o en orina. La proteína M suele ser escasa (en muchos casos no supera los 3 gr/dL). Las cadenas pesadas suelen ser IgG o IgA y las cadenas ligeras de tipo lambda. A diferencia del mieloma múltiple, no hay proteinuria de Bence Jones, y en la biopsia de médula ósea hay menos del 5% de células plasmáticas.

Las **lesiones óseas** suelen ser de características escleróticas, aunque en la serie de paciente de la Clínica Mayo, el 51% de los pacientes tenían lesiones escleróticas y líticas.

La **enfermedad de Castleman** (hiperplasia de nódulos linfoides) frecuentemente se ha relacionado con el Síndrome de POEMS. En la serie de pacientes de la Clínica Mayo, hasta el 15% presentaban las dos entidades de forma concomitante.

Las **endocrinopatías** presentes en estos paciente generalmente están relacionadas con la disfunción del eje hipotálamo hipofisario. Entre las diferentes manifestaciones, están la hiperprolactinemia, amenorrea, acromegalia, diabetes mellitus, insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo. Se ha descrito el hipogonadismo como la alteración más frecuente. Hay que tener en cuenta que dada la alta prevalencia de diabetes mellitus y alteraciones tiroideas, no se consideran suficientes por si solas para cumplir como criterio menor.

Los cambios producidos en la **piel** son múltiples. La hiperpigmentación es lo más frecuente, aunque también puede haber engrosamiento de la piel, hipertrichosis, acrocianosis, hemangiomas/telangectasias, entre otros.

De las **organomegalias**, la hepatomegalia es la más común, y se presenta hasta en la mitad de los casos. Le siguen en orden de frecuencia la esplenomegalia y las adenomegalias.

Otras manifestaciones clínicas son el papiledema (relacionado con el aumento de proteínas en el líquido cefalorraquídeo), trombocitosis, policitemia, déficit de vitamina B12, edemas, derrame pleural, ascitis, hipertensión pulmonar, eventos trombóticos arteriales y venosos, fatiga y pérdida de peso, entre otras.

Tratamiento

No hay un tratamiento estandarizado para este síndrome, tampoco ensayos clínicos aleatorizados disponibles en la literatura. Se ha usado la radioterapia, quimioterápicos del tipo de los alquilantes, esteroides y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. De acuerdo a las características de las lesiones escleróticas se decide el tipo de tratamiento. Si el paciente tiene pocas lesiones escleróticas (de una a tres), se puede usar la radioterapia. Más de la mitad de los pacientes responden cuando son tratados con esta modalidad.

Cuando las lesiones son más diseminadas y la enfermedad presenta más síntomas sistémicos, la base del tratamiento son los alquilantes, como es el melfalán, en combinación con corticoides (es con ésta combinación con la que se tiene más experiencia). Incluso se ha visto que en monoterapia con corticoides hasta el 15% de los pacientes presentan mejoría clínica. Con medicamentos más nuevos tales como

Tabla 1. Criterios diagnósticos modificados para el Síndrome de POEMS.

<p>Criterios Mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatía (obligado) • Gammapatía monoclonal (obligado) • Lesión osteoesclerótica • Enfermedad de Castleman • Elevación del factor de crecimiento del endotelio vascular
<p>Criterios menores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Organomegalia • Endocrinopatía • Cambios en la piel • Trombocitosis/policitemia • Edemas y serositis por aumento del volumen extravascular • Papiledema
<p>Otro síntomas y signos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso • Hiperhidrosis • Hipertensión pulmonar • Insuficiencia respiratoria restrictiva • Diátesis trombótica • Diarrea • Niveles bajos de vitamina B12
<p>Posibles asociaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artralgia • Cardiomiopatía con disfunción diastólica • Fiebre

lenalidomida, talidomida y bortezomib, hay poca experiencia. De los tres, se prefiere la lenalidomida, ya que con la talidomida y bortezomib puede haber neurotoxicidad empeorando así la neuropatía periférica.

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos se puede considerar en los pacientes más jóvenes que tengan múltiples lesiones osseoescleróticas.

Evolución del paciente

La EMG fue compatible con una polineuropatía distal crónica sensitivo motora, un nivel de FCEV de 328 pg/mL (normal menos de 129), y un componente monoclonal de 0,4 g/dL (IgG lambda) con proteína de Bence Jones negativa. El paciente había vuelto a ingresar por el mismo cuadro de dolor abdominal tras un intento de disminución de la dosis de corticoides. En un nuevo PET-TAC se informaron lesiones líticas y esclerosas redondeadas de pequeño tamaño, distribuidas en el esqueleto axial y muchas de ellas ametabólicas. Nuevamente respondió al aumento de la dosis de corticoides. Se diagnosticó en Síndrome de POEMS con cuatro criterios mayores (polineuropatía, gammapatía monoclonal, lesiones osteoescleróticas, y elevación del FCEV) y un criterio menor (edemas y serositis). Actualmente está en tratamiento con bortezomib y dexametasona ya que la neuropatía no era tan importante.

Bibliografía

1. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood 2003; 101:2496.
2. CROW RS. Peripheral neuritis in myelomatosis. Br Med J 1956; 2:802.
3. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1980; 59:311.
4. Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. Blood 2012; 119:5650.
5. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. Neurology 2006; 66:105.
6. Rovira M, Carreras E, Bladé J, et al. Dramatic improvement of POEMS syndrome following autologous haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol 2001; 115:373.
7. Méndez Herrera Carlos, Cordovi-Rodríguez Damisela. Síndrome de POEMS Revisión de la bibliografía. Rev Neurol 2011; 53 (1): 44-50
8. Jan Li, Dao-Bin Zhou, Zhen Huanf et al. Clinical characteristics and long term outcome of patients with POEMS syndrome in China. Ann Hematol (2011) 90: 819-826
9. Miralles GD, O Fallon J, Talley N. Plasma cell dyscrasia with polineuropathy. The spectrum of POEMS syndrome. NEJM (1989)

casos clínicos

Síndrome de Sweet y miositis en LPA

Gloria Iacoboni*, Anaid Calle Andriano**, Conrad Pujol Marco**, Jaime Sanz*

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

Caso clínico

Mujer de 37 años diagnosticada de leucemia promielocítica aguda de bajo riesgo, PML/RARa positivo por FISH y biología molecular tras un estudio por pancitopenia, y que inició tratamiento de inducción con idarubicina y ATRA. Durante las tres primeras semanas del ingreso no hubo incidencias significativas. El día 20 de la inducción presentó el primer pico febril del ingreso, asociado a la aparición de **lesiones cutáneas acneiformes** en cara (**Figura 1**), atribuidas inicialmente al tratamiento con ATRA.

Dos días más tarde la paciente seguía con fiebre y las lesiones habían aumentado en número en la cara y se extendían al tronco. Las lesiones evolucionaron a pápula y placas sobre elevadas eritemato-violáceas de tamaños variados (algunas subcentimétricas y otras de 2-3 cm), con ocasional descamación central. No se asociaba prurito ni dolor. Presentaba un **fenómeno de Koebner**, con aparición de lesiones en torno a la inserción de la vía central y en el orificio del aspirado de médula ósea en esternón. Con la sospecha de **síndrome de Sweet** se biopsiaron las lesiones y se inició prednisona a 1 mg/kg/día, manteniendo el tratamiento antibiótico.

Completando este cuadro clínico había dos manifestaciones extracutáneas: dos pequeñas zonas de consolidación en lóbulo inferior derecho rodeadas de opacidad en vidrio deslustrado, (diagnosticado en TC torax) y una miositis/fascitis/celulitis en miembro inferior izquierdo (diagnosticado con RMN por dolor persistente), de aparición junto con la fiebre y lesiones cutáneas. Analíticamente persistía la pancitopenia característica y habían aumentado los reactantes de fase aguda. A los dos días del inicio del tratamiento corticoideo la paciente se quedó apirética y mejoró el dolor en la pierna. Tras la recuperación hematológica, la paciente fue dada de alta.

La biopsia cutánea confirmó el síndrome de Sweet: *“La epidermis no muestra alteraciones histológicas significativas, pero la dermis superficial y media muestra infiltrados inflamatorios constituidos por linfocitos, histiocitos, polimorfonucleares y polvo nuclear. El infiltrado inflamatorio no se extiende en profundidad y no se observan células atípicas en este infiltrado”*. Todos los estudios microbiológicos resultaron negativos, incluyendo hongos y micobacterias. Tras dos semanas de tratamiento con prednisona con 1 mg/kg/día se inició pauta descendente. El ATRA fue suspendido en el día +45 cuando la médula ósea confirmó la remisión completa. Los nódulos pulmonares y la miositis se resolvieron por completo sin necesidad de otras medidas.

Discusión

El **síndrome de Sweet** es conocido también como **dermatosis neutrofílica febril aguda**. Se compone de lesiones cutáneas dolorosas en forma de pápulas y placas que se distribuyen frecuentemente de forma asimétrica y predominan en cara, cuello y miembros superiores. El cuadro clínico viene completado por fiebre y leucocitosis con neutrofilia. Histológicamente muestra una epidermis intacta con una dermis infiltrada en capas superiores por neutrófilos granulares. Puede ser idiopático, pero siempre hay que descartar una neoplasia subyacente porque se asocia en algunos casos a enfermedades malignas, siendo la leucemia mieloide aguda la más frecuente.¹ Por ello, debe ser siempre un diagnóstico diferencial en este tipo de lesiones cutáneas en pacientes hematológicos. En este caso clínico faltaba la leucocitosis característica por la enfermedad de base. El tratamiento habitualmente incluye dosis altas de prednisona (1-2 mg/kg/día).



Figura 1. Aspecto de la presentación clínica facial.



Figura 2. Detalle de lesiones papulares sobre elevadas.

Como dato adicional al cuadro típico la paciente presentaba dos nódulos de pequeño tamaño en la TC de tórax, planteando un posible diagnóstico diferencial entre infección y alveolitis neutrofílica, descrita en asociación con este síndrome. Lo cierto es que la paciente permaneció apirética tras la instauración de corticoides y los nódulos se resolvieron sin ninguna evidencia microbiológica ni clínica de infección fúngica. Por último, la miositis^{2,8,9,10,11} y fascitis han sido descritas en numerosas ocasiones asociadas al cuadro de lesiones cutáneas. Los corticoides (junto con los antibióticos de amplio espectro) resolvieron el cuadro completamente.

Bibliografía

- Sweet's syndrome and malignancy. Cohen PR, Kurzrock R. Am J Med 1987.
- All-trans retinoic acid-induced focal myositis, synovitis, and mononeuritis. Yu W1, Burns CM. J Clin Rheum 2009
- Predictive factors of all-trans-retinoic acid related complications during induction therapy for acute promyelocytic leukemia. Jeddi R, Kacem K, Ben Neji H, Mnif S, Gouider E, Aissaoui L, Ben Amor R, Ben Lakhal R, Ben Abid H, Belhadjali Z, Meddeb B. Hematology. 2008
- Acute promyelocytic leukemia-associated Sweet's syndrome mimicking an axillary abscess: A case report with review of literature. Gaopande VL, Joshi SS, Joshi AR. Diagnostic Cytopathology. 2015
- Development of Sweet syndrome in an acute promyelocyte leukemia patient during treatment with all-trans retinoic acid—case report and literature review. Yan ZS, Li DP, Jiang EL, Zhou CL, Liu EB, Chen HS, Feng SZ, Han MZ. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2007
- Sweet syndrome and differentiation syndrome in a patient with acute promyelocytic leukemia. Solano-López G, Llamas-Velasco M, Concha-Garzón MJ, Daudén E. World Journal of Clinical Cases. 2015
- Sweet's syndrome associated with retinoic acid syndrome in a patient with promyelocytic leukemia. Astudillo L, Loche F, Reynish W, Rigal-Huguet F, Lamant L, Pris J. Annals of Hematology 2002
- ATRA-induced myositis in induction therapy of acute promyelocytic leukemia. Martínez-Chamorro C, Martínez E, Gil-Fernández JJ, Alonso A, Escudero A, Fernández-Rañada JM. Haematologica 2002
- All-trans-retinoic acid-induced myositis: a description of two patients. van Der Vliet HJ, Roberson AE, Hogan MC, Morales CE, Crader SC, Letendre L, Pruthi RK. Am J Hematol 2000
- Sweet's syndrome involving the musculoskeletal system during treatment of promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. Christ E, Linka A, Jacky E, Speich R, Marincek B, Schaffner A. Leukemia 1996
- A Sweet-like syndrome manifesting as gingival hyperplasia and myositis without cutaneous involvement. Melinkeri SR, Gupta RK, Dabadhghao S. Ann Hematol. 2002
- Sweet syndrome and its association with hematopoietic neoplasms. Soto R, Levy Y, Krause JR. Proceeding (Baylor University Medical Center). 2015
- Characteristics of Sweet syndrome in patients with acute myeloid leukemia. Kazmi SM, Pemmaraju N, Patel KP, Cohen PR, Daver N, Tran KM, Ravandi F, Duvic M, García-Manero G, Pierce S, Nazha A, Borthakur G, Kantarjian H, Cortes J. Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia. 2015
- Evidence of differentiation in myeloid malignancies associated neutrophilic dermatosis: a fluorescent in situ hybridization study of 14 patients. Sujobert P, Cucchini W, Vignon-Pennamen D, Martin-Garcia N, Albertini AF, Uzunov M, Redjoul R, Dombret H, Raffoux E. Journal of Investigative Dermatology 2013

casos clínicos

Linfoma refractario. A propósito de un caso

Isabel Ballester, María José Terol

Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Caso clínico

Mujer de 42 años que acudió en marzo de 2015 remitida desde otro centro por linfoma de Hodgkin tipo Esclerosis Nodular refractario a dos líneas de tratamiento. Como antecedentes personales de interés, contaba con una mamoplastia de aumento realizada en 2000 y un linfoma folicular en 2004, por el que se realizó autotransplante en 2010, perdiendo el seguimiento Pósterior.

En 2012 apareció una adenopatía axilar izquierda y molestias en la mama ipsilateral, pero no consultó por ello hasta 2014 y es entonces cuando se biopsió la adenopatía diagnosticándose de transformación de su linfoma folicular a linfoma de Hodgkin. Las células fueron positivas para CD30, CD15 y BCL-2. A la exploración física destacaba una mama izquierda edematosa y una tumoración infraclavicular que se extendía al hueso axilar ipsilateral con ulceración.

Se decidió administrar quimioterapia según esquema GEMOX (había recibido ABVD y brentuximab previamente), con progresión de enfermedad a las pocas semanas.

Se decidió revisar el diagnóstico y realizar nuevas pruebas de imagen y biopsia (Figura 1 y Figura 2). Ante el nuevo diagnóstico y la irsecabilidad del tumor, se decidió neoadyuvancia con ESHAP y Pósteriormente CHOEP. En junio de 2015 se retiró la prótesis y se aplicó radioterapia local Pósteriormente. En agosto de 2015 se objetivó progresión hepática, que fue tratada con bendamustina. Ante una nueva progresión, se decidió tratamiento sintomático exclusivo hasta el fallecimiento de la paciente.

Discusión.

A pesar del bajo riesgo de Bi-ALCL* (0.1-0.3/100.000 mujeres con prótesis), los resultados de los estudios realizados apoyan la hipótesis de la asociación entre ALCL e implantes. La asociación es mayor en prótesis de silicona y texturadas.

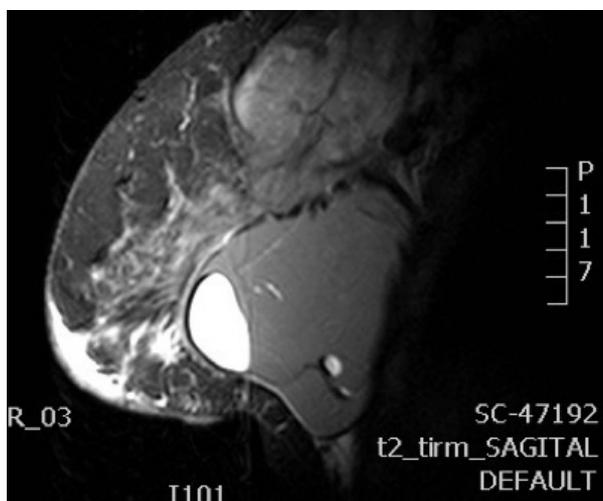


Figura 1. RMN: Se objetiva voluminosa masa que desde la prolongación axilar infiltra mama izquierda afectando musculatura pectoral, piel, pared torácica y cápsula protésica, con rotura intracapsular de la misma.

La patogenia parece multifactorial y relacionada con inflamación crónica, factores ambientales y genéticos que derivarían en fenómenos autoinmunes y proliferación clonal.

Se han descrito dos subtipos. El subtipo **in situ** se presenta como seroma y el pronóstico es excelente. El subtipo **infiltrativo** se presenta como masa tumoral y es agresivo. En algunos casos se observa la coexistencia de los dos subtipos, sugiriendo que una lesión in situ puede evolucionar a una infiltrativa.

Aunque muchas pacientes presentan un curso clínico inicial indolente, los casos de muerte a causa de esta patología enfatizan la importancia del diagnóstico precoz y el adecuado seguimiento. La aparición de complicaciones postquirúrgicas tardías (>1 año) debe despertar la sospecha clínica y motivar la realización de ecografía y toma de muestras para AP. Se trataría de células anaplásicas grandes CD30+, ALK- con fenotipo T incompleto. Se ha demostrado que la cápsula periimplante puede drenar en múltiples áreas linfáticas. Ante esto, no parece de utilidad la realización del ganglio centinela.

La actitud terapéutica clave en el manejo es la cirugía completa (exéresis del implante, capsulectomía total y excisión completa de cualquier área afecta con bordes libres).

Dado el número tan bajo de pacientes de las series revisadas, se necesitarían más estudios para determinar si Bi-ALCL representa un nuevo subtipo de ALCL ALK- o sigue siendo una parte del heterogéneo ALCL ALK- sistémico.

Bibliografía

1. Mark W. Clemens: Complete surgical excision is essential for the management of patients with BI-ALCL. Journal of Clinical Oncology, November 2015.
2. C. Laurent: BI-ALCL, two distinct clinicopathological variants with different outcomes. Annals of Oncology, November 2015.
3. Mojca Bizjak: Silicone implants and lymphoma, the role of inflammation. Journal of Autoimmunity, August 2015.

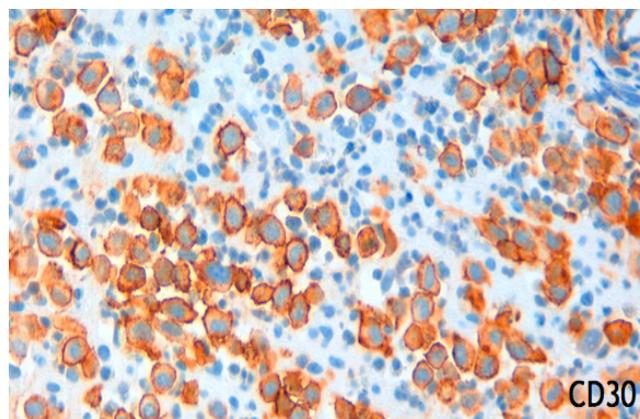


Figura 2: Anatomía Patológica: células grandes CD30+, EMA variable, CD2-, CD3+, CD4+, CD5+, CD7-, CD8-, CD43-, CD20-, CD70a-, ALK1-, bcl-6-. Muy alta actividad proliferativa, con Ki-67 >90% en las células grandes. Diagnóstico: Linfoma Anaplásico de células grandes, ALK-1 negativo, asociado a prótesis mamaria.

* Breast Implant- Anaplastic Large Cell Lymphoma

casos clínicos

Telangiectasia hemorrágica hereditaria como entidad de riesgo hemorrágico y protrombótico en una gestante

Marta Guinot, Julieta Osorio, Ana Saus, Saturnino Haya, Ana Rosa Cid, Fernando Ferrando, Santiago Bonanad

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitari i Politènic La Fe, Valencia

Resumen

La telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendu Osler Weber, es una enfermedad autosómica dominante poco frecuente. Se caracteriza por epistaxis de repetición, la aparición de telangiectasias mucocutáneas y la presencia en diferentes órganos y sistemas de malformaciones arteriovenosas (MAV) pudiendo aparecer complicaciones a largo plazo, sobre todo hemorrágicas. La existencia de fenómenos trombóticos en una diátesis hemorrágica es un fenómeno que no debe ser olvidado.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 33 años, procedente de Torrente (Valencia) que llegó a la consulta de Hemostasia en la 16ª semana de su sexta gestación, controlada en el mismo centro sin incidencias hasta el momento, y que fue remitida para valorar el uso de profilaxis antitrombótica.

Antecedentes

Destacaba el consumo de tabaco, hipertiroidismo y la existencia de una telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) detectada con 12 años, gracias a la historia familiar y a una clínica hemorrágica menor con presencia de una mutación en el gen ALK 1 en heterocigosis.

Como antecedentes obstétricos, 6 gestaciones, 4 partos naturales y 1 aborto (G6P4A1) entre los años 2006 y 2012. Entre sus antecedentes familiares, su madre también fue diagnosticada de HHT y tenía un hermano diagnosticado de esquizofrenia limitante. Hasta el momento, durante el seguimiento desde el diagnóstico de HHT, se localizaron malformaciones arteriovenosas pulmonares que habían sido embolizadas en 2010 sufriendo un accidente isquémico arterial cerebral durante el procedimiento sin secuelas posteriores. Debido a malformaciones vasculares en el bazo, se había realizado una esplenectomía en el año 2012, y por la presencia de grandes varices pélvicas estaba en el momento de la visita pendiente de embolización de vena gonadal derecha. Por otra parte durante las gestaciones había sufrido varios episodios de tromboflebitis superficial en miembros superiores (brazo derecho) e inferiores (pierna derecha) hasta en tres ocasiones.

Motivo de la visita

Es remitida desde obstetricia para valorar tratamiento antitrombótico durante esta última gestación dados los antecedentes y a pesar de la patología vascular que padece.

Anamnesis y exploración física

Cuando acudió a la consulta en agosto de 2015 se encontraba bien y no refería sintomatología de nueva aparición. A la exploración física destacaba la presencia de telangiectasias mucocutáneas en cara y manos. En el miembro inferior izquierdo se vio una variz troncular en glúteo y cara posterior de muslo y pierna, y en derecho una variz vulvar en la cara interna de muslo y pierna.

Pruebas complementarias

Se disponía de análisis previos con parámetros dentro de la normalidad tanto en el hemograma como en la bioquímica. Se obtuvieron pruebas de imagen de la historia clínica: RMN pélvica (Figura 1) y angio-TAC cervico-tóraco-abdominal (Figura 2). Éstas reflejaban estructuras vasculares venosas pélvicas prominentes con varices periuterinas y

periováricas, además de un aumento de calibre venas ilíacas, cava inferior y suprahepáticas, siendo las mismas permeables.



Figura 1. RMN pélvica en corte coronal en el que se podían observar prominentes varices periuterinas y periováricas



Figura 2. Angio-TAC cervico-tóraco-abdominal que mostraba aorta abdominal de calibre normal con ambos ejes ilíaco-femorales también de calibre adecuado

Actitud tomada inicialmente

Se valoró el riesgo hemorrágico frente al riesgo trombótico teniendo en cuenta la edad, los factores de riesgo cardiovascular, los antecedentes trombóticos y la historia obstétrica. Así pues se decidió instaurar

profilaxis antitrombótica con 40 mg de enoxaparina al día y se solicitó hemograma y bioquímica, con estudio ampliado de Factor de von Willebrand, *screening* de función plaquetar (PFA 100) y anticuerpos antifosfolípido.

Evolución

Durante el seguimiento, no aparecieron nuevos síntomas, además de los propios de la gestación. En la exploración se observó un aumento de las telangiectasias mucocutáneas de forma universal sin sangrados objetivados, siendo el resto similar a la primera visita. Los resultados de las pruebas complementarias fueron normales, y sólo se detectaron niveles elevados de FVIII aislados 159 UI/dL, descartando la presencia de patología adquirida asociada.

En la semana 31 acudió a urgencias con la sensación de pérdida de líquido y en la ecografía se confirmó la presencia de anhidramnios, por lo que ingresó con diagnóstico de rotura prematura de membrana (RPM). Pasados 4 días de su ingreso, ante la presencia de un retraso de crecimiento intrauterino con registro cardiotocográfico patológico se decidió finalizar la gestación por cesárea. Nació una niña de 1.740 g con un test de Apgar de 7/10. Durante el parto la paciente presentó un sangrado lento de 1.200 mL con una Hb que llegó a bajar 4 puntos (7.4 g/dL) por lo que se transfundieron 2 U de concentrado de hemáties y se mantuvo estable sin otras incidencias hasta dos días después.

A las 48 horas de la cesárea comenzó a presentar dolor en trayectos venosos de cara interna y Pósterior de ambos muslos, pero sin clínica aparente de TVP. La ecografía doppler bilateral descartó la trombosis venosa profunda, pero confirmó un nuevo episodio de tromboflebitis superficial bilateral en ambos muslos. Se mantuvo el tratamiento con 40 mg diarios de enoxaparina y se dejó pautado para tratamiento domiciliario durante al menos 3 meses, junto con medias de compresión.

Tras el alta, la paciente ha mantenido un buen estado general y sin incidencias, y está pendiente aún de la embolización de la vena gonadal derecha.

Discusión

La **telangiectasia hemorrágica hereditaria** fue descrita por primera vez en 1876 por John Wickham Legg, Pósteriormente por Henri Jules Rendu en 1896, y en 1901 Osler describió 3 pacientes con una forma familiar rara de epistaxis recurrente, asociada con telangiectasias cutáneas y membranas mucosas. La **enfermedad de Rendu-Osler-Weber** se trata de una rara alteración congénita en la composición de la estructura de la pared vascular, que implica la aparición de malformaciones vasculares que podrían producir cuadros hemorrágicos recurrentes y otra serie de complicaciones.

Herencia

Se hereda con patrón autosómico dominante con una alta penetrancia. Se han identificado diversos genes relacionados con la enfermedad asociados a diferentes cromosomas: brazo largo del cromosoma 9 (9q33-34), brazo corto del cromosoma 3 (3p22) y brazo largo del cromosoma 12 (12q). Se puede disponer de una prueba genética para las mutaciones en el gen que codifica para endoglinina o genes *ALK1*. Se divide en dos tipos: telangiectasia hemorrágica hereditaria **tipo I**, donde el gen de la endoglinina es el afecto, y **tipo II**, donde se afecta el activin receptor-like kinase 1, gen del receptor tipo I del factor β de crecimiento del endotelio vascular.

Manifestaciones clínicas

Clinicamente se trata de una entidad de afectación multisistémica que se describe por epistaxis de repetición, aparición de telangiectasias mucocutáneas y la detección de MAV que implican, por el aumento de las lesiones en número y en tamaño, una serie de complicaciones a corto y largo plazo si no se toman las medidas adecuadas.

En cuanto a las **epistaxis y telangiectasias**, son muy frecuentes y las complicaciones suelen derivar del sangrado, a veces en importante cuantía. A pesar de que existen diferentes tratamientos con

antifibrinolíticos, con hormonas (estrógenos-progesterona), ablación con láser, y otras técnicas, se observa una mejoría, que no obstante suele ser transitoria ya que recurren con el tiempo.

Las **malformaciones arteriovenosas** se han observado cada vez más temprana y habitualmente gracias a la mejora y aparición de nuevas técnicas de imagen. Entre las localizaciones más frecuentes están los pulmones, el tracto gastrointestinal, el sistema nervioso central y el hígado. El diagnóstico, seguimiento y tratamiento es diferente en función del punto donde se encuentren.

- En cuanto a las **pulmonares** cabe destacar que el 70% de los pacientes con malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAVP) están afectados de HHT. Suelen ser múltiples, se localizan fundamentalmente en lóbulos inferiores y pueden aparecer a cualquier edad de la vida. En el embarazo pueden aumentar de tamaño, estando descritas hemorragias fatales durante este periodo. Las principales consecuencias clínicas son por falta de oxigenación (disnea, cianosis, politemia), por embolismos sobre todo en la circulación cerebral (abscesos y accidentes isquémicos cerebrales), y hemoptisis por rotura de las MAVP. Se tratan siempre y sobre todo si son mayores de 3 mm, mediante embolización. Las complicaciones son raras y poco importantes en manos expertas. Por ello es importante realizar programas de detección precoz usando pruebas no invasivas que en caso de ser positivas se confirmarían con una arteriografía pulmonar.
- En el **tracto gastrointestinal** del 13 a 33% de los pacientes con HHT presentan hemorragia digestiva, lo que permite suponer que su frecuencia sea algo mayor. Suelen detectarse con más frecuencia en estómago y duodeno de forma múltiple. La hemorragia digestiva aguda es rara, siendo más habitual la anemia ferropénica por sangrado crónico. El diagnóstico se realiza mediante estudio endoscópico, que solo está indicado si existen signos de sangrado de probable origen digestivo. El tratamiento es sintomático, con ferrotterapia oral y transfusiones de sangre cuando sea preciso. En caso de sangrado agudo se ha utilizado escleroterapia o ablación local. Además se han estudiado distintos fármacos por vía oral como estrógenos más progesterona, danazol y ácido aminocaproico, con resultados dispares.
- En el **sistema nervioso central** están descritos distintos tipos de lesiones: malformaciones arteriovenosas, telangiectasias, y aneurismas. Con frecuencia son múltiples, puede haber distintos tipos en un mismo paciente y pueden estar en cerebro y en médula espinal. Las manifestaciones clínicas que pueden producir son cefalea, epilepsia y accidentes vasculares isquémicos o hemorrágicos, aunque la mayoría de los pacientes están asintomáticos. La exploración de elección es la RNM con contraste y si ésta es positiva, una arteriografía cerebral confirmaría el diagnóstico. Hay controversia sobre el riesgo de rotura de estas lesiones. En el momento actual las indicaciones de tratamiento son las mismas que en los pacientes no diagnosticados de HHT. Las opciones terapéuticas son la microcirugía, la radiocirugía estereotáxica (para lesiones menores de 3 cm de diámetro) y la embolización. En caso de decidir no tratarlas, se recomienda realizar un seguimiento con resonancia nuclear magnética cada 1-3 años, dada la posibilidad de crecimiento.
- En el **hígado** las lesiones son de cuatro tipos fundamentalmente: shunts arteriovenosos (arterioportales y arteriosistémicos), telangiectasias, dilatación de vena porta y grandes masas vasculares. Habitualmente los pacientes están asintomáticos y no muestran alteraciones de las pruebas de función hepática. Se han descrito tres patrones clínicos graves, cuando hay síntomas: a) insuficiencia cardiaca de alto gasto como consecuencia de los shunts arteriovenosos (el más frecuente), b) síntomas por hipertensión portal, y c) síntomas por afectación biliar. La prueba de elección es la TAC y sólo son subsidiarios de tratamiento los pacientes sintomáticos. La primera línea terapéutica es farmacológica con diuréticos y betabloqueantes entre otros. También se ha utilizado la embolización o ligadura de la arteria hepática. Por ahora el trasplante hepático es la única opción terapéutica para los pacientes sintomáticos, habiéndose llevado a cabo varios con éxito, aunque se está estudiando como

Tabla 1. Criterios de Curaçao para el diagnóstico clínico de la THH

Criterio	Descripción
Epistaxis	Espontánea o recurrente
Telangiectasias múltiples y en sitios característicos	Labios, cavidad oral, dedos, nariz
Lesiones viscerales	Telangiectasias gastrointestinales, pulmonares, hepáticas, MAV cerebrales o espinales
Historia familiar	Un familiar de 1er grado con THH acorde a los criterios previos

posible opción el uso de fármacos antiangiogénicos como bevacizumab o talidomida.

Diagnóstico

El **diagnóstico** se confirma si se cumplen tres o más de los criterios recogidos en la **tabla 1** (Criterios de Curaçao). Además, existe un quinto criterio diagnóstico de la enfermedad, totalmente concluyente, que es la presencia de una mutación bien en el gen de la endogлина o en *ALK1*.

El principal **diagnóstico diferencial** a considerar es el síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción motora esofágica, esclerodactilia, telangiectasias). Este cuadro ocasionalmente puede ser familiar y presentarse con abundantes telangiectasias cutáneas y mucosas morfológicamente indistinguibles de la THH. El contexto clínico y la presencia de anticuerpos anticentrómero positivos permiten diferenciar ambos cuadros.

Pronóstico

El pronóstico y la supervivencia son favorables si las complicaciones son diagnosticadas y tratadas a tiempo. Por tanto los familiares de primer grado también deben ser sometidos a los mismos estudios dada la probabilidad de que también estén afectados. Se ha constatado que en estos pacientes el **riesgo protrombótico** puede estar aumentado, sobre todo en forma de trombosis venosa profunda o embolismos, sin conocerse bien la causa. Esta circunstancia probablemente sea debida a las alteraciones estructurales en los vasos sanguíneos que facilitarían la formación de coágulos según la triada de Virchow (lesión endotelial, lentitud del flujo sanguíneo, hipercoagulabilidad).

El manejo de estos pacientes debe considerarse de manera global e individualizada, sopesando, como se hizo con la paciente del caso clínico presentado, el riesgo hemorrágico debido a la fragilidad vascular y por las estructuras aberrantes formadas, frente al riesgo trombótico asociado a la situación clínica, encamamiento, cirugía, malformaciones vasculares, y también edad, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes de trombosis propios y familiares, y otros.

Conclusiones

La THH es una enfermedad infrecuente pero que en ocasiones puede estar infradiagnosticada, sobre todo si pasan inadvertidos ciertos síntomas. Por tanto en el diagnóstico es imprescindible sospechar esta entidad ante la presencia de epistaxis, telangiectasias y detección de MAV en distintas regiones del organismo, teniendo en cuenta además la historia familiar y por último, siendo concluyente en caso de objetivarse, las alteraciones genéticas citadas previamente en el brazo largo del cromosoma 9 y 12.

El objetivo del tratamiento es conseguir una buena calidad de vida y reducir al máximo las posibles complicaciones derivadas de las alteraciones vasculares.

Normalmente los problemas más frecuentes son los asociados con hemorragias, pero no debemos pasar por alto que los pacientes que tienen mayor probabilidad de presentar sangrados pueden tener también factores de riesgo que impliquen complicaciones trombóticas graves.

De esta manera el pronóstico y la supervivencia serán favorables si se detecta precozmente y se realiza un seguimiento y manejo adaptado, de manera multidisciplinar y en centros de referencia.

Agradecimientos

Al personal de la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

Bibliografía

- Riano D, Guillen F, Rubio P, García C, López MD, Madrid JL. Hereditary familial telangiectasia: anesthetic and resuscitation considerations. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1987;34(1):69-71.
- Flessa HC. Hemorrhagic disorders and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1974;17(4):236-49.
- Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J* 2003;79(927): 18-24.
- Wells RS, Dowling GB. Hereditary benign telangiectasia. *Br J Dermatol* 1971;84(1):93-4.
- Swinburne AJ, Fedullo AJ, Gangemi R, Mijangos JA. Hereditary telangiectasia and multiple pulmonary arteriovenous fistulas. Clinical deterioration during pregnancy. *Chest* 1986;89(3):459-60.
- Wallace GM, Shovlin CL. A hereditary haemorrhagic telangiectasia family with pulmonary involvement is unlinked to the known HHT genes, endoglin and ALK-1. *Thorax* 2000;55(8):685-90.
- Abdalla SA, Pece N, Vera S, Tapia E, Páez E, Bernabeu C, et al. Analysis of ALK-1 and endoglin in newborns from families with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Hum Mol Genet* 2001;9(8):1227-37.
- Dei Poli G, Giachero E. Telangiectasias. *Minerva Chir* 1977;32(22):1413-20.
- Lechner K. Osler's disease. *Thromb Diath Haemorrh Suppl* 1968;30:45-52.

FORO FARMACEUTICO

Bayer

El compromiso de Bayer en Hematología

Ramón Estiarte

Director Médico de Bayer España

■ **El Foro Farmacéutico es una iniciativa de la AVHH destinada a dar cabida a los mensajes corporativos que las compañías farmacéuticas deseen dirigir a los profesionales de la Hematología de forma independiente.**

Como compañía dedicada a las ciencias de la vida, en Bayer trabajamos para seguir aportando innovación que dé respuesta a las necesidades de salud y bienestar de la población en general. La innovación sigue siendo el eje central de nuestra estrategia y cultura empresariales. En nuestra compañía la innovación no se limita al área de la I+D sino que la practicamos en todos nuestros procesos.

Hemofilia

En el campo de la hemofilia "Hemophilia Solutions" es la marca que representa nuestro compromiso con la investigación y manejo de la hemofilia A, y el apoyo a todo el colectivo, con la finalidad de atender a las necesidades de los pacientes. En la actualidad contamos en nuestro portfolio con un Factor VIII recombinante (**Kogenate® Bayer**) para el tratamiento de la hemofilia A. Por otra parte, en los próximos días, esperamos aprobación de la EMA para **BAY 81-8973**, un factor VIII recombinante de molécula completa mejorado, que ha demostrado evidencia clínica de eficacia cuando se usa de manera profiláctica dos o tres veces por semana, con dosificaciones habituales. Además estamos desarrollando **BAY 94-9027** que es un factor VIII recombinante de vida media prolongada. **BAY 94-9027** es una molécula con el dominio B suprimido y asociada a PEG lo que le confiere una mayor vida media.

Así las cosas, con una inversión de más de 500 millones de euros en sus plantas de Wuppertal y Leverkusen, en Alemania, nuestra compañía aumentará su rendimiento para la producción de los productos de factor VIII recombinante para el tratamiento de la hemofilia, actualmente en desarrollo. Esta inversión será una de las mayores de la historia de Bayer.

Pero además, hemos desarrollado una serie de programas innovadores de formación y apoyo para médicos, enfermería y pacientes, los tres actores principales en el tratamiento de la enfermedad, como pueden ser:

Para **médicos**,

- El grupo de trabajo **Advance**, formado por expertos europeos con un interés en la gestión de las personas "mayores" con hemofilia.
- El programa **Achieve**, para ayudar a médicos jóvenes que tratan la hemofilia.
- **GEHEP**, un consorcio independiente, multi-institucional, internacional de especialistas en hematología que están iniciando su carrera en el campo de la hemofilia y otros trastornos de la coagulación hereditarios.
- El programa **BHAP**, para médicos y enfermeros, es un programa que ayuda para reconocer el compromiso y los logros de los que trabajan en el campo de la hemofilia por medio de un sistema de becas destinadas a la investigación en los diferentes trastornos del sangrado.
- **Bayer Hematology Conference e International Council Meeting**, eventos internacionales para revisar los avances en el área de tratamiento y el cuidado de la hemofilia.

En cuanto a formación y apoyo al **paciente**, contamos con HJV una plataforma a través de la cual el médico puede educar a los pacientes sobre la salud de sus articulaciones y los beneficios de la profilaxis, así como Factor Track, una herramienta digital innovadora para ayudar a los pacientes a manejar su régimen de tratamiento prescrito.

Por otra parte www.hemojobs.com, es una plataforma digital para personas con Hemofilia y coagulopatías, cuyo objetivo es su inserción en el mercado laboral de España. Además colaboramos con asociaciones de hemofilia, tanto a nivel mundial como en España.

Por último, para el colectivo de **enfermería**, nuestra novedad más reciente es una guía práctica sobre la hemofilia para ayudar a aquellos enfermeros poco habituados a tratar pacientes hemofílicos, en el manejo correcto de la enfermedad.

Anticoagulación oral

Por su parte, y en el área de la nueva anticoagulación somos responsables de la innovación que aporta **rivaroxabán**, el anticoagulante de acción directa especialmente indicado para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular. La fibrilación auricular es la arritmia cardiaca más frecuente que afecta a más de 6 millones de personas en Europa y alrededor

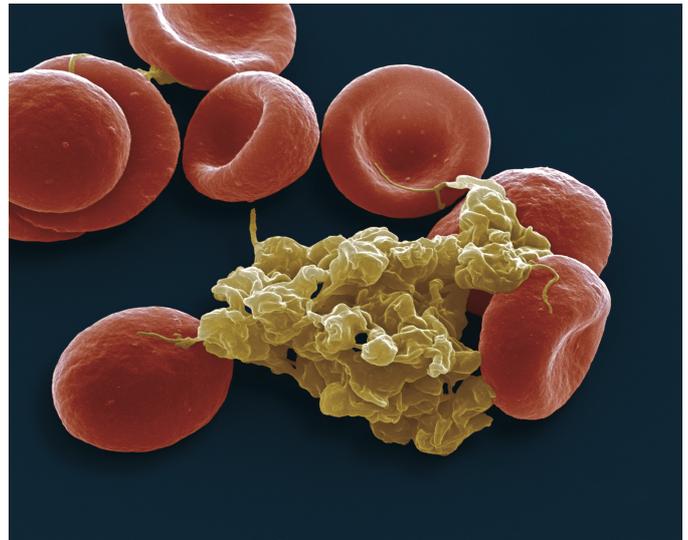


de 650.000 en España. Las personas con fibrilación auricular tienen cinco veces más riesgo de sufrir un ictus que el resto de la población y la prevalencia de esta patología aumenta a medida que avanza el envejecimiento de la población.

Este nuevo anticoagulante oral supone un cambio de paradigma que viene a cubrir una demanda para una mejor calidad de vida de las personas que sufren esta dolencia. Ha demostrado tener una eficacia similar a los tradicionales fármacos antivitaminas K, pero aportando como principales ventajas la administración oral una sola vez al día, el inicio rápido de acción, la anticoagulación predecible sin necesidad de controlar de manera rutinaria los parámetros de la coagulación ni la función renal, la no necesidad de ajustes frecuentes de dosis, el bajo riesgo de interacciones farmacológicas y la ausencia de restricciones en la dieta.

Más allá de la investigación y desarrollo, en Bayer tenemos un compromiso con la mejora del conocimiento y la sensibilización, estando altamente comprometidos con la salud de los pacientes y sus entornos. En este sentido y dentro del área de la anticoagulación, el año pasado lanzamos la **campana 2-3**, para inculcar a los pacientes y familiares lo importante que es mantener los valores de INR entre 2 y 3 para evitar posibles complicaciones por mal control como el riesgo de ictus o de sangrado.

Y específicamente centrado en los hematólogos por el importante papel de este profesional en el paciente anticoagulado, desde Bayer hemos puesto en marcha el **programa LIDHER**, un programa que nace para fortalecer la figura del hematólogo frente a los retos del entorno actual manteniendo su papel de liderazgo no sólo en la anticoagulación clásica, sino también respecto a esta nueva forma de anticoagulación de acción directa incorporando la innovación terapéutica que supone esta familia. Actualmente en España hay más de 40 centros adheridos a este programa auspiciado por la SETH. LIDHER es un proyecto de largo recorrido que puede consultarse en www.lidher.es



Linfoma no Hodgkin

En este campo, hemos anunciado recientemente la expansión de nuestro programa de desarrollo clínico global con **Copanlisib (BAY 80-6946)**, un producto en investigación del área de oncología, que ahora incluye dos nuevos estudios fase III y un estudio adicional fase II que explorarán nuevas opciones de tratamiento para varios subtipos de linfoma no Hodgkin (LNH). Copanlisib es un nuevo inhibidor intravenoso de la enzima fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K) con actividad inhibitoria predominante contra las isoformas PI3K- δ y PI3K- α . La vía PI3K es una de las vías más frecuentemente alteradas en el cáncer, y las isoformas PI3K regulan muchas funciones celulares, como el control del crecimiento, metabolismo e iniciación de la transcripción. Copanlisib es uno de los productos clave en el pipeline de I+D de la compañía.



Valencia 2016

X Reunión Anual de la AVHH

La AVHH celebra en 2016 su **décima reunión anual**. En esta edición la organización del evento ha correspondido a los compañeros del Hospital Clínico Universitario que para esta ocasión han seleccionado un entorno singular como sede de la reunión: el Jardín Botánico de Valencia.

El contenido de esta reunión se presenta en este cuarto número de la revista incluyendo una presentación reducida de los 17 pósters remitidos al evento así como un resumen de algunas de las ponencias que amablemente ha sido facilitado por los ponentes.

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

Comité científico Valencia 2016

- Cristina Arbona.** Hospital Clínic Universitari
- Domingo Borrego.** Hospital General Universitari de Elda
- Guillermo Cañigral.** Hospital General Universitari de Castellón
- Félix Carbonell.** Hospital General Universitari de Valencia
- Javier de la Rubia.** Hospital Universitari Dr. Peset
- Juan Carlos Hernández Boluda.** Hospital Clínic Universitari
- Pascual Marco.** Hospital General Universitari de Alicante
- Isabel Navarro.** Hospital de Sagunto
- Blanca Navarro.** Hospital Clínic Universitari
- M^o Angeles Ruiz.** Hospital Sant Francesc de Borja de Gandia
- Reyes Sancho-Tello.** Hospital Universitari Arnau de Vilanova
- Jaime Sanz.** Hospital Universitari i Politècnic La Fe
- Leonor Senent.** Hospital Universitari i Politècnic La Fe
- Carlos Solano.** Hospital Clínic Universitari
- María José Terol.** Hospital Clínic Universitari
- María del Mar Tormo.** Hospital Clínic Universitari

AVHH 2006-2016

214 Socios, **4** ediciones de la Revista Valenciana de Hematología y Hemoterapia, **2** Guías clínicas, **6** grupos de trabajo (*Club Citológico, Sdr. Linfoproliferativos, Mieloma, Hemoterapia, Citometría de Flujo, Hemostasia*), **10** reuniones anuales, **34** auspicios (**4** en 2012, **14** en 2013, **16** en 2014 y **16** en 2015)



Últimas actividades registradas por la AVHH

	Desafíos en mieloma Valencia, 3 y 4 de febrero de 2016
	X Reunión Anual AVHH Valencia, 18 al 19 de febrero de 2016
	XIX Reunión del grupo GELP Dènia, 18 de noviembre de 2015
	II Reunión Valenciana sobre HPN Valencia, 5 de noviembre de 2015
	Debates del grupo de hemostasia de la AVHH Sagunto, 31 de octubre de 2015
	XVII Reunión del grupo GELP Denia 20 de mayo de 2015
	El Control en Mieloma Múltiple: Un abordaje integral Valencia, 23 de abril de 2015
	Jornadas Valencianas de LMA Valencia, 15 de abril de 2015
	Curso Práctico de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna y Trastornos Relacionados Valencia, 11-13 de marzo de 2015
	II Jornada de Trombosis Alicante, 12 de marzo de 2015
	Taller de Inmunoematología Valencia, 26 y 27 de febrero de 2015
	IX Reunión Anual AVHH Castellón, 19 y 20 de febrero de 2015

X REUNIÓN ANUAL DE LA

Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia

VALENCIA
18\19 FEBRERO 2016

Programa Científico

Jueves, 18 de febrero de 2016

17:00-17:15 BIENVENIDA Y PRESENTACIÓN DE LA JORNADA

Carlos Solano. Jefe de Servicio del Hospital Clínico Universitario de Valencia
Álvaro Bonet. Director Gerente del Hospital Clínico Universitario de Valencia
Marian García Layunta. Subdirectora General de Actividad Asistencial Integrada

AVANCES EN SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS

Moderadora: Dra. María José Terol. Hospital Clínico Universitario. Valencia

17:15-17:40 Caracterización molecular de la leucemia linfática crónica

Dr. Silvia Beá. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y Hospital Clínic. Barcelona

17:40-18:05 Nuevos agentes terapéuticos en las neoplasias linfoides

Dr. Francesc Bosch. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

18:05-18:30 Nuevos retos en inmunoterapia: Nuevos inhibidores inmunes en linfoma y mieloma

Dr. Enrique Ocio. Hospital Clínico Universitario. Salamanca

18:30-18:50 CAFÉ

CASOS CLÍNICOS DEL CLUB CITOLÓGICO CV

Moderador: Dr. Francisco Ortuño. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

18:50-19:30 Presentación de 2 CASOS CLINICOS

LECCIÓN CONMEMORATIVA JAVIER RAFECAS

Moderador: Dr. Carlos Solano. Hospital Clínico Universitario. Valencia

19:30-20:15 Avances en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica

Dr. Josep María Ribera. ICO. Badalona.

20:15-20:30 CONCLUSIONES DE LA JORNADA

Dr. Carlos Solano. Hospital Clínico Universitario. Valencia

Programa Científico

Viernes, 19 de febrero de 2016

AVANCES EN DIAGNÓSTICO Y CLÍNICA HEMATOLÓGICA

PRIMERA PARTE

Moderador: Dr. Guillermo Sanz. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

09:00-09:30 Indicaciones de aféresis terapéutica

Dra. Cristina Arbona. Hospital Clínico Universitario. Valencia

09:30-10:00 Enfermedad de Von Willebrand

Dr. Santiago Bonanad. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

10:00-10:30 EMR en Mieloma Múltiple

Dra. Amparo Sempere. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

10:30-11:10 Nueva clasificación de la OMS de las neoplasias mieloides

Dra. Teresa Vallespí. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

11:10-11:40 CAFÉ

SEGUNDA PARTE

Moderador: Dr. Javier de la Rubia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

11:40-12:10 Actualización en el estudio y tratamiento de la amiloidosis primaria

Dra. M^a Teresa Cibeira. Hospital Clínic. Barcelona

12:10-12:40 Tratamiento de los síndromes mieloproliferativos crónicos Filadelfia negativos

Dr. Juan Carlos Hernández-Boluda. Hospital Clínico Universitario. Valencia

12:40-13:10 Actualización en enfermedad de Gaucher

Dr. Jesús Villarubia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

COMUNICACIONES SELECCIONADAS

Moderador: Raimundo García-Boyero. Hospital General. Castellón

13:15-13:45 Presentación de 2 primeras comunicaciones

13:45-14:00 CONCLUSIONES Y CIERRE DE LA REUNIÓN

Dr. Carlos Solano. Hospital Clínico Universitario. Valencia

14:00-15:45 Almuerzo

15:45-17:00 ASAMBLEA GENERAL DE LA AVHH y ELECCIONES

ponencias en la X Reunión Anual de la AVHH

Nuevos retos en inmunoterapia: Nuevos inhibidores de "checkpoints" inmunes en linfoma y mieloma

Enrique M. Ocio

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA-IBSAL). Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC). Universidad de Salamanca (USAL). España



El tratamiento en onco-hematología ha sufrido una revolución en las últimas décadas con la aparición de terapias dirigidas, mediante las cuales los fármacos atacan mecanismos específicos de la célula tumoral. Más recientemente, el resurgimiento de la inmunoterapia y la profundización en los mecanismos y formas de activación de la misma con efecto antitumoral han supuesto uno de los principales progresos en este

campo.

Es bien conocido que uno de los mecanismos implicados tanto en la patogénesis tumoral como en la falta de respuesta a los tratamientos administrados es la falta de actividad del sistema inmunológico. Esta situación de anergia inmune frente al tumor se debe fundamentalmente a dos factores: a que la célula tumoral desarrolla mecanismos de evasión y/o al mal funcionamiento del sistema inmune en los pacientes oncológicos debido a una situación de inmunosupresión. Así, de una forma académica, la inmunoterapia se puede dividir en: **inmunoterapia pasiva**, en la que los fármacos o moléculas se dirigen frente a la célula tumoral haciéndola más susceptible de ser atacada por el sistema inmune; e **inmunoterapia activa**, cuyo objetivo es la activación directa del sistema inmunológico para que pueda actuar de forma más eficaz sobre el tumor. Con respecto a la primera, destacan los anticuerpos monoclonales (AcMo) dirigidos frente a dianas de la célula tumoral, y cuyo principal representante es el anti-CD20 en LNH o, más recientemente, el anti-CD38 en mieloma múltiple (MM).

Dentro de la inmunoterapia activa, cuya diana es la activación directa del tumor, se ha evaluado el uso de vacunas o citoquinas activadoras (como interleucinas o interferón). Sin embargo, la estrategia que parece más prometedora actualmente es la inhibición de los "checkpoints" inmunes. Estos puntos de control inmunológicos son mecanismos de control con el fin de evitar respuestas exacerbadas o inapropiadas y que permiten mantener la tolerancia a antígenos propios.¹ Las células tumorales han utilizado estos mecanismos para escapar del sistema inmune (evasión inmune), lo que ha supuesto una de las mayores limitaciones para utilizar la inmunoterapia en oncología.

Existen varias moléculas expresadas por los linfocitos T que tienen función de checkpoints inmunes (CTLA-4, PD1, TCR, LAG-3, TIM-3, CEACAM-1, CD200R o TIGIT), pero los que tienen una mayor relevancia clínica actualmente son CTLA-4 (de *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) y PD1 (de *programmed cell death 1*).²

El primero de los checkpoints inmunes que fue inhibido con propósitos antitumorales fue CTLA-4. Así, la utilización del anticuerpo anti-CTLA-4 **ipilimumab** en un estudio fase III resultó en una mejoría de la supervivencia de pacientes con melanoma metastásico,³ lo que condicionó su aprobación por la FDA para esta indicación. Respecto a PD-1/PD-L1, el anticuerpo monoclonal **pembrolizumab** demostró un 38% de respuestas en pacientes con melanoma metastásico,⁴ lo que también llevó a su aprobación por la FDA en septiembre de 2014. Otro anticuerpo monoclonal anti-PD-1, **nivolumab** también fue aprobado ese mismo año por la FDA para la misma indicación, basándose en resultados similares.⁵ Estos anticuerpos se están evaluando en otras histologías como pulmón, mama o riñón con resultados prometedores.

Otra vía de progreso en este campo es la combinación de varios de estos anticuerpos con el fin de potenciar su eficacia. En este sentido,

nivolumab (anti-PD-1) se ha combinado con **ipilimumab** (anti-CTLA-4) en melanoma en varios estudios con buenos resultados en comparación con monoterapia, aunque con un incremento de la toxicidad.⁶⁻⁸

En la actualidad se están evaluando estas estrategias en neoplasias linfoproliferativas crónicas como LNH o MM. Así la utilización de **nivolumab** en monoterapia ha resultado en una tasa de respuestas de un 26% en LNH-B, 17% en LNH-T y 4% (1 paciente que alcanzó remisión completa) en MM (EHA 2015). Sin embargo, las mejores respuestas en neoplasias hematológicas se han observado en pacientes con enfermedad de Hodgkin refractaria, con una tasa de respuestas superior al 80%.⁹ Otra posibilidad, como se ha mencionado, es la combinación con otros fármacos que modulan el sistema inmune como los resultados recientemente reportados de combinaciones de otro anti-PD1, **pembrolizumab**, en combinación con Lena-Dexa o Poma-Dexa en MM (ASH 2015).

En resumen, parece claro que la inmunoterapia y, particularmente, el bloqueo de los checkpoints inmunes va a representar y, posiblemente, representa ya una revolución en el tratamiento antitumoral. Es lógico pensar que estos avances son también una estrategia muy atractiva para el tratamiento de los pacientes con neoplasias linfoproliferativas crónicas, como ya se ha demostrado en pacientes con enfermedad de Hodgkin.

Referencias

- Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoeediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:329-360.
- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1974-1982.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-723.
- Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369(2):134-144.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443-2454.
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2006-2017.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015.
- Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369(2):122-133.
- Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(4):311-319.

Caracterización molecular de la leucemia linfática crónica (ICGC experience)

Sílvia Beà

Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona

La leucemia linfática crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en adultos, es una enfermedad muy heterogénea, en la cual, las alteraciones genéticas que determinan la conducta clínico-biológica no son aun bien conocidas. El comportamiento clínico de los pacientes con LLC es muy variable, y va desde pacientes con una evolución indolente a paciente con progresión rápida y incluso pacientes que no responden a tratamientos de quimioterapia. El objetivo del Consorcio español CLL-International Cancer Genome Consortium es generar un catálogo de alteraciones genéticas, epigenéticas y transcriptómicas relevantes para la patogénesis y evolución clínica de esta enfermedad tan heterogénea. En este sentido, la LLC ha sido de los primeros tumores humanos cuyo estudio se ha beneficiado de las reciente introducción de las tecnologías de ultrasecuenciación. Los primeros estudios de secuenciación de genomas y exomas permitieron identificar las mutaciones de una serie de oncogenes y genes supresores como NOTCH1, SF3B1, POT1, XPO1 y MYD88 recurrentemente mutados en LLC y algunos de ellos con implicaciones pronósticas. Si bien la mayoría de genes mutados se encuentran solamente en un porcentaje

bajo de casos. En el último trabajo del consorcio, integrando los datos de 452 LLC y 54 linfocitosis B monoclonal pudimos extender el catálogo de mutaciones "driver" en la LLC con nuevos genes como ZNF292, ZMYM3, ARID1A y PTPN11, y se identificaron por primera vez mutaciones recurrentes en regiones no-codificantes del genoma, como una mutación en 3'UTR del gen NOTCH1 que conlleva a un aumento de la actividad de NOTCH1 y a una enfermedad más agresiva. Es interesante destacar que en un 42% de los casos se encontraron drogas dirigidas contra los genes mutados. Por primera vez el análisis de 150 genomas y 506 casos mediante microarrays de DNA permitió identificar nuevas regiones recurrentemente alteradas y que contienen genes diana potenciales. Asimismo, se identificaron reordenamientos recurrentes de BCL2 con inmunoglobulinas y otras translocaciones recurrentes en la región 13q14, así como otras 15 translocaciones intercromosómicas que generan genes de fusión. La integración de los datos permitió también detectar fenómenos de reordenamientos complejos (cromotripsis/cromoplexia) en un 3% de los casos. Finalmente, se observó que la acumulación de alteraciones "driver" (tanto mutaciones como ganancias y pérdidas) podía discriminar grupos de pacientes con diferente comportamiento clínico. Este estudio nos ha proporcionado por tanto un catálogo muy extenso del paisaje genómico de la LLC, identificando nuevas mutaciones "driver" y sugiere intervenciones clínicas que pueden mejorar el manejo de los pacientes con LLC.

Aféresis terapéuticas: revisión de las indicaciones

Cristina Arbona

Servicio de Transfusión. Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Clínico Universitario. Valencia

La aféresis, como modalidad terapéutica, tiene como principal fundamento pasar la sangre del paciente a través de un dispositivo extracorpóreo, con el fin de eliminar de ella aquellos componentes patógenos que condicionan o perpetúan una enfermedad y así contribuir a su tratamiento.

Para determinar que la aféresis terapéutica es beneficiosa para una enfermedad dada existen tres tipos de evidencia:

1. **Mecanismo:** se basa en la patogénia de la enfermedad, esto es, tener la seguridad de que la enfermedad o sus síntomas están relacionadas con una sustancia presente en la sangre.
2. **Corrección:** la premisa básica de la aféresis terapéutica es que la eliminación de células patológicas o sustancias de alto peso molecular, reduce el daño producido y puede revertir el proceso patológico. Dicha sustancia debe ser lo suficientemente grande ($P_m > 15.000$) para no poder ser separada por técnicas de diálisis o hemofiltración, con una distribución intravascular suficiente y con una vida media prolongada de forma que su eliminación extracorpórea sea mucho más rápida que la vía endógena natural. Se han descrito otros posibles beneficios como el aumento de la actividad del sistema reticuloendotelial, estímulo de la actividad citotóxica de los linfocitos, eliminación de fragmentos del complemento, citocinas y otros mediadores de la inflamación, etc..., en muchos casos pendientes de definir.
3. **Mejoría del paciente.** Habitualmente la evidencia en medicina hace referencia a los resultados de ensayos clínicos controlados centrados en la eficacia clínica, por ello este tercer criterio debería demostrar una fuerte evidencia de que la aféresis terapéutica confiere un beneficio que clínicamente vale la pena para el paciente y no solo es estadísticamente significativo. Igualmente debemos preguntarnos cual es el riesgo/beneficio, el coste/beneficio y la proporción perjuicio/beneficio de otros tratamientos disponibles.

Estas premisas deben aplicar a cualquier proceso de aféresis.

Existen diferentes procedimientos según la enfermedad a tratar y la sustancia a eliminar, el más frecuente es el recambio plasmático terapéutico simple, pero otros como la técnicas de absorción específica (LDL-aféresis), la fotoaféresis extracorpórea y la eritroaféresis están incrementando la frecuencia de uso.

La Sociedad Americana de Aféresis (ASFA) estableció en 2010 las guías para el uso de la aféresis terapéutica, estableciendo cuatro categorías en base la calidad de la evidencia y al grado de recomendación; estas categorías van desde la I en la que la aféresis se acepta como tratamiento de primera línea, ya sea como tratamiento primario o asociado con otros modos de tratamiento, hasta la categoría IV en la que la evidencia demuestra o sugiere que la aféresis es ineficaz o e incluso dañina. La ASFA en su última revisión reconoce mas de 75 enfermedades que se incluyen en estas categorías.

De forma específica la ASFA en sus últimas revisiones evita el establecimiento de reglas en relación al tiempo de inicio de las aféresis en las diferentes patologías categorizadas, incluso en aquellas enfermedades en las la aféresis es el único tratamiento establecido y/o no existen terapéuticas alternativas con efecto clínico igual de rápido para el paciente.

Desde el equipo de aféresis la experiencia es fundamental. En los pacientes y/o donantes estables hemodinámicamente y con parámetros fisiológicos los protocolos de trabajo y los separadores celulares trabajan perfectamente y el procedimiento suele ser eficaz y se desarrolla con pocas complicaciones. Sin embargo, los pacientes críticos suelen presentar parámetros marcadamente patológicos e incluso inestabilidad hemodinámica y en ellos, los procesos de aféresis pueden ser menos eficaces y mal tolerados y las complicaciones presentarse con mas frecuencia y gravedad.

Enfermedad residual mínima en mieloma múltiple

Amparo Sempere Talens

Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia



En la actualidad, el tratamiento del mieloma múltiple (MM) se asocia a una alta tasa de respuestas completas, a pesar de lo cual la mayoría de los pacientes siguen recayendo, posiblemente como consecuencia de la denominada enfermedad residual mínima (ERM), definida por las células plasmáticas neoplásicas que persisten tras la administración de la quimioterapia, no detectables por las técnicas convencionales.

La evaluación de ERM en MM está generando un especial interés por la potencial relevancia en las decisiones terapéuticas (intensificación o interrupción del tratamiento) para conseguir el mejor balance individual de eficacia y toxicidad. Por ello, es necesario validar métodos rápidos y de alta sensibilidad en la detección de ERM. Los estudios existentes utilizando técnicas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación masiva) o de citometría de flujo multiparamétrica (CFM) han demostrado que la proporción de células plasmáticas clonales en médula ósea después del tratamiento se correlaciona con una menor supervivencia libre de progresión, sugiriendo que la información proporcionada por la ERM podría tener utilidad pronóstica.

El análisis inmunofenotípico mediante CFM se plantea como una alternativa a las demás técnicas de detección de ERM en MM, con demostrado valor pronóstico en la toma de decisiones terapéuticas. Pósteriores debido a su rapidez, aplicabilidad y alta sensibilidad. A pesar de su uso tan extendido, la estandarización de los métodos y protocolos de CFM sigue siendo un reto para muchos laboratorios. Es imprescindible un sistema de estandarización que integre los procesos

del estudio inmunofenotípico y que permita la reproducibilidad y comparación de resultados entre laboratorios, lo que facilitaría su aplicación como herramienta en la monitorización de ERM de los pacientes con MM. Recientemente, el Grupo EuroFlow ha propuesto un panel común para el estudio del MM con validación de las combinaciones de anticuerpos monoclonales (clones y fluorocromos) y la evaluación rigurosa de los protocolos de marcado, calibración y compensación de los equipos, así como de adquisición y análisis de las muestras. La aplicación de estas recomendaciones en la rutina diaria de los laboratorios de citometría posibilitará la deseable estandarización de los estudios inmunofenotípicos en el diagnóstico y detección de ERM después del tratamiento.

En resumen, la adopción de esta metodología en los laboratorios de diagnóstico podría facilitar y agilizar definitivamente la incorporación del estudio inmunofenotípico mediante CFM en la estrategia de monitorización de la ERM en MM y su utilización en la evaluación pronóstica, permitiendo la obtención de datos reproducibles que orienten al hematólogo clínico en la toma de decisiones en el seguimiento de los pacientes con MM.

Actualización en el estudio y tratamiento de la amiloidosis de cadenas ligeras (AL)

M. Teresa Cibeira

Unitat d'Amiloidosi i Mieloma, Institut de Malalties Hemato-Oncològiques. Servei d'Hematologia. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Barcelona. Direcció: C/Villarroel, n. 170, 08036, Barcelona. Teléfono: 93 2275428; fax: 93 227 5484; email: mcibeira@clinic.ub.es.



Las amiloidosis son un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de amiloide, una sustancia aparentemente amorfa que se tiñe con el rojo Congo. Se diferencian entre sí por el tipo de proteína precursora de la sustancia amiloide. En la amiloidosis de cadenas ligeras o AL, antes conocida como "primaria", esta proteína precursora es una cadena ligera de las inmunoglobulinas monoclonal, lambda en la mayoría de casos (70-80%), producida por una población clonal de células plasmáticas. Las fibrillas amiloides pueden depositarse en cualquier tejido excepto en el sistema nervioso central, dando lugar a las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad y la disfunción de los órganos afectados. En presencia de un cuadro clínico sugestivo y un componente monoclonal sérico y/o urinario se debe sospechar una amiloidosis AL. El diagnóstico se confirmará mediante la demostración del depósito amiloide rojo Congo positivo en un tejido y Pósterior caracterización de la proteína amiloidogénica. Pósteriormente, se determinará la extensión de la afección orgánica, siendo de especial interés establecer el grado de afección cardíaca, pues constituye el factor pronóstico fundamental en esta enfermedad.

El tratamiento de la amiloidosis AL tiene por objetivo eliminar la población clonal de células plasmáticas que produce la proteína amiloidogénica y debe hacerlo de forma rápida, eficaz y duradera, con el fin de evitar la progresión del daño cardíaco y a su vez permitir su progresiva recuperación. Para ello, es esencial el diagnóstico precoz, antes de que el daño orgánico sea irreversible. Además, el tratamiento debe ser individualizado, adaptándose al riesgo del paciente (edad, comorbilidad, afección cardíaca). Con todo, la respuesta orgánica suele ser tardía, por lo que son fundamentales el tratamiento de soporte y el manejo multidisciplinario. Por último, se están investigando nuevos fármacos dirigidos a la clona tumoral así como nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a favorecer la eliminación del depósito amiloide.

Tratamiento de los síndromes mieloproliferativos crónicos Filadelfia negativos

Juan Carlos Hernández-Boluda

Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Valencia



Las NMPs Ph-negativas "clásicas" son la trombocitemia esencial (TE), la policitemia vera (PV) y la mielofibrosis primaria (MFP). Estas tres entidades se caracterizan por presentar manifestaciones clínicas derivadas de la hiperproliferación celular, complicaciones trombohemorrágicas y un riesgo aumentado de desarrollar leucemia aguda.¹

El tratamiento de la TE y la PV va dirigido a prevenir la complicaciones trombohemorrágicas, que son la principal causa de morbimortalidad.¹⁻³ La edad superior a 60 años y el antecedente de trombosis o hemorragia mayor definen al grupo de alto riesgo en el que estaría indicado el tratamiento citorreductor. En este sentido, se ha propuesto recientemente un nuevo índice pronóstico para estimar el riesgo trombótico en la TE (IPSET-trombosis),⁴ que incluye cuatro factores con impacto pronóstico independiente: la edad, los antecedentes trombóticos, el estado mutacional de JAK2 y la presencia de factores de riesgo cardiovascular.

En general, se recomienda el uso del ácido acetilsalicílico (AAS) a bajas dosis en todos los pacientes con TE y PV, en base a un ensayo clínico aleatorizado que demostró el beneficio de este fármaco en la PV.⁵ No obstante, en una serie española de 300 pacientes con TE de bajo riesgo donde se comparó de forma retrospectiva el empleo de AAS frente a la abstención terapéutica, el beneficio del AAS se limitó a los pacientes con mutación del gen JAK2 (reducción del riesgo de trombosis venosa) o con factores de riesgo cardiovascular (reducción del riesgo de trombosis arterial).⁶ La hidroxiurea (HU) es el agente citorreductor de elección en la mayoría de casos. Aunque está bien establecido que disminuye la incidencia de trombosis en la TE y PV de alto riesgo, no está claro cuál es el mejor parámetro de respuesta que anticipa el pronóstico a largo plazo. Así, los dos estudios aleatorizados que permitieron establecer a la HU como fármaco de elección en la TE de alto riesgo utilizaron distintos dinteles de cifra de plaquetas como objetivo del tratamiento citorreductor: $<600 \times 10^9/L$ en el estudio de Cortelazzo y cols. (HU vs placebo)⁷ y $<400 \times 10^9/L$ en el de Harrison y cols. (HU+AAS vs anagrelida+AAS).⁸ Con respecto al control del hematocrito en la PV, los resultados del estudio prospectivo aleatorizado CYTO-PV demuestran que la estrategia de mantener el hematocrito por debajo del 45% se asocia a una menor incidencia de trombosis que si se mantiene entre el 45-50%.⁹ Como novedad terapéutica, cabe destacar la aprobación del ruxolitinib para pacientes con PV que han presentado resistencia o intolerancia a HU, en base a los resultados favorables del estudio RESPONSE.¹⁰

Por lo que hace a la MFP, dada la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas y la ausencia de un tratamiento eficaz para todas ellas, no existe un tratamiento estándar para la enfermedad. La primera decisión en relación al manejo de un paciente con MFP consiste en valorar si precisa o no tratamiento. Si el paciente está asintomático y no presenta datos analíticos que supongan un riesgo potencial para el enfermo, es factible mantener una conducta expectante y realizar controles periódicos de cara a instaurar tratamiento cuando sea preciso. En caso contrario, debe determinarse si el paciente es candidato a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, en base a su edad, su estado general y su previsible supervivencia según los índices pronósticos de la MFP. Recientemente se ha demostrado que los pacientes triples negativos (JAK2, CALR y MPL no mutados) tienen un pronóstico muy desfavorable (supervivencia mediana: 2,5 años),¹⁵ información que puede ser útil para complementar los índices de riesgo convencionales. En general, se suele reservar el trasplante para los pacientes con MFP de alto riesgo (y edad $< 65-70$ años) y se considera asimismo en los de riesgo intermedio-2 con fracaso al tratamiento farmacológico o

citogenética desfavorable. Con todo, en la práctica la gran mayoría de enfermos no serán candidatos a trasplante y su tratamiento irá dirigido al control de síntomas. Para ello, se dispone de diferentes estrategias terapéuticas que se dirigen a mejorar la anemia o controlar las manifestaciones hiperproliferativas de la MF. Cabe destacar que el panorama terapéutico de la MFP ha mejorado sustancialmente tras la introducción de los inhibidores de las tirosininasas JAK, fármacos muy eficaces para el control de las manifestaciones hiperproliferativas de la mielofibrosis, tanto en pacientes JAK2 positivos como en los que no presentan la mutación.

Bibliografía

1. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-770.
2. Finazzi G. How to manage essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2012;26(5):875-882.
3. Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2012;120(2):275-284.
4. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012;120(26):5128-5133; quiz 5252.
5. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004;350(2):114-124.
6. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010;116(8):1205-1210; quiz 1387.
7. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*. 1995;332(17):1132-1136.
8. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353(1):33-45.
9. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368(1):22-33.
10. Vannucchi AM. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1670-1671.
11. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2011;117(13):3494-3504.
12. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(17):2635-2642.
13. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895-2901.
14. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010;115(9):1703-1708.
15. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia*. 2014;28(7):1472-1477.
16. Mascarenhas J, Hoffman R. Ruxolitinib: the first FDA approved therapy for the treatment of myelofibrosis. *Clin Cancer Res*. 2012;18(11):3008-3014.
17. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013.

X Reunión de la AVHH

Pósters X Reunión Anual de la AVHH

Valencia, 18 y 19 de febrero de 2016

Poster 01

ANÁLISIS DE LA EXPERIENCIA CON LOS RECAMBIOS PLASMÁTICOS EN NUESTRO CENTRO TRAS SEIS AÑOS DE SU PUESTA EN MARCHA

V.Cánovas-Giménez; MD.Carrera-Merino; P.Cárcel-Corella; D.Gómez –Toboso; M.Valero-Núñez; R.Sancho-Tello de Carranza; A.López-Martínez; C.Benet-Campos; P. Ferrandis-Izquierdo; E.Magraner-Ciscar; I.García-Navarro; C.Alonso-Prieto; C.Mas-Ochoa; P.Lorente-Alegre; JR.Mayans-Ferrer. Servicio de Hematología y Hemoterapia; Hospital Arnau de Vilanova de Valencia

Póster 02

PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE VALORES DE HEMOGLOBINA PREVIOS A CIRUGÍA

i. Ballester, L. Dávalos, R. Goterris, C. Arbona. Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínic Universitari de València

Póster 03

HEMODIÁLISIS DE ALTO CUT-OFF JUNTO CON PLASMAFÉRESIS EN EL TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA POR CADENAS LIGERAS – EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

S. Ortiz, K. Javier, S. Costa, C. Villegas, P. Pérez, M. Orero, M. Roig, I. Luna. M. López, F. Carbonell, R. Collado, D. Ivars, M. Linares. Servicio de Hematología - Hospital General Universitario de Valencia

Póster 04 2º Premio al Mejor Póster

LINFOMA FOLICULAR CON TRANSFORMACIÓN LINFOBLÁSTICA EXPOSICIÓN DE DOS CASOS SINGULARES

A. Pérez, A.I. Teruel, B. Navarro, M. Tormo, J.L. Piñana, M. Calabuig, M.J. Remigia, P. Amat, M. Gómez, B. Ferrer, D. Mosquera, F. Medina, I. Ballester, L. Dávalos, M.J. Terol. Servicio de Hematología. Hospital Clínic Universitario de Valencia

Póster 05

VALIDACION DE R-MIPI Y VALOR PRONÓSTICO DE LA RESTRICCIÓN DE CADENA LIGERA EN EL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

Carolina Villegas, Sebastián Ortiz, Karla P. Javier, Sofía Costa, Pedro L. Pérez, María Teresa Orero, Rosa Collado, David Ivárs, Mónica Roig, Irene Luna, María López Pavía, Magdalena Sánchez, Mariano Linares, Félix Carbonell. Hospital General Universitario de Valencia

Póster 06

HEMODIÁLISIS EXTENDIDA CON FILTROS DE ALTA PERMEABILIDAD COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE EN EL MIELOMA MÚLTIPLE CON FRACASO RENAL AGUDO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

A. Gascón, M. Fernández-Delgado, J. Clavel, R. García-Boyer, L. Linares, A. Blanquer, C. Cañigral, L. García, A. Lancharro, S. Almela, M. Gimeno, L. Serrano, G. Cañigral, E. Tamarit*, A. Pérez*, R. Pons*. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Servicio de Nefrología*. Hospital General U. de Castellón.

Póster 07

IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA INFORMÁTICO "GOTA" EN EL MANEJO ANALÍTICO Y CLÍNICO DE PACIENTES CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K. Sofía Costa, Karla Javier, Sebastián Ortiz, María López-Pavía, Alicia de Miguel, Mónica Roig, Antonio Cerveró, Pedro Pérez, Irene Luna, Teresa Orero, Mariano Linares, Magdalena Sánchez, Rosa Collado, David Ivars, Félix Carbonell. Hospital General Universitario de Valencia

Póster 08

Correlación entre los resultados de la citometría de flujo multiparamétrica y la histología, en la detección de la infiltración de médula ósea al diagnóstico, en enfermedades linfoproliferativas. Experiencia en nuestro centro.

M.Gimeno, L.Linares, J Clavel, C.Cañigral, A.Gascón, R García Boyero, A. Lancharro, L.García, S.Almela, L.Serrano, M.Fernández-Delgado, M. Mas, A. Blanquer, G.Cañigral, E. Roselló*. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Castellón, *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Castellón.

Póster 09 1er Premio al Mejor Póster

REGISTRO PROSPECTIVO MULTICÉNTRICO DE PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. RESULTADOS PRELIMINARES

Panero M, Mascarell M, Marriaga L, Ribas P, Jarque I, López A, Pérez PL, Avaria A, Castillo I, Guinot M, Gascón A, Beltrán S, Montava A, Remigia MJ, Arnao M, Lorente P, Ruiz MA, Ibáñez F, Villarrubia B, Sánchez JL, Ferrer R, Fernández P, Blanes M, Mauricio A, Fernández P, Conesa V, de la Rubia J, Cejalvo MJ. Grupo de Estudio de Mieloma (GREMI) de la Comunidad Valenciana.

Póster 10

TOXICIDAD PULMONAR POR AZACITIDINA: REPORTE DE UN CASO Dávalos I, Tormo M, Calabuig M. Servicio de Hematología y Hemoterapia HCUV

Póster 11

SINDROME CEREBELOSO AGUDO POR TOXICIDAD DE ARABINOSIDO DE CITOSINA: SEGUIMIENTO POR IMAGEN. Hernani R1,5, Gil-Perotín S2,5, Bataller L2, Jarque I1, Martí-Bonmatí L3, Carreres-Polo J3, Sopena P4, Loaiza-Góngora JL4, Martínez MF1, Carretero C1, Iacoboni G1, Romero S1, Balaguer A1, Sempere A1, Sanz J1,5, Arilla MJ1, Regadera A1, Montesinos P1, Lorenzo I1, Lopez F1, Sanz G1,5, Sanz MA1,5. 1 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. 2 Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. 3 Servicio de Radiología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. 4 Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. 5 Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia, Valencia, España. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

Póster 12

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS: A PROPÓSITO DE DOS CASOS Panero. M; Marriaga. L; Pose. P* ; Mascarell. M; Donato. E; Fernandez-Zarzo. M; Sayas. MJ; De la Rubia. J. Servicio Hematología, *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Dr. Peset, Valencia.

Póster 13

INTERCAMBIO PLASMÁTICO TERAPÉUTICO. EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO. L. Serrano. M. Fernández-Delgado, S. Almela, M. Gimeno, D. Linares, R García Boyero, J. Clavel, A. Gascón, E. Viciano, C. Cañigral, A. Blanquer, A. Lancharro, L. García, G. Cañigral. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón,

Póster 14

EFICACIA Y SEGURIDAD LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA COMO TRATAMIENTO DE 2 LÍNEA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA O REFRACTARIO Gimeno Brosel M.T; Guinot Martínez M; Linares Latorre L; Clavel Pía J; Gascón Buj

A, Almela Rambla S; Serrano Picazo L; Fernandez-Delgado Momparler M; García Boyero R; Blanquer Corts A; Clavel Pía J; Lancharro Anchel A; García Sanchis L; Viciano Delibano E; Cañigral Ortiz C; Cañigral Ferrando G. Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital General Universitario de Castellón.

Póster 15

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA EN EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO. K. Javier, S.Ortiz, S. Costa, C.Villegas, M.Linares, A.Cerveró, M. Orero, P.Pérez, M. Roig, I.Luna. M. López, R.Collado, D. Ivars. Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Valencia

Póster 16

PROGRAMA TRANSVATAO: UN MODELO DE INTEGRACION PRIMARIA-ESPECIALIZADA EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE MANISES. GRADO DE SATISFACCION A LOS SEIS MESES DE IMPLANTACION. Ana García Feria, Edelmira Martí Sáez, Juan Ramón de Moya, Agustín Calatayud Alonso*, Vanesa Carretero López, Isabel Picón Roig. Servicio de Hematología, Hospital de Manises. *Coordinador Atención Primaria Departamento de Salud de Manises.

Póster 17

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS EN UN ÚNICO CENTRO ENTRE 2005 Y 2008 Almela Rambla, S; Veses Donet, C*; Viciano Delibano, E; García Boyero, R; Mas Esteve, E*; Gimeno Brosel, M; Serrano Picazo, L; Fernández-Delgado Monparler, M; Mas Esteve, M; Cañigral Oriz, C; Gascón Buj, A; Clavel Piá, J; García Sanchis, L; Blanquer Corts, A; Lancharro Anchel, A; Cañigral Ferrando, G. Servicio Hematología y Hemoterapia Hospital. Universitario General de Castellón (HUGCS). *Hospital Universitario La Plana.

Póster 01

ANÁLISIS DE LA EXPERIENCIA CON LOS RECAMBIOS PLASMÁTICOS EN NUESTRO CENTRO TRAS SEIS AÑOS DE SU PUESTA EN MARCHA

V.Cánovas-Giménez; MD.Carrera-Merino; P.Cárcel-Corella; D.Gómez –Toboso; M.Valero-Núñez; R.Sancho-Tello de Carranza; A.López-Martínez; C.Benet-Campos; P. Ferrandis-Izquierdo; E.Magraner-Ciscar; I.García-Navarro; C.Alonso-Prieto; C.Mas-Ochoa; P.Lorente-Alegre; JR.Mayans-Ferrer.

Servicio de Hematología y Hemoterapia; Hospital Arnau de Vilanova de Valencia



INTRODUCCIÓN

El intercambio plasmático es un procedimiento terapéutico realizado para tratar enfermedades muy diversas mediante la extracción y eliminación de grandes cantidades de plasma del paciente, eliminando así sustancias patológicas tales como anticuerpos, inmunocomplejos y citoquinas; y ejerciendo además un efecto inmunomodulador. El procedimiento es seguro, y la mayoría de las complicaciones son leves o moderadas, de fácil manejo y duración limitada.

OBJETIVOS

El objetivo es analizar cual ha sido el resultado obtenido con los intercambios plasmáticos en el tratamiento de los pacientes sometidos a este procedimiento; evaluando el número de intercambios realizados, las posibles incidencias ocurridas durante su realización, la eficacia para resolver el cuadro agudo, la necesidad de tratamientos añadidos y las respuestas obtenidas a largo plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un análisis descriptivo, retrospectivo, que incluye un total de 13 pacientes sometidos a intercambios plasmáticos desde la introducción de este procedimiento en nuestro centro en Junio de 2009 hasta Junio 2015. Se han revisado datos clínicos, parámetros de laboratorio, tipos de tratamiento recibidos y evolución clínica de estos pacientes.

RESULTADOS

De un total de 13 pacientes a los que se les ha realizado intercambios plasmáticos durante estos seis años de experiencia, 6 de ellos fueron pacientes con patología hematológica (tabla 1) y 7 de ellos con patología neurológica (tabla 2).

Diagnóstico por el que se solicita el intercambio plasmático	Datos demográficos	Nº intercambios plasmáticos	Incidencias durante el proceso	Respuesta a los intercambios plasmáticos	Tratamientos adicionales	Evolución y seguimiento (actualidad)
SÍNDROME HIPERVISCOSIDAD (MIELOMA MULTIPLE)	Mujer 75 años Junio 2013	3 sesiones	Hipofibrinogenemia	Descenso componente monoclonal IgG con persistencia de clínica neurológica	Tratamiento quimioterápico específico (incluye Corticoides)	Éxito por progresión de enfermedad hematológica sin respuesta al tratamiento
MACROSCISSURINEMIA DE WALDESTRÖM (IgM > 8000 mg/dl)	Varón 69 años Septiembre 2011	2 sesiones	Hemorragia punto Inestabilidad labial Hipofibrinogenemia Hipotensión arterial sintomática	Descenso componente monoclonal IgM < 3000 mg/dl	Tratamiento quimioterápico específico (incluye Corticoides)	Normalización cifras IgM Respuesta parcial
PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA	Mujer 44 años Noviembre 2011	5 sesiones	Trombosis asociada a CVC Parestesias por hipocacemia Hipotensión arterial sintomática	Remisión completa	Corticoides	Remisión completa
PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA	Varón 68 años Julio 2013	18 sesiones	Hipofibrinogenemia	Remisión completa	Corticoides Rituximab (tras intercambios)	Remisión completa
PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA	Mujer 39 años Junio 2014	15 sesiones	Urticaria en todos los intercambios Parestesias por hipocacemia Hipofibrinogenemia Mal funcionamiento CVC (sin trombosis)	Remisión completa	Corticoides Rituximab (tras intercambios)	Remisión completa
PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA	Mujer 26 años Enero 2013	8 sesiones	Urticaria en dos intercambios Parestesias por hipocacemia	Remisión completa	Corticoides + IgV Rituximab (tras intercambios) Romplisom	Diagnóstico final de Trombocitopenia Inmune primaria En 2015 AHAJ (Síndrome de Evans)

Tabla 1: Pacientes con PATOLOGÍA HEMATOLÓGICA

Entre los pacientes con **PATOLOGÍA HEMATOLÓGICA**, la **respuesta inicialmente en fase aguda** de todas las PTT fue alcanzar **remisión completa** tras los intercambios plasmáticos y en las **Gammapatías** se consiguió **disminuir el componente monoclonal**. En todos los casos fueron necesarios **tratamientos adicionales** (Corticoides +/- Rituximab o Inmunoglobulinas en las PTT, y quimioterapia en las GM). La **evolución a largo plazo** de todos los pacientes con PTT fue **satisfactoria**, manteniendo remisiones completas hasta el momento actual. Uno de los casos inicialmente diagnosticado de PTT finalmente se trató de una PTI. De los dos casos de GM uno de ellos fue **éxito** por progresión de la enfermedad y el otro sigue en **respuesta parcial**.

Entre los pacientes con **PATOLOGÍA NEUROLÓGICA** la **respuesta inicialmente en fase aguda** fue una **buen respuesta** en el **60%** de los pacientes, con mejoría clínica progresiva tras la realización de los intercambios (todos ellos habían recibido corticoterapia previa). El **40%** restante obtuvieron una **escasa respuesta** o una **lenta mejoría clínica**; y precisaron tratamientos adicionales con Rituximab y/o Inmunosupresores para resolver el cuadro agudo. La mayoría de los pacientes sometidos a intercambios plasmáticos por indicación de patología neurológica recibió **tratamiento continuado con Corticoides e Inmunosupresores a largo plazo**, con **respuestas muy variadas** (ingresos posteriores, cuadros recidivantes, desarrollo de otra patología neurológica, estabilidad con tratamiento y buena evolución).

Diagnóstico por el que se solicita el intercambio plasmático	Datos demográficos	Nº intercambios plasmáticos	Incidencias durante el proceso	Respuesta a los intercambios plasmáticos	Tratamientos adicionales	Evolución y seguimiento (actualidad)
NEUROMIELITIS ÓPTICA	Mujer 33 años Mayo 2014	5 sesiones	Hipofibrinogenemia Fallo técnico (colocación equipo)	Mejoría clínica progresiva	Corticoides	2 ingresos posteriores Tratamiento continuado con Corticoides + Inmunosupresores (M. Mofetil)
NEUROMIELITIS ÓPTICA	Varón 41 años Mayo 2013	5 sesiones	Hipofibrinogenemia	Mejoría en agudeza visual (persistencia síntomas sensitivos de < intensidad)	Corticoides Rituximab (tras intercambios)	Estable con tratamiento corticoideo
MIASTENIA GRAVIS	Mujer 68 años Enero 2015	7 sesiones	Buena tolerancia	Escasa respuesta	Corticoides + IgV Rituximab (tras intercambios) Inmunosupresores (Azatoprina)	VMNI + cirugía y RT por Timoma concomitante + Inmunosupresores (Ciclosporina); buena evolución
MELOPATÍA INFLAMATORIA RECIDIVANTE	Mujer 60 años Noviembre 2009	5 sesiones	Hipotensión arterial sintomática (en 2 sesiones)	Lenta recuperación clínica	Corticoides	Cuadros recidivantes a pesar de Inmunosupresores (Azatoprina)
ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA	Mujer 38 años Junio 2009	5 sesiones	Buena tolerancia	Mejoría clínica progresiva (secuelas residuales)	Corticoides	Desarrolla Esclerosis múltiple secundaria progresiva
MIELITIS LONGITUDINALMENTE EXTENSA	Mujer 65 años Octubre 2014	7 sesiones	Hipotensión arterial sintomática (en 1 sesión)	Escasa mejoría clínica (persistencia déficit motor)	Corticoides Rituximab (tras intercambios) IgV	Mejoría lenta progresiva en tratamiento continuado con Corticoides y Rituximab periódico
ENCEFALITIS ASEPTICA (autoinmune)	Mujer 39 años Junio 2014	5 sesiones	Buena tolerancia	Mejoría clínica progresiva	Corticoides	Buena evolución clínica

Tabla 2: Pacientes con PATOLOGÍA NEUROLÓGICA

CONCLUSIONES

La **experiencia** en nuestro centro tras la introducción de los intercambios plasmáticos como parte del tratamiento de diferentes entidades ha sido **satisfactoria** hasta el momento actual, aunque disponemos de una serie recortada de pacientes. La totalidad de los intercambios plasmáticos se han realizado en **pacientes con patología hematológica y neurológica**; con **buenas respuestas** en la mayoría de los casos para resolver el **cuadro agudo**. No obstante, la mayoría de pacientes con patología neurológica han precisado **tratamientos crónicos de mantenimiento** con Corticoides, Inmunoterapia o Inmunosupresores para mantener la respuesta y/o estabilidad. Las **incidencias** durante la realización del procedimiento han sido **más frecuentes entre los pacientes con patología hematológica**; pero todas ellas **resueltas de forma satisfactoria**.

Póster 02

PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE VALORES DE HEMOGLOBINA PREVIOS A CIRUGÍA

Isabel Ballester, Lucio Dávalos, Rosa Goterris, Cristina Arbona
 Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínic Universitari de València



INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que los valores bajos de hemoglobina previamente a cirugías potencialmente sangrantes se relacionan de forma directamente proporcional con la necesidad de transfusión sanguínea.

OBJETIVO

Analizar la instauración de un programa para el control de la anemia en pacientes pendientes de cirugía con el fin de optimizar su situación y disminuir la necesidad de transfusión de hematies.

MATERIAL Y MÉTODOS

El programa fue diseñado conjuntamente con el servicio de Anestesiología con el fin de minimizar los tiempos de espera quirúrgicos y no retrasar las intervenciones en pacientes oncológicos. Se valoraron pacientes con anemia, trombopenia y alteraciones de la hemostasia; no obstante, en este estudio únicamente han sido analizados aquellos pacientes con anemia.

En la consulta de valoración anestésica se remiten al Servicio de Transfusión los pacientes que en las 48h previas han presentado cifras de hemoglobina <12g/dL si van a ser sometidos a cirugías potencialmente sangrantes y <10g/dL para cualquier otro tipo de cirugía. En el ST son vistos en el mismo día, se les realiza una breve historia para orientar la causa de la anemia, se amplía estudio analítico en muestra guardada en el laboratorio y se orienta el tratamiento para iniciar en <48h si procede.

Tratamiento:

- Ferroterapia intravenosa (hierro carboximaltosa).
- Ferroterapia oral (intervenciones no potencialmente sangrantes).
- Ferroterapia + Eritropoyetina.
- Transfusión de 2CH
- Otros (vitamina B12/ácido fólico).

Los pacientes son reevaluados para constatar respuesta en 2 semanas, e intervenidos en la 3ª-4ª semana. Consideramos respuesta con al menos un incremento de 1g/dL de la hemoglobina en un mínimo de 15 días y nos comunicamos con el servicio quirúrgico.

PACIENTES

n=225



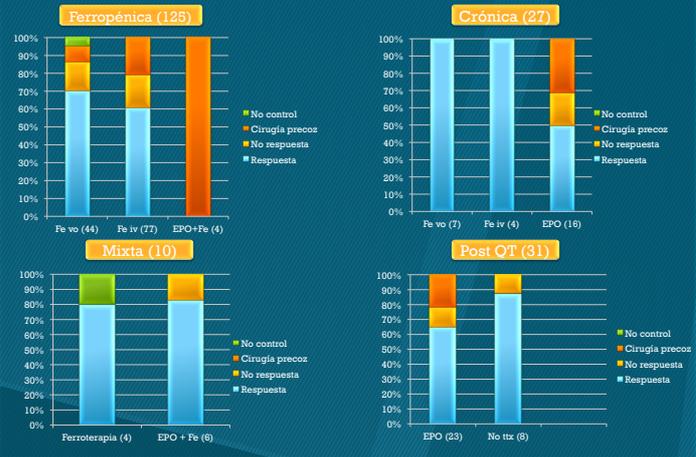
Tipo de anemia



RESULTADOS

	PRE TTX	POST TTX	PRE CIRUGÍA
Hb g/dL	9.67	10.6	11.6
VCM fL	83	86	-
HCM pg/cel	27	28	-
Plq x10 ⁹	158	-	101
Quick %	86±22	-	-
INR	1.3±0.8	-	-
Ferritina ng/mL	116±190	-	-
Hierro mcg/dL	38±35.7	-	-
Transferrina mg/dL	287±75	-	-
IST %	11.4±13.1	-	-
Vit. B12 pg/mL	448±268	-	-
Á. Fólico ng/mL	405±182	-	-

RESULTADOS



RESULTADOS

Del total de pacientes incluidos se observó respuesta en 127 de ellos. 66 no respondieron al tratamiento instaurado, habiéndose intervenido 34 de forma precoz y habiendo perdido el seguimiento 3 de ellos.

165 de los 225 pacientes analizados no requirieron transfusión. 60 (28%) requirieron transfusión mediana de 2CH (1-11), 37 de ellos (62%) con respuesta al tratamiento pautado, 23 (38%) sin ella y 2 que fueron directamente a cirugía sin recibir tratamiento.

CONCLUSIÓN

El programa instaurado consigue optimizar los niveles de Hb en la mayoría de los pacientes, aunque queda por dilucidar si este consigue disminuir la necesidad de transfusión para cada tipo de intervención quirúrgica.

La fácil comunicación entre los servicios quirúrgicos y el ST es necesaria para no retrasar la cirugía en pacientes que la necesitan de forma prioritaria.

Póster 03

HEMODIÁLISIS DE ALTO CUT-OFF JUNTO CON PLASMAFÉRESIS EN EL TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA POR CADENAS LIGERAS – EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

S. Ortiz, K. Javier, S. Costa, C. Villegas, P. Pérez, M. Orero, M. Roig, I. Luna, M. López, F. Carbonell, R. Collado, D. Ivars, M. Linares
Servicio de Hematología - Hospital General Universitario de Valencia

INTRODUCCIÓN

El daño renal agudo es común en pacientes con Mieloma Múltiple (MM), frecuentemente causado por la precipitación intratubular de las cadenas ligeras (CLL). La reducción de las CLL plasmáticas se asocia con mejoría y en ocasiones recuperación de la función renal¹. Múltiples trabajos han demostrado que la eliminación de las CLL, junto con tratamiento con quimioterapia, mejora la supervivencia². La precocidad así como la forma de eliminación es decisiva para la recuperación de la función renal. Así, la eliminación de las CLL mediante plasmaféresis se muestra menos eficaz que cuando dicha eliminación se realiza con hemodiálisis (HD) larga con filtros de alto cut-off (HD-HCO)³. Queremos describir nuestra experiencia con el tratamiento combinado como coadyuvante al tratamiento quimioterápico en la recuperación de la función renal e independencia dialítica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se han revisado las características clínicas y biológicas de los pacientes con diagnóstico de MM desde Julio de 2012 hasta Diciembre de 2015 que hayan recibido quimioterapia estándar junto con plasmaféresis y hemodiálisis con filtros HD-HCO para la eliminación de CLL. Se recogieron los valores de creatinina y de CLL en suero al inicio y fin de la terapia dual, así como el tipo de respuesta hematológica conseguida. En ausencia de histología renal, no se incluyeron pacientes cuya insuficiencia renal aguda podría haber sido causado por hipercalcemia, toxicidad farmacológica o componente pre-renal.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se recogieron un total de 7 pacientes que habían recibido el tratamiento dual desde el inicio de la insuficiencia renal, 4 hombres y 3 mujeres con una mediana de edad de 69 años (rango 36-82). El valor de creatinina media inicial fue de 7,28 mg/dL (Intervalo 4,24 – 11,95) y de la creatinina final 2,41 mg/dL (Intervalo 1,01 – 4,99). En 6 de los pacientes la insuficiencia renal se presentó al diagnóstico del MM, y en uno de ellos (Paciente 1) se presentó durante la evolución.

Todos habían recibido tratamiento citorreductor incluyendo Bortezomib en todos los esquemas. 3 pacientes (42,85%) consiguieron la independencia dialítica. Éstos 3 pacientes alcanzaron algún tipo de respuesta hematológica a diferencia de los pacientes que no lo consiguieron, la cual se observó en uno sólo de los pacientes que no recuperaron función renal.

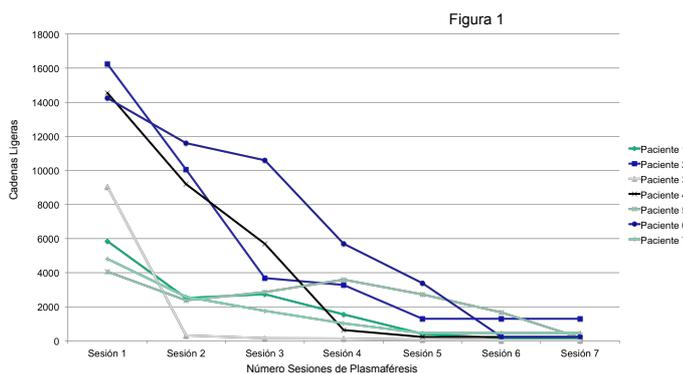
En la tabla 1 se describen las características clínico-biológicas de los pacientes estudiados.

En la figura 1 se representa la evolución de las cadenas ligeras en función al tratamiento dual.

Tabla 1

PTE	EDAD	SEXO	TIEMPO HD OÍAS	SESIONES DE RPT	INDEPENDENCIA DIALÍTICA	TTO SISTEMICO	RTA A TTO	TIPO DE CLL	CLL PRE	CLL POST	CREATININA PRE	CREATININA POST
1	67	M	570,00	4	No	PAD	RC	Lambda	5840	159	6,5	2,49
2	82	H	58,00	3	No	VD	NR	Kappa	16250	1287	4,43	4,99
3	78	H	40,00	4	No	VD	NR	Kappa	9050	25	7,42	3,02
4	65	M	99,00	3	No	VDT	NR	Kappa	14550	222	11,95	2,46
5	36	M	24,00	7	Si	PAD	RP	Lambda	4050	175	7,58	1,19
6	69	H	19,00	5	Si	VDT	VGPR	Lambda	14250	237	8,85	1,01
7	73	H	22,00	4	Si	VD	RP	Lambda	4810	39	4,24	1,49

RC: Respuesta completa – RP: Respuesta parcial – VGPR: Muy buena respuesta parcial – NR: No respuesta – RPT: Plasmaféresis
PAD: Adriamicina + Bortezomib + Dexametasona – VD: Bortezomib + Dexametasona – VDT: Bortezomib + Talidomida + Dexametasona



No hubo diferencias significativas en cuanto a la creatinina inicial ($p = 1$) y la cifra inicial de CLL ($p = 0,057$). Los pacientes que consiguieron la independencia dialítica la alcanzaron antes de cumplir 1 mes en tratamiento con hemodiálisis.

A pesar de la drástica reducción de cadenas ligeras libres que se consiguió rápidamente en todos los pacientes con el tratamiento dual, la recuperación de la función renal sólo se presentó en 3 pacientes. No parece ser determinante la cifra de cadenas ligeras libres al inicio del tratamiento en cuanto a la probabilidad de recuperar la función renal.

Los 3 pacientes que consiguieron independencia dialítica hicieron la nefropatía secundaria al depósito de CLL Lambda, si bien no está demostrado, algunos autores han propuesto que la nefropatía por cadenas Lambda tiene un mejor pronóstico en cuanto a recuperar la función renal³.

CONCLUSIONES

- ✓ La insuficiencia renal empeora el pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple, una rápida intervención con tratamiento quimioterápico y eliminación precoz de cadenas ligeras tanto con hemodiálisis con filtro de alto cut-off, como con plasmaféresis, puede revertir el daño renal y en algunos pacientes conseguir la independencia a la diálisis.
- ✓ El número reducido de pacientes es una limitación importante al momento de sacar conclusiones, sería interesante seguir reclutando pacientes así como poder contar con un grupo histórico comparativo de pacientes que sólo hayan recibido alguno de los dos tratamientos para eliminación de CLL y poder valorar el real beneficio del tratamiento dual

BIBLIOGRAFÍA:

1. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:777-84.
2. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *N Engl J Med* 2011;364(24):2365-6.
3. Borrego-Hinojosa J, Pérez-del Barrio M. P, Biechy-Baldan M. M. Tratamiento con hemodiálisis larga con filtros de alto cut-off en la nefropatía por cilindros del mieloma: nuestra experiencia. *Nefrología* 2013;33(4):515-23

Póster 04 2º PREMIO

LINFOMA FOLICULAR CON TRANSFORMACIÓN LINFOBLÁSTICA
EXPOSICIÓN DE DOS CASOS SINGULARES



A. Pérez, Al. Teruel, B. Navarro, M. Tormo, JL. Piñana, M. Calabuig, MJ. Remigia, P. Amat, M. Gómez, B. Ferrer, D. Mosquera, F. Medina, I. Ballester, L. Dávalos, MJ. Terol

Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Introducción

El linfoma folicular (LF) constituye aproximadamente el 22% a 40% de los LNH. El curso clínico es variable y puede producirse transformación a formas histológicas más agresivas hasta en un 30%. La mayoría de LF se transforma a un linfoma difuso de célula grande B (LDCGB), sólo un pequeño porcentaje muestran transformación a variantes inmunoblásticas, linfoma de Burkitt o linfoma linfoblástico.

La t(14;18)(q32;q21) ha sido identificada en el 70-95% de los casos de LF y conduce a la sobreexpresión de la proteína BCL2, que se cree que es un importante evento primario en el linfomagénesis a través de su efecto antiapoptótico. La sobreexpresión de BCL2 debido a la t(14;18), en los linfocitos B neoplásicos provoca resistencia a la apoptosis y favorece la proliferación en el centro germinal.

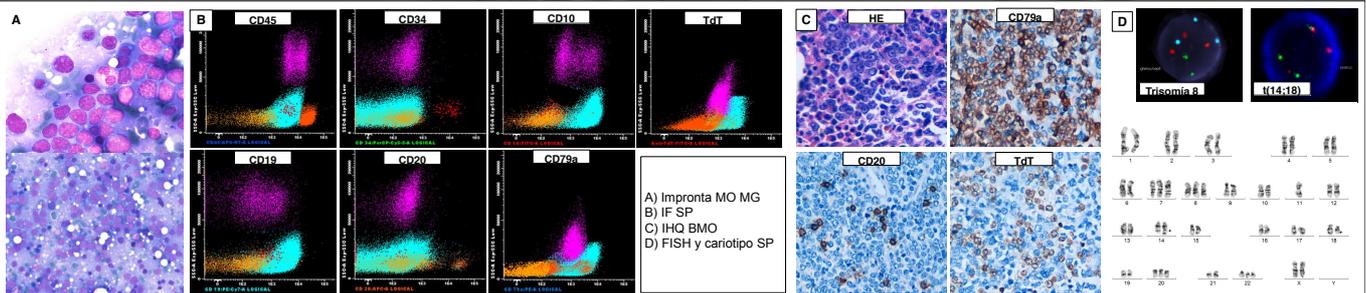
El reordenamiento del oncogén MYC es un sello distintivo del linfoma de Burkitt y puede ser identificado en el 10% de los pacientes con LDCGB. La proteína MYC es un factor de transcripción que controla la expresión de genes mediante su unión al DNA nuclear. El gen MYC está amplificado en varios tipos de cáncer, y se piensa que es un oncogén que codifica la proteína MYC, implicada en la regulación de la apoptosis. La translocación de MYC en el LF y LDCGB se cree que es un evento genómico secundario.

Se ha descrito que la transformación del LF a leucemia linfoblástica B incluye, generalmente, la desregulación de la expresión génica de MYC, típicamente a través del reordenamiento de IgH. Los casos de "double-hit" que implica la translocación de MYC y BCL2, a menudo no se identifican temprano y se asocian con un mal pronóstico.

DIAGNÓSTICO LINFOMA FOLICULAR							TRANSFORMACIÓN LINFOBLÁSTICA						
	Sexo y edad (años)	Diagnóstico	Citogenética FISH t(14;18)	IHQ	Tto 1	Resp.	Tiempo desde diagn.	Clínica	Alt. Citog	IHQ BMO / IF	Tto 2	PE	Exitus
CASO 1	Mujer 63	grado 1 estadio IVB (afectación MO) FLIPI 3	ADP t(14;18)	BMO: infiltración nodular intersticial por linfocitos CD20+ y BCL2+, siendo negativos para CD10, BCL6, CD23, CD43 y ciclina D1	R-CHOPx6 + RTX manten.	RC	15m	Pancitopenia, infiltración MO, masa retrovesical, adenopatías y esplenomegalia	FISH MO: 80% reordenamiento BCL2, no reordenamiento MYC 2ª recaída FISH: hiperploidía en las sondas de los Cr 1, 12, 19, 21, 22 y reordenamiento de BCL2 y de IgH	IHQ: Positivo CD79a, CD19, CD10, Bcl-2, CD43 y TdT. Es negativa para CD20, CD5, Bcl-6, CD23 y Ciclina D1. Ki-67 80%. IF AMO: CD45+d, CD19+, CD10+, CD22+, CD20+d, IgM+ Tdt+, CD24+ como marcadores de inmadurez, CD34-	R-ESHAP alternante con MTX/AraC (x 4 ciclos) + TALOG AIR DNE	Si +9m TALOG	Si
CASO 2	Mujer 61	grado 3a estadio IVA (nódulo mamario) MO no infiltrada FLIPI 2	ND	Nódulo mama: Positivo para CD20, BCL6 y BCL2, con coexpresión débil de CD23 y un escaso componente de linfocitos CD3 positivos. Ciclina D1 negativos	WW	-	12m	Pancitopenia, hipercalemia, expresión en SP e infiltración MO	FISH SP t(14;18) y amplificación o trisomía del cromosoma 8 Cariotipo SP 48-49XX, +7, +8, t(14;18)(q32;q21), +22	IHQ: Nidos con positividad para CD20, CD79a TdT. Se observan blastos <5% CD34+. IF SP: CD34-(100%), CD45+d, CD19+, CD10+, CD20-, CD38+, CD22+, HLADR+, CD117-, CD15+, CD56-, cyCD79a+, cyCD3-, cyIgM-, nTdT+, cyMPO-, CD24+, no se objetiva expresión kappa ni lambda de superficie ni intracitoplasmática	Burkimab-13	-	-

Tabla 1: Características de los dos casos de LF con transformación linfoblástica
Figura 1: Pruebas diagnósticas de la transformación linfoblástica Caso2.

Abreviaturas: ADP: adenopatía, IHQ: estudio inmunohistoquímico, Tto: tratamiento, WW: watch and wait, RC: respuesta completa, FISH: hibridación in situ con fluorescencia, BMO: biopsia médula ósea, IF: inmunofenotipo, AMO: aspirado médula ósea, SP: sangre periférica, TALOG: trasplante alogénico



Conclusiones:

- La transformación linfoblástica del LF ha sido documentada en un número limitado de casos.
- En entidades como en el LDCGB, el pronóstico del "double-hit" (DH) definido por FISH (translocación de MYC, BCL2 y/o BCL6) y "double protein" definido por IHQ, tienen peor pronóstico. En la literatura se ha descrito el término linfomas "atípicos" DH (sólo translocación de MYC o BCL2 y con alteración en el número de copias del otro gen, o el número de copias alteradas de ambos genes) comprobando que tienen un pronóstico similar a los linfomas DH. Estas entidades pueden ser aplicables a otros SLP-B y pueden ayudar a conocer el pronóstico de la enfermedad.
- En el diagnóstico inicial de LF en los dos casos, se demostró la presencia de t(14;18) IgH/BCL2, y en la transformación alteraciones numéricas del cromosoma 8 (implicando a MYC) en el Caso 2, y un cariotipo complejo en ambos casos, aunque no se evidenció t(8;14) en ninguno de los dos.
- La adquisición de alteraciones citogenéticas y moleculares adicionales, se postulan como eventos implicados en la transformación; y debido al diagnóstico previo de linfoma folicular y las diferencias en la patogenia, a la LAL-B de novo, es preferible el término transformación linfoblástica de LF. Es recomendable, cuando sea posible, evaluar el estado de "double-hit" por FISH.
- Estos pacientes suelen desarrollar la transformación fundamentalmente a nivel medular y se asocian a un pronóstico desfavorable.

Póster 05

VALIDACION DE R-MIPI Y VALOR PRONÓSTICO DE LA RESTRICCIÓN DE CADENA LIGERA EN EL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

Carolina Villegas, Sebastián Ortiz, Karla P. Javier, Sofía Costa, Pedro L. Pérez, María Teresa Orero, Rosa Collado, David Ivárs, Mónica Roig, Irene Luna, María López Pavía, Magdalena Sánchez, Mariano Linares, Félix Carbonell

Hospital General Universitario de Valencia
Correspondencia: caro.villegas.daros@gmail.com

Introducción

Se ha descrito una prevalencia de las cadenas ligeras κ entre los pacientes con linfoma de células del manto (LCM) indolente.¹ También en relación al LCM, se han estructurado distintos "scores" de riesgo según diferentes variables, uno de ellos es el MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*)², que ha sido revisado por Chihara *et al*, 2014³, proponiendo el MIPI-revisado (R-MIPI), para pacientes tratados con regímenes que contengan rituximab y que incluye 6 variables: edad, performance status (PS), recuento de leucocitos, lactato deshidrogenasa sérica (LDH), afectación de médula ósea y albúmina sérica.

Nuestro objetivo fue por un lado estudiar el valor pronóstico independiente del tipo de cadena ligera restringida y por otro validar el nuevo "score" pronóstico propuesto (R-MIPI) en nuestra serie de pacientes.

Materiales y métodos

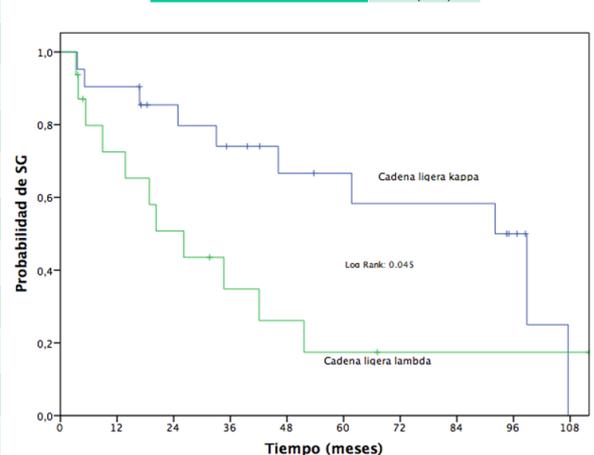
Revisamos 39 pacientes diagnosticados en nuestro centro entre 2000 y 2015, dos de ellos fueron excluidos por no disponer del estudio de las cadenas ligeras de superficie. Estudiamos todas las características basales recogidas como posibles factores pronósticos independientes de supervivencia global (SG). Las características basales de los 37 paciente incluidos se muestran en la tabla adjunta. En el análisis estadístico, aplicamos la regresión univariante de Cox, luego las covariables con $p < 0.1$ fueron incluidas en la regresión multivariante. La supervivencia se calculó por el método de Kaplan-Meier y se compararon por el test de Log-Rank.

RESULTADOS

Tras el análisis univariante y multivariante, 4 variables mostraron ser factores pronósticos independientes negativos para supervivencia global (SG): cadena ligera de superficie lambda, edad >70 años, hemoglobina <100 g/L y β -2 microglobulina >3.5 mg/L. Dividimos la cohorte de pacientes en 2 grupos, κ y lambda: no encontramos diferencias significativas en las características basales de ambos grupos, solo en SG: 97 vs. 25 meses respectivamente ($p=0.045$), figura adjunta. Al excluir del análisis a los pacientes con LCM (3 pacientes) indolentes se mantiene dicha diferencia: 91 vs. 20 meses respectivamente. ($p=0.039$)

	N (%) (37 pacientes)	Univariante		Multivariante	
		HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Edad ≥ 70 años	21 (57%)	2.229 (0.890-9.559)	0.079	7.104 (1.888-26.734)	0.017
Masculino	27 (73%)	1.04 (0.64-1.67)	0.87		
PS ≥ 2	6 (16%)	2.041 (0.647-6.444)	0.214		
Territorios ganglionares ≥ 2	10 (27%)	0.99 (0.37-2.59)	0.99		
Afectación de médula ósea	28 (76%)	1.009 (0.284-3.577)	0.989		
Afectación extranodal ≥ 2	10 (27%)	1.637 (1.006-2.662)	0.039		0.24
Leucocitos $\geq 15 \times 10^9/L$	12 (32%)	1.13 (0.46-2.75)	0.78		
Linfocitos $\geq 5 \times 10^9/L$	20 (54%)	1.09 (0.43-2.79)	0.85		
Hemoglobina ≤ 100 g/L	9 (24%)	3.779 (1.494-9.559)	0.003	4.947 (1.516-16.149)	0.003
LDH $>$ del límite superior de la normalidad	20 (54%)	0.51 (0.20-1.30)	0.15		
Albumin < 35 g/L	17 (46%)	2.441 (1.012-5.891)	0.041		0.71
β -2 microglobulina > 3.5 mg/L	17 (46%)	1.893 (1.143-3.134)	0.008	3.788 (1.163-12.332)	0.020
Lambda/Kappa	16/21	2.37 (0.99-5.69)	0.046	7.358 (2.030-26.665)	0.003

	N (%) (37 pacientes)
MIPI	
Bajo	3 (8%)
Intermedio	13 (35%)
Alto	21 (57%)
R-MIPI	
Bajo	2 (5%)
Intermedio bajo	4 (11%)
Intermedio alto	17 (46%)
Alto	14 (38%)



CONCLUSION

- Con el score R-MIPI la mayoría de nuestros pacientes se encuentra en el grupo de alto riesgo, así como con MIPI. No encontramos la prevalencia de cadenas ligeras de superficie lambda descrita por la OMS.
- 4 variables mostraron ser factores pronósticos independientes negativos para SG: cadena ligera de superficie lambda, edad >70 años, hemoglobina <100 g/L y β -2 microglobulina >3.5 mg/L.
- En el análisis de supervivencia observamos que el tipo de cadena ligera es un factor pronóstico independiente, lo cual se debe evaluar en una cohorte más amplia de pacientes con LCM para confirmar dicho resultado no descrito en la bibliografía previamente.

1. Ondrejka S. L., Lai R., Smith S. D. & His E. D. (2011). Indolent mantle cell leukemia: a clinicopathological variant characterized by isolated lymphocytosis, interstitial bone marrow involvement, kappa light chain restriction, and good prognosis. *Haematologica*, 96 (8), 1121-1127.

2. Hoster E., Dreyling M., Klapper W., Gisselbrecht C., van Hoof A., Kluijn-Nelemans H. C., Pfreundschuh M., Reiser M., Metzner B., Einsele H., Peter N., Jung W., Wörmann B., Ludwig W. D., Dührsen U., Eimermacher H., Wandt H., Hasford J., Hiddemann W. & Unterhalt M. for the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) and the European Mantle Cell Lymphoma Network (2007) A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*, 111, 558-565.

3. Chihara D., Asano N., Ohmachi K., Kinoshita T., Oyamoto M., Maeda Y., Mizuno I., Matsue K., Uchida T., Nagai H., Nishikori M., Nakamura S., Ogura M. & Suzuki R. (2015) Prognostic model for mantle cell lymphoma in the rituximab era: a nationwide study in Japan. *British Journal of Haematology*, 170, 657-668.

Póster 06

HEMODIÁLISIS EXTENDIDA CON FILTROS DE ALTA PERMEABILIDAD COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE EN EL MIELOMA MÚLTIPLE CON FRACASO RENAL AGUDO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO



A. Gascón, M. Fernández-Delgado, J. Clavel, R. García-Boyer, L. Linares, A. Blanquer, C. Cañigral, L. García, A. Lancharro, S. Almela, M. Gimeno, L. Serrano, G. Cañigral, E. Tamarit*, A. Pérez*, R. Pons*. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Servicio de Nefrología*. Hospital General U. de Castellón

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El fracaso renal agudo (FRA) en el mieloma múltiple (MM) se presenta entre el 12-20% de los pacientes y es un factor de mal pronóstico para la supervivencia¹. Entre el 1-13% de los pacientes requieren hemodiálisis (HD), siendo la supervivencia media de éstos inferior a 2 años².

La causa más frecuente de FRA es la producción excesiva de cadenas ligeras libres (CLL), que ocasiona una nefropatía por cilindros, conocida como riñón de mieloma. La reducción rápida de la concentración de dichas CLL en suero se asocia a una mayor probabilidad de recuperación de la función renal (FR)³. En los últimos años, la combinación de quimioterapia (QT) con técnicas de HD con filtros de alta permeabilidad, ha demostrado ser eficaz en la depuración rápida de las CLL y en la recuperación de la FR.

El objetivo de este estudio ha sido analizar el impacto de los esquemas de QT estándar junto con la HD de larga duración con filtros de alta permeabilidad, en la recuperación de la FR de pacientes con MM y necesidad de diálisis por FRA.

Tabla 1. Características de los pacientes

Número de pacientes	10
Edad, mediana (intervalo) (años)	64 (47-73)
Sexo, núm. (%)	
Hombres	7 (70)
Mujeres	3 (30)
Diagnóstico, núm. (%)	
MM bence-jones	7 (70)
MM IgG	2 (30)
MM IgA	1 (10)
Cadena ligera, núm. (%)	
kappa	5 (50)
lambda	5 (50)
Nivel CLL inicial, media (intervalo) (mg/L)	10.338 (64.500-514)
Creatinina sérica, media (intervalo) (mg/dL)	5,26 (9,6-2,04)
Calcio sérico, media (intervalo) (mg/dL)	10,9 (14,1-8,2)
Proteinuria, media (intervalo) (mg/24h)	7,63 (26,4-1,2)

Tabla 2. Características de la diálisis

Tipo de filtro, núm. (%)	
Filtryzer® BK-F	9 (90)
Theralite®	1 (10)
Sesiones, núm., media (intervalo)	11 (23-3)

CONCLUSIONES

En nuestra experiencia, la administración de QT basada en bortezomib combinada con HD con filtros de alta permeabilidad es una estrategia eficaz en el tratamiento del mieloma múltiple con FRA.

Nuestros resultados refuerzan anteriores estudios que afirman que una rápida reducción de las CLL se relaciona con una alta probabilidad de recuperación de la función renal.

MÉTODOS

Se incluyen 10 pacientes con MM y FRA diagnosticados en nuestro centro entre diciembre de 2012 y diciembre de 2015, a los que se les dializó con filtros de alta permeabilidad (Filtryzer® BK-F o Theralite®).

Todos los pacientes tenían al diagnóstico una cifra de creatinina superior a 2mg/dL y una concentración de CLL en suero >500mg/L. Así mismo, los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico con esquemas basados en bortezomib.

Las CLL en suero se midieron por nefelometría antes y después de cada sesión de HD.

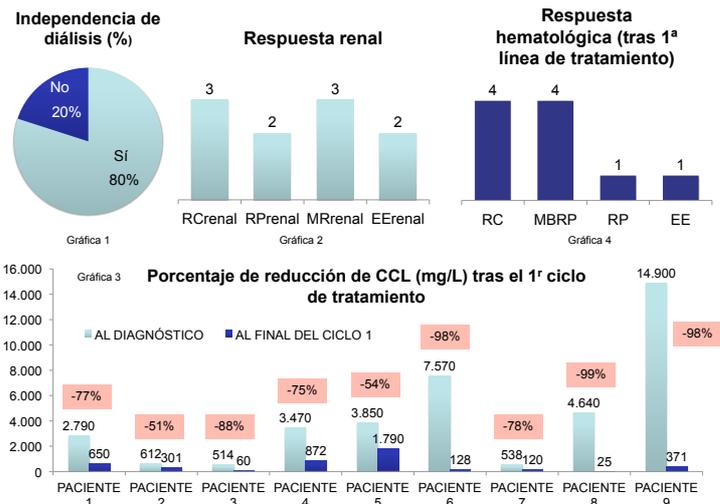
RESULTADOS

Se incluyeron 10 pacientes con MM de nuevo diagnóstico con una mediana de edad de 64 años, 7 de ellos con MM bence-jones. Solo 4 pacientes presentaban hipercalcemia al diagnóstico. La concentración media de CLL afecta al diagnóstico fue de 10.338 mg/L (tabla 1). Nueve pacientes fueron tratados con bortezomib-dexametasona bisemanal y 1 con bortezomib-adriamicina liposomal-dexametasona.

Los pacientes recibieron una media de 11 sesiones de HD de 5-6 horas de duración con buena tolerancia y sin presencia de complicaciones significativas (tabla 2).

El 80% de los pacientes alcanzó independencia de diálisis (gráfica 1). La respuesta renal alcanzada (según los criterios de IMWG) se muestra en la gráfica 2. El porcentaje de reducción de las CLL tras el 1º ciclo de tratamiento fue del 79.7% (51-99.5%) (gráfica 3).

En cuanto a la respuesta hematológica tras la 1ª línea de tratamiento, la tasa de respuestas globales fue del 90%, con 4 pacientes alcanzando RC, 4 MBRP, 1 RP y 1 EE (gráfica 4).



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kyle RA, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic Proc 2003;78:21-33.
- 2.- Bladé L, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. Arch Intern Med 1998;158:1889-93.
- 3.- Hutchinson C, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. J Am Soc Nephrol 2011;22:1129-36.

Póster 07

IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA INFORMÁTICO "GOTA" EN EL MANEJO ANALÍTICO Y CLÍNICO DE PACIENTES CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K.

Sofía Costa, Karla Javier, Sebastián Ortiz, María López-Pavía, Alicia de Miguel, Mónica Roig, Antonio Cerveró, Pedro Pérez, Irene Luna, Teresa Orero, Mariano Linares, Magdalena Sánchez, Rosa Collado, David Ivars, Félix Carbonell.

Hospital General Universitario de Valencia
Correspondencia: sofibcosta@gmail.com

INTRODUCCIÓN

En los últimos años el número de pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) en el área 9 (Hospital General Universitario de Valencia) se ha incrementado. Esto podría deberse entre otros al aumento de pacientes con fibrilación auricular (FA) en relación al envejecimiento poblacional¹. Actualmente el manejo de la terapia anticoagulante se realiza mediante programas informáticos que permiten el control telemático de los pacientes. Durante el año 2015 hemos implementado en nuestro Servicio el programa "GOTA" que además del control del tratamiento diferido a los centros de salud, permite un manejo estadístico de la información clínica de los pacientes.

Esta característica del sistema, nos permite conocer la situación de nuestros pacientes anticoagulados y poder seleccionar aquellos casos subsidiarios de cambios terapéuticos por mal control del INR a pesar de correcto cumplimiento terapéutico que a día de hoy podrían beneficiarse de nuevos anticoagulantes orales directos (ACODs) dentro del marco del sistema nacional de salud (SNS).

OBJETIVOS

- Describir la población de pacientes anticoagulados con AVK de nuestra área.
- Seleccionar de forma inicial pacientes candidatos a cambio de tratamiento con los nuevos anticoagulantes de acción directa

MATERIALES Y METODOS

Revisión de la información clínica del sistema GOTA tras la aplicación de varios criterios de búsqueda que nos ha permitido realizar un estudio descriptivo inicial sobre los pacientes anticoagulados con AVK de nuestra área.

Posteriormente se aplicaron nuevos parámetros de selección para elegir aquellos pacientes con FA no valvular (FANV), candidatos a cambio de AVK por ACODs en relación a su control de INR, seleccionando aquellos pacientes con TRT (tiempo en rango terapéutico) inferior al 65% calculado por el método de Rosendaal².

RESULTADOS

En el momento actual en nuestra área se controlan 5.520 pacientes en tratamiento con AVK. Las indicaciones de anticoagulación se detallan en la tabla 1. Durante el año 2015 se incluyeron 1053 pacientes cuyos motivos de anticoagulación se encuentran descritos en la tabla 2. El tiempo en rango terapéutico (TRT) del total de pacientes fue de 66%. En este último año hemos realizado 9783 controles con una media de 9.3 visitas al año por paciente.

Diagnóstico	Paciente / %
Fibrilación Auricular	3343 / 60.6
Tromboembolismo Venoso	519 / 9.4
Cirugía Vasculat	611 / 11
Otros	1047 / 19

Tabla 1.

Diagnóstico	Paciente / %
Fibrilación Auricular	740 / 70.3
Tromboembolismo Venoso	136 / 12.9
Cirugía Vasculat	92 / 8.7
Otros	85 / 8.1

Tabla 2.

De los 3343 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular hemos realizado una selección inicial de 778 pacientes (23% de los pacientes con FANV) que por un TRT inferior al 65% serían candidatos a cambio ACODs. Se trata de un listado inicial ya que hay que perfilar información no recogida como eventos quirúrgicos/hemorrágicos donde se haya suspendido la anticoagulación.

CONCLUSIÓN

- El empleo del sistema GOTA permite el conocimiento general de la situación de los pacientes anticoagulados en nuestra área.
- El 60.6% de los pacientes en tratamiento con AVK de nuestro centro son a causa de FA.
- El cribado de esta información clínica con la historia personalizada de los pacientes va a permitirnos seleccionar aquellos candidatos a cambio a ACODs dentro de las recomendaciones del SNS.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Chug et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. J Am Coll Cardiol. 2001;37(2):371-378.
- 2- Rosendaal et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost. 1993;69:236-9.



Póster 08

Correlación entre los resultados de la citometría de flujo multiparamétrica y la histología, en la detección de la infiltración de médula ósea al diagnóstico, en enfermedades linfoproliferativas. Experiencia en nuestro centro.

M.Gimeno, L.Linares, J Clavel, C.Cañigral, A.Gascón, R García Boyero, A. Lancharro, L.García, S.Almela, L.Serrano, M.Fernández-Delgado, M. Mas, A. Blanquer, G.Cañigral, E. Roselló*. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Castellón. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Castellón.

OBJETIVOS

Conocer la correlación que existe entre la citometría de flujo multiparamétrica (CMF) realizada en las muestras de aspirados medulares, para detectar la infiltración medular y los resultados de la histología/inmunohistoquímica de las biopsias de médula ósea, en las enfermedades linfoproliferativas (LNH-B y T), diagnosticadas en el último año en nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron de forma retrospectiva los resultados del análisis por CMF y del estudio histológico de 45 biopsias y aspirados de médula ósea de 49 pacientes diagnosticados de LNH-B y T durante el año 2015, como parte del estudio de extensión. Se excluyeron del análisis los linfomas de Hodgkin, las LLC-B y las Tricoleucecias. En 4 muestras de las 45 revisadas, el aspirado no pudo valorarse por ser seco. Las muestras de los aspirados medulares, fueron obtenidas por punción-aspiración en cresta iliaca posterosuperior, en el mismo momento de la realización de la biopsia medular y conservadas para su análisis en tubos de EDTA. Se utilizó como panel de screening el tubo LST(Euroflow), para el análisis por citometria de flujo de las muestras de médula ósea, con los siguientes anticuerpos monoclonales : CD45, CD19, CD3, CD4, CD8, CD5, TCRGD, Kappa, Lambda. Los resultados fueron analizados por un programa de análisis para citometría de flujo de 8 colores.

RESULTADOS

Los diagnósticos histológicos fueron los siguientes: *tabla 1*

Los resultados del estudio histológico y del análisis por CMF para la detección de la infiltración medula ósea, **coinciden** en 30 muestras de los 41 casos con aspirado y biopsia valorable, es decir **en el 73%** de las muestras analizadas.

tabla 1

Diagnóstico	número de casos
Linfoma de células del manto	6
Linfoma folicular	11
Linfoma DCGB	13
Linfoma MALT	3
Linfoma linfoplasmocítico	5
Otros linfomas B	4
Linfomas T	3

Diagnostico	n	Infiltración BMO	Resultado CMF
linfoma de células del manto	6	5	- 3 concuerdan con infiltración BMO. - 1 infiltración por CMF y no por BMO. -1 infiltración por BMO y no por CMF. - 1 aspirado seco (infiltrado por BMO).
Linfoma folicular	11	5	- 4 concuerdan con infiltración BMO. - 5 concuerdan con NO infiltración por BMO. - 1 aspirado seco (no infiltrado por BMO). - 1 no concordancia (no por CMF y sí por BMO).
Linfoma DCGB	13	4	- 1 concuerda con infiltración BMO - 7 concuerdan con NO infiltración por BMO. - 2 infiltración por CMF y no por BMO. -2 infiltración por BMO y no por CMF. - 1 aspirado seco (infiltrado por BMO).
Linfoma MALT	3	1	- 1 concuerda con infiltración. - 2 concuerdan con NO infiltración.
Linfoma linfoplasmocítico	5	4	- 3 concuerdan con infiltración por BMO. - 1 concuerda con NO infiltración. - 1 no concordancia (infiltrado por BMO y no por CMF).
Otros linfomas B	4	2 (Linfoma de la zona gris, y L.Burkitt)	- 2 no concuerdan con la infiltración por BMO (1 aspirado seco). - 2 muestran infiltración por CMF y no por BMO (LEZM y Linfoma inmunoblástico).
Linfomas T	3	1	- 1 concuerda con infiltración por BMO. - 2 concuerdan con NO infiltración por BMO.

De las 4 muestras en las que el aspirado fue seco, la biopsia de médula ósea mostraba infiltración por linfoma en 3 (1 Linfoma Burkitt, 1 Linfoma DCGB Burkitt-like y 1 Linfoma de células del manto). La CMF no fue capaz de detectar la infiltración medular en 5 muestras donde la histología y la inmunohistoquímica sí la detectaron. En otras 5, la CMF fue capaz de detectar la presencia de infiltración por células B monoclonales, que la histología/inmunohistoquímica no pudo detectar.

CONCLUSIONES

La CMF de la médula ósea en los síndromes linfoproliferativos es una herramienta útil y fiable para la detección de la infiltración medular en el estudio de extensión de los síndromes linfoproliferativos crónicos, no obstante, sus resultados, no pueden sustituir en ningún caso el análisis histológico, que por el momento es el único validado para confirmar la infiltración medular en las enfermedades linfoproliferativas crónicas.

Póster 09 1^{er} PREMIO

REGISTRO PROSPECTIVO MULTICÉNTRICO DE PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. RESULTADOS PRELIMINARES

Panero M, Mascarell M, Marriaga L, Ribas P, Jarque I, López A, Pérez PL, Avaria A, Castillo I, Guinot M, Gascón A, Beltrán S, Montava A, Remigia MJ, Arnao M, Lorente P, Ruiz MA, Ibáñez F, Villarubia B, Sánchez JL, Ferrer R, Fernández P, Blanés M, Mauricio A, Fernández P, Conesa V, de la Rubia J, Cejalvo MJ.
 Grupo de Estudio de Mieloma (GREMI) de la Comunidad Valenciana.

INTRODUCCIÓN:

El mieloma múltiple (MM) es el prototipo de las gammopatías monoclonales malignas y una de las neoplasias hematológicas más comunes con una incidencia estimada de 3-5 casos/100.000 habitantes y años. Sin embargo, no existen datos fiables de la incidencia de esta neoplasia en España.

Con intención de conocer la incidencia y prevalencia del MM en el año 2013 el Grupo de Estudio de Mieloma (GREMI) en la Comunidad Valenciana (CV) puso en marcha un registro multicéntrico, prospectivo, abierto, de pacientes con gammopatías monoclonales malignas (MM y amiloidosis primaria) con el objetivo de obtener información real sobre la epidemiología, incidencia y prevalencia de éstas enfermedades en nuestro medio.

OBJETIVO:

Descripción de los resultados preliminares de los pacientes con MM diagnosticados de MM en la CV entre los años 2013 y 2015 e incluidos en el Registro de Gammopatías Monoclonales del GREMI. El estudio ha sido aprobado por la AEMPS y clasificado como Estudio Observacional No Post Autorización.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Una vez confirmado el primer diagnóstico de MM de todo paciente estudiado en cualquiera de los hospitales públicos o privados de la CV se registran las características clínicas a la presentación en una base de datos *on line*. En este trabajo se realiza una descripción de las principales características de los pacientes incluidos hasta el 31 de diciembre de 2015. Para el cálculo de incidencia se ha utilizado la población de la CV según datos del Instituto Nacional de Estadística del año 2015 (5004844 habitantes).

RESULTADOS:

Se han incluido un total de 393 pacientes de 23 hospitales (Figura 1). Las principales características al diagnóstico se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes al diagnóstico

	N	393	%
Sexo	Hombres	187	47,58%
	Mujeres	206	52,42%
Edad	Menor de 50	11	2,80%
	50 A 65	108	27,48%
	66 A 80	197	50,13%
	Mayor de 80	77	19,59%
Mediana de la serie global		72	
Cadenas pesadas	IgG	205	52,16%
	IgA	101	25,70%
	IgD	6	1,53%
	Bence Jones	66	16,79%
	No secretor	15	3,82%
Cadenas ligeras	Kappa	234	59,54%
	Lambda	159	40,46%
LDH	Aumentada	60	15,27%
	Normal	333	84,73%
GMSI#1	No	355	90,33%
	Si	38	9,67%
Estadio ISS	1	133	33,84%
	2	91	23,16%
	3	169	43,00%
Lesiones óseas #2	Mayores	171	43,51%
	Menores	62	15,78%
	Osteoporosis	28	7,12%
	Sin lesiones óseas	110	27,99%
Creatinina	<2 mg/dl	283	72,01%
	>2 mg/dl	108	27,48%
	fallos de registro	2	0,51%

#1 Gammapatía monoclonal de significado incierto

#2 Datos no disponibles en 22 pacientes que representan el 5,6%

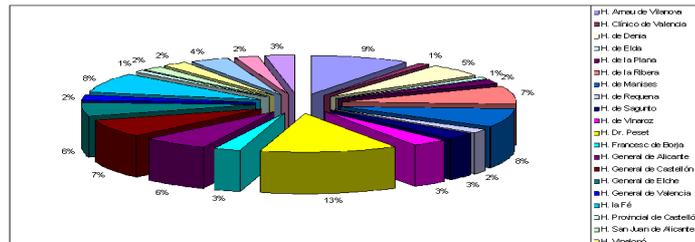


Figura 1. Registro de pacientes por centro participante

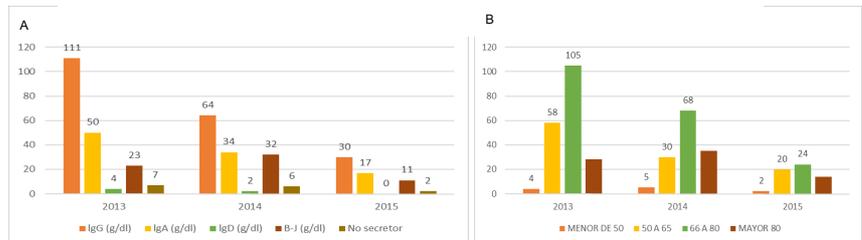


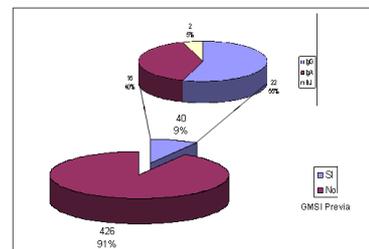
Figura 2. A. Incidencia por años según tipo de cadena pesada (A) y edad al diagnóstico (B)

INCIDENCIA	2013	2014	2015
	1,2 casos/100000 hab/año	2,9 casos/100000 hab/año	4,9 casos/100000 hab/año



Figura 3. Incidencia por años según estadio ISS

Figura 4. Pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto conocida previo al diagnóstico de mieloma múltiple.



CONCLUSIONES:

La incidencia observada en los años 2013 y 2014 es inferior a la habitualmente descrita probablemente por la incorporación paulatina de los diferentes hospitales al Registro. En el año 2015, la incidencia observada se acerca a la esperada en nuestro ambiente.

La mediana de edad al diagnóstico es la habitualmente descrita, con un tercio de los pacientes con menos de 65 años y casi un 20% con más de 80 años.

El número de pacientes con GMSI conocida previo al diagnóstico de MM (9%) está por debajo del publicado, lo que subraya la dificultad de realizar un seguimiento adecuado de estos procesos al tratarse de un grupo de pacientes extremadamente heterogéneo.

Se pretende continuar con el Registro durante 2-3 años más con la recogida de datos de tratamiento y supervivencia para tener información de la vida real acerca de la evolución de estos pacientes en nuestro medio.

Póster 10

REUNIÓN ANUAL DE LA

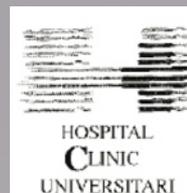
Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia

VALENCIA
18-19 FEBRERO 2016

TOXICIDAD PULMONAR POR AZACITIDINA: REPORTE DE UN CASO

Dávalos L.¹; Tormo M.¹; Calabuig M.¹

¹ Servicio de Hematología y Hemoterapia HCUV



INTRODUCCIÓN

- Azacitidina es un agente hipometilante del ADN, análogo de la citidina, el cual es la opción terapéutica de primera línea para el tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos.
- Aunque la terapia con azacitidina es comúnmente bien tolerada y puede ser administrada ambulatoriamente, presenta varios tipos de efectos adversos hematológicos y no hematológicos (nauseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, parestias, fatiga, mucositis, etc.).
- Varios estudios recientes han reportado el desarrollo de un cuadro de neumonitis intersticial aguda no infecciosa en relación con el tratamiento con azacitidina en pacientes con síndrome mielodisplásico.
- Describimos el caso de una paciente de nuestro servicio con el diagnóstico de síndrome mielodisplásico de riesgo intermedio que desarrolló dicha complicación durante el 5º ciclo de tratamiento con azacitidina.

CASO CLÍNICO

- Mujer de 81 años diagnosticada en enero 2015 de un Síndrome Mielodisplásico a raíz del estudio de cuadro de neutropenia.
- Antecedentes: Dislipemia, osteoporosis, trastorno ansioso-depresivo. Independiente ABVD.
- AMO: Síndrome Mielodisplásico tipo CRDML con llamativa displasia mieloide.
- Citogenética: Cariotipo 46 XX [20]. FISH: Del 17p (55%).
- IPSS: Intermedio-1. IPSS-R: Intermedio.

PRUEBAS AUXILIARES

- Hemograma: Hb 7.1 g/dL, leucocitos 17.7 x10⁹/l (neutrófilos 15.2 x10⁹/L), plaquetas 129 x10⁹/L.
- Bioquímica: Creatinina 0.86 mg/dL, PCR 62.4 mg/L.
- Autoinmunidad: FR <10 UI/mL, ANA y anti-dsDNA negativos, c-ANCA y p-ANCA negativos.
- Rx tórax: Infiltrados parcheados de distribución periférica en campos medios e inferiores de ambos pulmones.
- Hemocultivos y urino cultivo negativos.
- Cultivos de LBA y BAS negativos. Virus respiratorios negativos.
- Citología LBA: Linfocitos 63%, histiocitos 27%, neutrófilos 7% y eosinófilos 3%. Citometría: CD3 85%, CD19 3%.

TRATAMIENTO

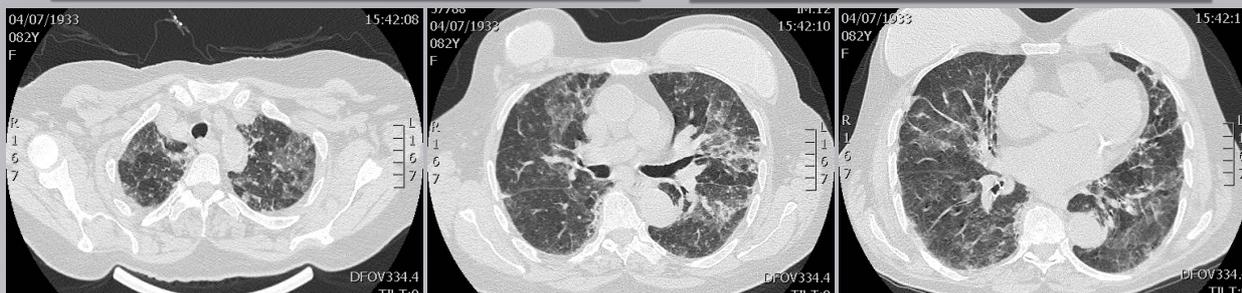
- Darbepoietina 300 mcg/sc/sema laes. NULA RESPUESTA.
- Dada la sintomatología anémica y los altos resquemientos transfusionales de la paciente se decide iniciar tratamiento con Azacitidina a 75mg/m²/día por 7 días.
- Ciclo 1: 15/06/2015.

DÍA +2 DEL 5º CICLO.

- Cuadro febril de 72 horas de evolución (hasta 38.9°C) y aumento de tos con expectoración verdosa. Disuria de 1 mes de evolución, recibe tto con Ciprofloxacino. UC resistente. Se inicia tratamiento con Azacitidina.
- Se decide detener Azacitidina por cuadro infeccioso.
- Exploración física: Crepitantes finos bibasales a predominio derecho. SpO₂ 92% (FiO₂ 0.21).
- Se solicita TC torácico: NEUMOPATÍA INTERSTICIAL INESPECÍFICA.

INGRESA DEL DÍA +26 DEL 5º CICLO

- Nuevo cuadro febril. Clínica de tos seca de 1 mes de evolución.
- Recibe Levofloxacino por 7 días y es dada de alta.
- Se completó estudio neumológico con fibrobroncoscopia.



- Tras valoración por Neumología que sugiere probable relación de la administración de la azacitidina con el desarrollo de la neumopatía intersticial se inicia tratamiento con prednisona a 1mg/kg en pauta descendente.
- Se decide suspender el tratamiento con azacitidina definitivamente.
- Valoración neumológica tras dos meses de tratamiento: Mejoría de la tos, mejoría de los infiltrados en vidrios deslustrado.

CONCLUSIONES

- La asociación de fiebre, disnea y tos en pacientes recibiendo azacitidina debe alertarnos de la posible presencia de una neumopatía intersticial y debe ser considerada en el abordaje diagnóstico de estos pacientes que se presentan con dicho cuadro clínico.
- Según la literatura, los tiempos de desarrollo del cuadro neumológico desde el inicio del tratamiento con azacitidina son variables, habiéndose reportado casos tras el inicio del 1º ciclo hasta tan tarde como el 11º ciclo. Esto sugiere diferentes mecanismos de lesión tisular.
- Se debe investigar los mecanismos de daño tisular pulmonar vinculados a la terapia epigenética. Procurar la valoración histopatológica siempre que sea posible.

*BIBLIOGRAFÍA: Case Reports in Hematology Vd 2015, article ID 357461. Intem Med 2014, 53; 1165-1169. Drug Design, Development and Therapy 2010; 221-229. Intem Med 2012, 51; 2411-2415. Resp Care 2012; 57(4): 631-633.

Póster 11

Síndrome cerebeloso agudo por toxicidad de arabinósido de citosina: Seguimiento por imagen

Hernani R^{1,5}, Gil-Perotin S^{2,5}, Bataller L², Jarque I¹, Martí-Bonmati L³, Carreres-Polo J³, Sopena P⁴, Loiza-Góngora JL⁴, Martínez MF¹, Carretero C¹, Iacoboni G¹, Romero S¹, Balaguer A¹, Sempere A¹, Sanz J^{1,5}, Arilla MJ¹, Regadera A¹, Montesinos P¹, Lorenzo I¹, Lopez F¹, Sanz G^{1,5}, Sanz MA^{1,5}.

1 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España.
2 Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España.
3 Servicio de Radiología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España.
4 Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España.
5 Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia, Valencia, España.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España



INTRODUCCIÓN

El tratamiento del linfoma cerebral primario (LCP) no está claramente definido hoy en día. La mayoría de esquemas incluyen una combinación de altas dosis intravenosas de metotrexate (MTX) y arabinósido de citosina (Ara-C).¹ Ambos fármacos cruzan la barrera hematoencefálica (BHE) y pueden producir neurotoxicidad sobre el sistema nervioso central (SNC).²⁻⁵ Presentamos el caso de un síndrome cerebeloso agudo posterior a un fracaso renal agudo, en un paciente de 54 años con LCP, tras el tercer ciclo de altas dosis de MTX y Ara-C (MTX 3.5g/m² día +1; Ara-C 4g/m² días +2 y +3).

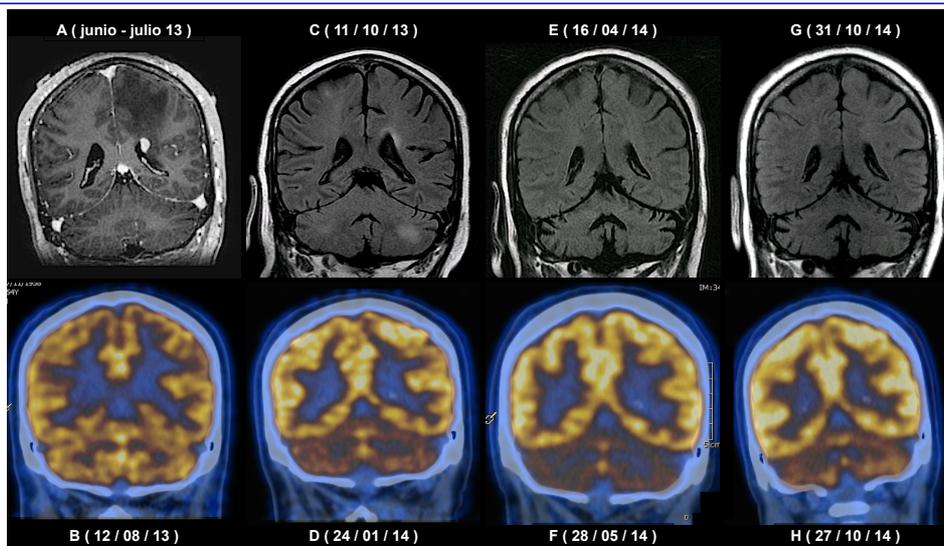
OBJETIVO

Conocer la evolución, tanto morfológica como funcional, del cerebelo que ha sufrido toxicidad por Ara-C. De forma secundaria, entender metabolismo de MTX y Ara-C, así como las interacciones entre ambos fármacos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Por la naturaleza de la enfermedad, contamos con imágenes previas a la toxicidad, tanto de resonancia magnética nuclear (RMN) como de tomografía por emisión de positrones (PET). De igual forma, el seguimiento del paciente se ha efectuado mediante estas dos técnicas, lo que permite valorar la evolución de los cambios estructurales (por RMN) y funcionales (por PET) que acontecen en el cerebelo a lo largo del tiempo.

RESULTADOS



La RMN inicial mostraba tres lesiones periventriculares, con realce sólido y edema perilesional significativo (A).

Tras la biopsia cerebral se iniciaron corticoides, alcanzando rápidamente una respuesta metabólica completa (B).

La RMN efectuada inmediatamente tras la sospecha de toxicidad mostró la práctica resolución de las lesiones del linfoma, sin edema significativo y con depósitos residuales de hemosiderina. Se apreciaba alteración difusa de la sustancia blanca a nivel de los hemisferios cerebelosos, mientras que la arquitectura estaba conservada (C).

Con el paso del tiempo, la alteración difusa se resolvió, mientras que se desarrolló de forma progresiva una atrofia cerebelosa (E y G).

Por el contrario, el PET post-toxicidad ya mostraba un hipometabolismo (D), que se ha mantenido en posteriores controles (F y H).

DISCUSIÓN

Tanto MTX como Ara-C atraviesan la BHE y pueden causar neurotoxicidad. Se ha postulado que la homocisteína acumulada en el SNC puede ser la causante de la toxicidad neurológica del MTX. Se han descrito cuadros de meningitis aséptica, mielopatía transversa, encefalopatía aguda/subaguda (aparecen en menos de 24h y dentro de la primera y segunda semana, respectivamente; suelen ser autolimitadas, y resolverse sin secuelas) y leucoencefalopatía (la complicación más grave, apareciendo meses o años tras el tratamiento, existiendo una degeneración de la sustancia blanca y atrofia cerebral en la RMN). En cuanto al Ara-C, son las células de Purkinje del cerebelo las que más sufren en caso de toxicidad, manifestándose a los 2-5 días de tratamiento (en nuestro paciente entre los días 4-6). Suele manifestarse como somnolencia, desarrollándose rápidamente un síndrome cerebeloso, que varía desde ataxia leve hasta incompatibilidad para sentarse o deambular. Las convulsiones se han descrito, pero son raras. Puede recuperarse parcialmente. Existen datos previos que sugieren que tanto la forma activa del Ara-C, como su metabolito inactivo, pueden ser causantes de la neurotoxicidad. Ambos metabolitos se excretan por vía renal, de manera que en caso de un fracaso renal agudo, en este caso por precipitación intratubular de MTX, la concentración de ambos aumenta.

CONCLUSIÓN

El Ara-C produce neurotoxicidad cerebelosa, que a la larga produce una atrofia progresiva de ambos hemisferios, detectada por RMN, así como un hipometabolismo, ya detectable desde el cuadro agudo mediante PET. Las concentraciones plasmáticas de Ara-C dependen en gran modo del metabolismo hepático y eliminación renal. Ambos procesos pueden verse afectados en caso de toxicidad renal por MTX, a pesar de las medidas preventivas que se toman.

BIBLIOGRAFÍA

- Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, Hottinger AF, Preusser M, Ruda R, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *The Lancet Oncology*. Elsevier; 2015 Jan 7;16(7):e322-32.
- Baker WJ, Royer GL, Weiss RB. Cytarabine and neurologic toxicity. *J Clin Oncol*. 1991 Apr;9(4):679-93.
- Lazarus HM, Herzig RH, Herzig GP, Phillips GL, Roessmann U, Fishman DJ. Central nervous system toxicity of high-dose systemic cytosine arabinoside. *Cancer*. 1981 Dec;48(12):2577-82.
- Mahotra P, Mahi S, Lal V, Kumari S, Jain S, Varma S. Cytarabine-induced neurotoxicity responding to methyl prednisolone and research. *Chandigarh, India. Ann J Hematol*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2004;77(4):416-6.
- Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leucoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JCO. American Society of Clinical Oncology*; 2014 Mar 20;32(9):949-59.

Póster 12



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS: A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Panero. M; Marriaga. L; Pose. P*; Mascarell. M; Donato. E; Fernandez-Zarzoso. M; Sayas. MJ; De la Rubia. J. Servicio Hematología, *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Dr. Peset, Valencia.

Introducción:

Las neoplasias linfoides son tumores originados en células linfoides detenidas en diferentes estadios madurativos, lo que explica su gran heterogeneidad biológica y clínica. Incluyen una variedad de enfermedades que en ocasiones plantean problemas diagnósticos en la práctica hematológica. El diagnóstico preciso de los mismos requiere considerar en conjunto las manifestaciones clínicas, la morfología y el inmunofenotipo, aunque en algunos casos es necesario además realizar estudio citogenético y molecular, para un diagnóstico correcto de la enfermedad.

Objetivos:

- Realizar un correcto diagnóstico diferencial teniendo en cuenta la presentación clínica, hallazgos de laboratorio y exploraciones complementarias.
- El diagnóstico de certeza de un linfoma debe fundamentarse siempre en una biopsia tisular, a ser posible la biopsia de un ganglio linfático.

CASO 1

Mujer de 53 años diagnosticada en 2012 de Linfoma Burkitt estadio II-B, con masa bulky abdominal. Completó 6 ciclos de QT según esquema R-Hypercvad/R-MTX-ARAC, alcanzando 1º remisión completa. Desde entonces sin incidencias.

En Octubre 2014, 2 años después, consulta por aumento de adenopatías cervicales de 3 semanas de evolución sin otra sintomatología asociada. Al examen físico se palpan adenopatías cervicales bilaterales, algunas de hasta 3 cm de diámetro. Resto de exploración sin hallazgos de interés.

Se solicita analítica completa, biopsia de adenopatía cervical y TC cervical, torácico y abdominopélvico.

Estudio analítico normal incluyendo LDH y beta2 microglobulina.

A pesar de solicitud de biopsia, a la paciente sólo le realizan una PAAF, con resultado de estudio citológico compatible con Linfoma Burkitt..

TC solicitado con presencia de adenopatías cervicales izquierdas siendo la de mayor tamaño de un eje corto de 13,6 x 20 mm. Sin adenopatías significativas en regiones axilares, mediastínicas. Nódulo pulmonar con bordes espiculados y broncograma aéreo interno en LSI de 13 mm en la actualidad con características radiológicas de malignidad. Estenosis bronquial del bronquio de la llingula y del LII con bronquiectasias en lóbulo inferior.

Tras valoración, llama la atención la discrepancia entre la clínica con lenta evolución del cuadro adenopático sin síndrome constitucional asociado, estudio analítico normal y hallazgos en TC, con informe de anatomía patológica (PAAF).

Ante la discrepancia del estudio histológico, se decide solicitar nuevamente biopsia ganglionar.

Pensando como posibilidad una segunda neoplasia, se solicita broncoscopia, que se informa como estenosis bronquial sin observar lesiones endobronquiales.

Se obtienen muestras de lavado broncoalveolar (LBA) y aspirado bronquial (BAS) para microbiología y anatomía patológica. En estudio citológico se confirma la negatividad para celularidad maligna.

Cultivo del BAS positivo para *Moraxella catarrhalis*

Resultado de biopsia adenopatía cervical: HIPERPLASIA FOLICULAR CON CENTROS PROGRESIVAMENTE TRANSFORMADOS. SIN EVIDENCIA DE INFILTRACIÓN POR LINFOMA DE BURKITT

Ante estos hallazgos, se descarta la sospecha de recaída de linfoma Burkitt y se inicia tratamiento antibiótico que completa sin incidencias y posterior resolución. TC de control disminución de la lesión en LSI.

CASO 2

Mujer de 35 años, sin antecedentes médicos de interés, natural de México, que consulta en Urgencias en el año 2011 por cuadro constitucional de 1 mes de evolución con síntomas B, y aparición de adenopatías cervicales durante la semana previa. Asocia fiebre alta las últimas 24 horas y alteraciones del tránsito gastrointestinal.

A la exploración física destacan:

- regular estado general. Ictericia mucocutánea
- adenopatías laterocervicales y supraclaviculares de pequeño tamaño (1-2 cm)
- hepatomegalia palpable, dolorosa

Analíticamente llama la atención el aumento de enzimas hepáticas con un patrón de citolisis grave, trombopenia y aumento marcado de LDH y Beta2 microglobulina.

Se realiza un TC corporal completo donde informan de múltiples adenopatías cervicales y en región supraclavicular izquierda. Derrame pleural y pequeña cantidad de líquido libre intraperitoneal con hepatoesplenomegalia. Conclusión: 1º sospecha clínica de síndrome linfoproliferativo.

Biopsia de médula ósea: hipocelular, sin presencia de infiltración por proceso linfoproliferativo
Biopsia de adenopatía cervical: linfadenitis reactiva con histiocitosis y plasmocitosis.

Estudio hepatitis autoinmune negativo

Estudio microbiológico completo:

- Serologías VIH, VHB, VHC, VHE, VH: Negativas
- VHZ, CMV, VEB IgM negativas, IgG positivas con PCR negativas
- Mantoux negativo; Rickettsia, Coxiella, RPR, Leptospira y Borrelia negativo
- Serología Leishmania, Plasmodium y Toxoplasma negativas
- Parvovirus y dengue negativo
- Rosa de Bengala, prueba de Wright y Coombs Positiva

Finalmente la paciente fue diagnosticada de Sepsis por *Brucella melitensis*

ANATOMÍA PATOLÓGICA

P.A.A.F.

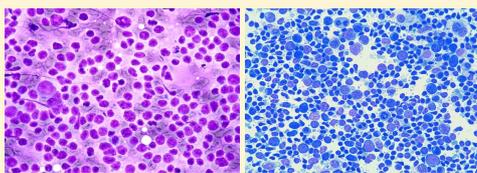


Imagen 1: Tinción Diff quick

Imagen 2: Tinción Diff quick

BIOPSIA

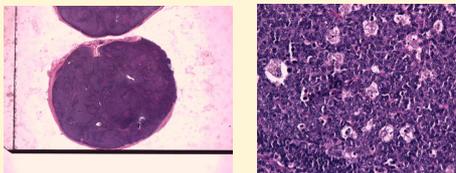


Imagen 3: Ganglio. Tinción Hematoxilina eosina

Imagen 4: Tinción Hematoxilina eosina

MICROBIOLOGÍA



Imagen 5 y 6: *Brucella melitensis*

Conclusiones:

- El diagnóstico correcto de un linfoma, como el linfoma de Burkitt, debe basarse en un estudio histológico realizado tras biopsia escisional.
- El estudio citológico con PAAF no es suficiente para establecer un diagnóstico de certeza, pudiendo inducir a errores o confusiones, como en el caso 1.
- Si bien las técnicas de imagen son de gran ayuda y orientación, no ofrecen valor de certeza como un estudio histológico.
- Dentro del diagnóstico diferencial debemos tener en cuenta infecciones bacterianas subagudas/crónicas como la brucelosis (caso 2), tuberculosis y sífilis.

Póster 13

INTERCAMBIO PLASMÁTICO TERAPÉUTICO. EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO.

L. Serrano, M. Fernández – Delgado, S. Almela, M. Gimeno, D. Linares, R. García Boyero, J. Clavel, A. Gascón, E. Viciano, C. Cañigral, A. Blanquer, A. Lancharro, L. García, G. Cañigral. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón.

INTRODUCCIÓN

El intercambio plasmático terapéutico (ITP), tiene como finalidad el procesamiento de la sangre mediante un sistema extracorpóreo con el objetivo de eliminar aquellas sustancias patogénicas implicadas en el mecanismo de una enfermedad, eliminándose del plasma en un volumen que debe ser sustituido en forma de Albúmina 5% o plasma fresco congelado (PFC).

OBJETIVOS

Conocer las características de la utilización del intercambio plasmático terapéutico en nuestro centro: indicaciones, respuesta y régimen de utilización, así como los tratamientos concomitantes y efectos adversos derivados del mismo.

MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, de 20 pacientes sometidos a IPT entre Diciembre de 2013 y Diciembre de 2015. Se definió respuesta parcial o completa, a la respuesta clínica y/o analítica intermedia o total respectivamente, comparando la situación basal previa y posterior al procedimiento. En cuanto al régimen de utilización del IPT, se definió régimen de 1ª línea cuando este fue o formó parte del tratamiento inicial a pesar de combinarse con otros tratamientos farmacológicos y, en régimen de 2ª línea cuando su utilización se llevó a cabo tras el fracaso de cualquier otra línea de tratamiento previo. Se efectuó un análisis descriptivo utilizando el paquete estadístico SPSS v15.0.

RESULTADOS

Se realizaron un total de 20 IPT, la mayoría en enfermedades nefrológicas (50%), seguidas de neurológicas (35%) y hematológicas (15%). En nefrología, principalmente fueron patologías por Vasculitis ANCA+ (67%), en neurología enfermedades desmielinizantes incluido esclerosis múltiple (37.5%) y hematológicas la PTT fue la más frecuente (67%). Se alcanzó algún tipo de respuesta en un 75% de casos, de las cuales tan solo un 26.7% fueron respuestas completas, la mayoría de estas, casos de MAT. El resto, 73.3% fueron respuestas parciales, un 54.55% fueron en Neurología y el 44.55% restante en Nefrología. En cuanto al régimen de utilización, solo un 25% de los casos se llevó a cabo como tratamiento de primera línea. De estos, la mayoría fue en enfermedades hematológicas y tan sólo en un caso de patología no hematológica por Miastenia Gravis. Cabe destacar que, el 90% de los IPT se combinaron con otro tipo de terapia, siendo el 100% de las neurológicas y el 89% de las nefrológicas. En cuanto a los efectos adversos, en el 40% de los casos, se presentó algún tipo de reacción, principalmente en forma de hipotensión arterial, parestesias y urticarias leves con buena respuesta a fluidoterapia, calcio oral y antihistamínicos respectivamente. Referente al número de sesiones, las patologías hematológicas y, en concreto la PTT son las que más sesiones necesitaron, seguido de las nefrológicas y en último lugar las neurológicas.

	PATOLOGIA	SESIONES	M	RESPUESTA	TTO CONCOMITANTE	LINEA	EEAA
NEFROLOGIA	Crioglobulinemia	6	6.7	Parcial	Metilprednisolona	2ª	NO
	SHUa	9		Parcial	NO	1ª	NO
	Scholein-Henoch	9		Parcial	Prednisona/Genoxal	2ª	NO
	GMN-ANCA+	7		NO	Prednisona/Genoxal	2ª	Broncoespasmo
		4		Parcial	Prednisona/Genoxal	2ª	NO
		7		NO	Prednisona/Genoxal	2ª	Urticaria
		6		Parcial	Prednisona/Genoxal	2ª	NO
9	NO	Prednisona/Genoxal	2ª	NO			
NEUROLOGIA	Miastenia Gravis	5	4.6	Parcial	Prednisona/Azatioprina	2ª	HipoTA
		4		Completa	Metilprednisolona/Igbs	1ª	NO
	Esclerosis Múltiple	5		Parcial	Metilprednisolona/Igbs	2ª	Tap. Cardíaco
		3		NO	Prednisona	2ª	Parestesias
	Desmielinizante	5		Parcial	Metilprednisolona	2ª	NO
	Guillain-Barre	5		Parcial	Metilprednisolona	2ª	HipoTA/Urticaria
	Encefalitis aguda	5		Parcial	Metilprednisolona	2ª	NO
HEMATO	PTT	10	13.5	Completa	NO	1ª	Urticaria
		17		Completa	NO	1ª	HipoTA
	LEUCOSTASIS	1		NO	QUIMIOTERAPIA	1ª	NO

CONCLUSIONES

La mayoría de los IPT, se han realizado en casos de patología no hematológica, principalmente nefrológicas y neurológicas. Sin embargo, el mayor porcentaje de respuestas fue en enfermedades hematológicas. En estas, el IPT sí fue la primera línea de tratamiento, a diferencia de las demás donde éste fue utilizado en segunda línea junto a otros tratamientos concomitantes. En general, fue un procedimiento bien tolerado con pocos efectos adversos que cuando se presentaron fueron leves y respondieron al tratamiento administrado.

Póster 14

EFICACIA Y SEGURIDAD LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA COMO TRATAMIENTO DE 2 LÍNEA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA O REFRACTARIO

Gimeno Broset M.T; Guinot Martínez M; Linares Latorre L; Clavel Pía J; Gascón Buj A, Almela Rambla S; Serrano Picazo L; Fernandez-Delgado Momparler M; García Boyero R; Blanquer Cortes A; Clavel Pía J; Lancharro Anchel A; García Sanchis L; Viciano Delibano E; Cañigral Ortiz C; Cañigral Ferrando G. Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital General Universitario de Castellón.

INTRODUCCIÓN

El pronóstico del Mieloma Múltiple (MM) ha cambiado con la introducción de nuevos fármacos. La lenalidomida es un inmunomodulador derivado de la talidomida una mayor actividad con menos efectos adversos. La combinación Lenalidomida Dexametasona es, en la actualidad, el tratamiento estándar del MM en recaída o refractario.

OBJETIVOS

Evaluar la respuesta al tratamiento con Lenalidomida/Dexametasona (Lena/Dexa) atendiendo a diferentes variables (2ª línea o posteriores, dosis y citogenética), tolerancia y tiempo hasta la progresión (TaP) en pacientes con MM en recaída o refractarios tratados con Lena/Dexa en nuestro hospital desde enero 2008 hasta mayo 2014.

MÉTODOS

Se revisan de forma retrospectiva 32 pacientes (11 mujeres y 21 varones), tratados con Lenalidomida 25 mg/día (días 1-21) La edad media de los pacientes es de 65,3 años (41-77). La dosis de Lenalidomida se ajusta según filtrado glomerular y dexametasona según fragilidad. Se valoró la respuesta según los criterios del IMWG y la toxicidad según grados de la OMS. En el análisis estadístico se utilizaron tablas de contingencia y gráficos de supervivencia de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

TOTAL PACIENTES: 32		
RG	20	62,50%
RC	6	30%
VGPR	10	50%
RP	4	20%

2 LINEA TRATAMIENTO		
TOTAL	25	
RG	16	64,00%
RC	6	37,50%
VGPR	7	43,75%
RP	3	18,75%

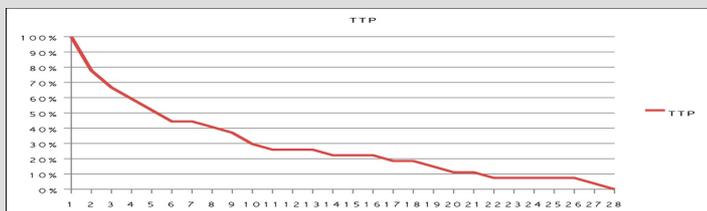
> 2 LINEA TRATAMIENTO		
RG	4	57%
RC	0	0%
VGPR	3	75%
RP	1	25%

LENA 25mg: 25 PACIENTES		
DOSIS TOTALES		
RG	11	58%
RC	4	36,40%
VGPR	6	54,50%
RP	1	9%

AJUSTE DOSIS LENA		
RG	9	69,20%
RC	2	22,20%
VGPR	4	44,40%
RP	3	33,30%

CITOGENÉTICA MAL PRONOSTICO	
TOTAL:	4
RP:	2

EFECTOS SECUNDARIOS	
TOXICIDAD MEDULAR GRADO 3-4	17
SÍNTOMAS INESPECIFICOS	10
INFECCIONES	4
NEUROTOXICIDAD	3
TVP	2



Se obtuvo una curva de TaP con una mediana de 6 meses.

CONCLUSIONES

La combinación Lena/Dexa en pacientes con MM refractarios o en recaída obtiene una elevada tasa de RG, la mayor parte de ellas RC o VGPR, sobretodo si se utiliza en 2ª línea de tratamiento y a dosis plenas. La tolerancia es buena siendo la principal toxicidad la hematológica. La mediana del TaP es menor que la referida en la literatura y puede deberse a que muchos de los pacientes incluidos en el estudio han iniciado el tratamiento recientemente y continúan con el mismo.

Póster 15

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA EN EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.

K. Javier, S. Ortiz, S. Costa, C. Villegas, M. Linares, A. Cerveró, M. Orero, P. Pérez, M. Roig, I. Luna, M. López, R. Collado, D. Ivars
Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Valencia

INTRODUCCION

Los Agonistas del Receptor de la Trombopoyetina (ATPO) constituyen una opción terapéutica efectiva en pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI). Actualmente existen disponibles dos ATPO: Romiplostim (Rom) y Eltrombopag (Elt), ambos recomendados en pacientes que recaen tras esplenectomía o que tengan contraindicación para la misma y hayan recaído tras al menos una línea de tratamiento (1). Nuestro objetivo es describir la experiencia con el uso de ATPO en nuestra serie.

PACIENTES Y METODOS

Se han revisado las características clínicas y biológicas de los pacientes con diagnóstico de PTI que han recibido tratamiento con ATPO a dosis estándar en nuestro centro; la respuesta al tratamiento, reacciones adversas y los posibles factores predictores de respuesta. La respuesta se definió en función de los criterios del ITP International Working Group de 2008 (2). Como predictores de respuesta se valoró la edad, sexo, cifra de plaquetas al diagnóstico, esplenectomía y la respuesta inicial a corticoides. Las características se compararon mediante el test de U de Mann-Whitney y el test de Fisher.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se trataron 49 pacientes, 17 hombres y 32 mujeres, con una mediana de edad de 67 años. 32 pacientes recibieron Rom y 17 Elt, con una mediana de plaquetas al inicio del tratamiento de 14,5 y 20 respectivamente (ver tabla 1). La respuesta global al tratamiento con Rom fue de un 81% (26/32) y de 82.5% para Elt (14/17).

Se realizó un cambio de ATPO en 21 pacientes, 4 de los cuáles no había presentado respuesta al primer ATPO. De estos 4, 2 respondieron al tratamiento con el segundo fármaco. Todos los pacientes que habían respondido al primer ATPO respondieron al segundo. (ver Tabla 3) Estos resultados coinciden con los resultados publicados por Cantoni (3), que sugieren que el cambio de agonista puede ser una opción terapéutica en pacientes que presentan resultados subóptimos con el otro agente.

En nuestra serie, 14 pacientes habían sido esplenectomizados y 35 no. No se observó diferencia estadísticamente significativa en la respuesta a ATPO en relación la esplenectomía ($p=1$). Esto difiere de lo publicado por Mazza, et.al. (4), que observó una mayor tasa de respuesta a ATPO en pacientes no esplenectomizados. 35 pacientes había recibido tratamiento inicial con corticoides (RG=21, NR=14). Los pacientes que respondieron a una terapia inicial con corticoides tuvieron una mayor tendencia a responder al tratamiento con ATPO ($p=0,027$). (ver tabla 4)

Se presentó un episodio de trombosis venosa profunda en un paciente en tratamiento con Romiplostim, siendo el único efecto adverso descrito en nuestra serie.

Tabla 1. Características de los pacientes en función de tratamiento con ATPO

	Romiplostim	Eltrombopag	Total
Número de pacientes	32	17	
Edad (mediana) años	70 (32-88)	58 (26-85)	67 (26-88)
Sexo	13 H; 19 M	4 H; 13 M	17 H; 32 M
Plaquetas al inicio (mediana) $\times 10^9/L$	14,5 (2-78)	20 (7-69)	19 (2-78)
Dosis puntual	7	2	9
Tratamiento mantenido	25	15	40
Tratamientos previos	2 (1-4)	2 (1-3)	2 (1-4)
Esplenectomía	SI:8; NO:24	SI:6; NO:11	SI:14; NO:35

Tabla 2. Respuesta al primer tratamiento con ATPO

	RG	RC	RP	NR
ROMIPLOSTIM	26 (81%)	21 (66%)	5 (15%)	6 (19%)
ELTROMBOPAG	14 (82.5%)	11(65%)	3 /17.5%)	3 (17.5%)

Tabla 3. Respuesta a segundo ATPO en función a respuesta en primer tratamiento con ATPO

		ATPO 2		
		NR	RC	RP
ATPO 1	NR	2	1	1
	RC	3	8	1
	RP	0	5	0

RP: Respuesta parcial, RC: Respuesta completa, NR: No respuesta

Tabla 4. Factores predictores de respuesta

		Respuesta	No respuesta	p
Sexo	Hombres	14	3	$p=1$ (F)
	Mujeres	26	6	
Edad (mediana) años		66 (26-88)	68 (34-76)	$p=0,638$ (UW)
Plaquetas al diagnóstico (mediana) $\times 10^9/L$		22,5 (2-80)	11 (1-81)	$p=0,810$ (UW)
Esplenectomía	SI	12	2	$p=1$ (F)
	NO	28	7	
Respuesta a corticoides	SI	20	1	$p=0,027$ (F)
	NO	9	5	

F: Test de Fisher, UW: U de Mann-Whitney

CONCLUSIONES

- ✓ Los agonistas del receptor de trombopoyetina son un tratamiento eficaz en segunda línea en pacientes con diagnóstico de PTI que presentan refractariedad a otras líneas de tratamiento.
- ✓ No existe diferencia en efectividad entre Romiplostim y Eltrombopag en nuestra serie.
- ✓ Los pacientes no respondedores a uno de los ATPO pueden responder a otro agonista.
- ✓ El haber respondido a corticoides como tratamiento de primera línea es un factor predictor de respuesta a tratamiento con ATPO.

1. Mazza P., Minoia C., Melpignano A., et.al. (2015) The use of thrombopoietin-receptor agonist (TPO-Ras) in immune thrombocytopenia (ITP): a real life retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP) Ann Hematol. DOI 10.1007/s00277-015-2556-z.
2. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., et.al. (2008) Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 113: 2386-
3. Cantoni, S. Thrombopoietin-receptor agonist (TPO-Ras) Switch in Adult Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) Patients: A Restrospective Collaborative Survey from 8 Italian Hematology Centers.

Póster 16

PROGRAMA TRANSVATAO: UN MODELO DE INTEGRACIÓN PRIMARIA-ESPECIALIZADA EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE MANISES. GRADO DE SATISFACCIÓN A LOS SEIS MESES DE IMPLANTACIÓN.

Ana García Fera¹, Edelmira Martí Sáez¹, Juan Ramón de Moya¹,
Agustín Calatayud Alonso², Vanesa Carretero López¹, Isabel Picón Roig¹
¹Servicio de Hematología, Hospital de Manises. Valencia.
²Coordinador Atención Primaria. Departamento de Salud de Manises. Valencia.

INTRODUCCIÓN

Entre los objetivos del Departamento de Salud de Manises se encuentra el establecimiento de programas que faciliten la integración entre Atención Primaria y Atención Especializada para la mejora de los procesos asistenciales. Desde el Servicio de Hematología del Hospital de Manises se ha diseñado el proyecto **TRANSVATAO: TRANSferencia en la VALIDación de la Terapia Anticoagulante Oral (TAO)**, con el fin de conseguir descentralizar el seguimiento y control de la terapia anticoagulante oral a los Centros de Salud de Atención Primaria de forma eficiente y segura.

OBJETIVOS

Valorar el grado de satisfacción de los facultativo de Atención Primaria del Departamento de Salud de Manises a los seis meses de la implantación del mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un programa de formación teórico-práctica destinado a los médicos y enfermeros de Atención Primaria del departamento, de seis meses de duración, impartido por la hematóloga y el enfermero gestor de la Unidad de TAO del Servicio de Hematología del Hospital de Manises. El proyecto se inició en febrero 2015. Las condiciones de validación para los MAP (médicos de atención primaria) fueron establecidas por el formador. Se ha implementado respuesta telefónica y/o telemática en tiempo real con la Unidad de TAO .

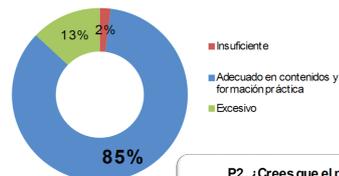
RESULTADOS

El programa de descentralización se ha implementado en los 11 centros de salud y 8 consultorios auxiliares del área 23. Desde su implantación en febrero 2015, se han realizado un total de 25.012 validaciones, siendo realizadas por Atención Primaria 16.767 validaciones, lo que se traduce en una reducción del 67% de las tradicionalmente realizadas en el hospital. De los 105 MAP encuestados, un 85% ha considerado muy adecuado el programa de formación teórico-práctico. Para el 92%, el programa ha enriquecido su formación profesional, mientras que el 55% destaca una mejora en el tiempo de atención al paciente. El 38% ha percibido una mayor confianza por parte del paciente en el MAP como gestor de cronicidad.

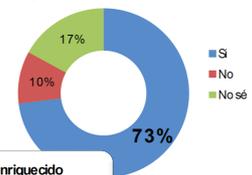
CONCLUSIONES

TRANSVATAO ha cumplido sus objetivos como proyecto de integración Primaria-Especializada. El grado de satisfacción de los MAP y la confianza en el proyecto es elevado. Está prevista una actualización y procesos de mejora a lo largo del 2016.

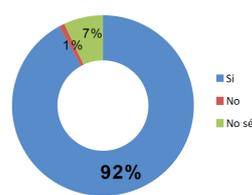
P1. ¿El programa de formación te ha parecido?



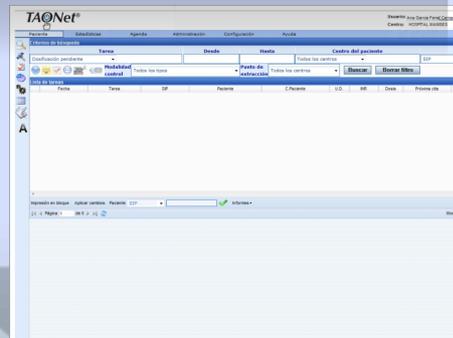
P2. ¿Crees que el proyecto TRANSVATAO puede ser considerado paradigma como programa de integración Primaria-Especializada?



P3. ¿Consideras que este proyecto ha enriquecido tu formación profesional?



P4. ¿Crees que la implantación de TRANSVATAO ha impactado de modo directo en la atención del paciente anticoagulado?



Póster 17

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS EN UN ÚNICO CENTRO ENTRE 2005 Y 2008

Almela Rambla, S; Veses Donet, C*; Viciano Delibano, E; García Boyero, R; Mas Esteve, E*; Gimeno Brosel, M; Serrano Picazo, L; Fernández-Delgado Monparler, M; Mas Esteve, M; Cañigral Ortiz, C; Gascón Buj, A; Clavel Piá, J; García Sanchís, L; Blanquer Cots, A; Lancharro Anchel, A; Cañigral Ferrando, G. Servicio Hematología y Hemoterapia Hospital. Universitario General de Castellón (HUGCS)

*Hospital Universitario La Plata

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades con un comportamiento clínico y un pronóstico que depende de su citogenética, porcentaje blástico, citopenias y requerimientos transfusionales. Tanto es así, que se han validado distintos índices pronósticos para asignar grupos de riesgo que permitan optimizar el tratamiento.

OBJETIVOS:

1. Describir la serie de SMD en nuestro Centro.
2. Conocer la supervivencia según la estratificación pronóstica.
3. Establecer las diferencias entre los distintos índices pronósticos.
4. Identificar y describir la supervivencia libre de progresión de nuestra serie.

MATERIAL Y MÉTODOS



MUESTRA. SMD diagnosticados entre 2005-2008 en el área de influencia del HUGCS.



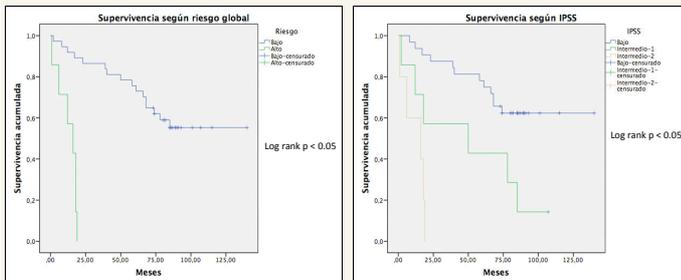
ESTUDIO DESCRIPTIVO. Revisión retrospectiva de la historia clínica digital (Orion Clinic y Abucasis), programa Íkaros y base de datos de morfología del Servicio de Hematología del HUGCS.



ESTADIAJE PRONÓSTICO. IPSS (grupos de riesgo bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto), WPSS (muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto) e IPSS-R (muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto). Se define un estadiaje global en alto riesgo (IPSS intermedio 2 y alto, WPSS e IPSS-R alto o muy alto) y bajo riesgo (resto de supuestos e intermedio-1 IPSS con citopenia extrema) siguiendo las recomendaciones del grupo español de SMD.

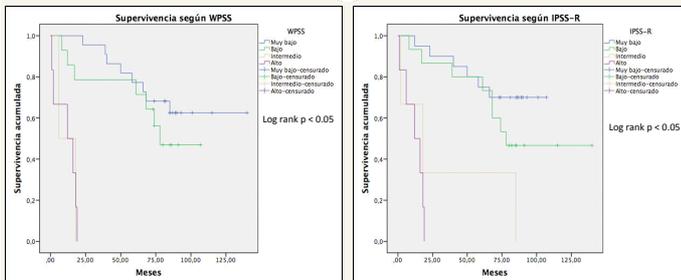
COMPARACIÓN DE VARIABLES. Exploración de los datos mediante SPSS Statistics v22.0 de las variables demográficas, pronósticas (IPSS, IPSS-R, WPSS y riesgo global), presencia de progresión y tiempo de supervivencia.

RESULTADOS



DATOS DESCRIPTIVOS DE LA SERIE	
n	44 pacientes
Sexo	♂ 45,5% (20) ♀ 54,5% (24)
Edad	70,98 ± 11,25 (SD) AR: 38,6% (17) CRDM: 29,5% (13) ARSA: 13,6% (6) AREB-2: 9,1% (4) AREB-1: 2,3% (1) 5q-: 2,3% (1) SMDt: 2,3% (1) CRDM-SA: 2,3% (1)
Riesgo global	Alto: 7 (15,9%); Bajo: 37 (84,1%)
Supervivencia (meses)	62,16 ± 35,25 (SD)

- ✓ Se han estudiado 44 casos de SMD.
- ✓ No hubo diferencias en cuanto al sexo de los pacientes.
- ✓ Se clasificaron 7 de alto riesgo.
- ✓ Se observó progresión a LMA en 7 de los casos.
- ✓ La supervivencia es mayor en el grupo de bajo riesgo con un alto grado de significación estadística.
- ✓ La progresión a LMA fue significativamente mayor en el grupo de alto riesgo (χ^2 con $p < 0,005$).
- ✓ Se contabilizaron 22 éxitus de los cuales 8 no se relacionaron con la enfermedad y 14 en relación con la enfermedad y sus complicaciones.



Progresión a LMA				
Riesgo				
Progresión	Alto	Bajo	Total	
	Sí	4 (57,1%)	3 (8,1%)	7 (15,9%)
	No	3 (42,9%)	33 (89,2%)	36 (81,8%)
Total	7 (100%)	36 (100%)	44 (100%)	

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta las limitaciones de una serie de pacientes corta y del carácter retrospectivo del análisis podemos concluir:

- Los resultados obtenidos en nuestra serie son congruentes con los obtenidos en la literatura.
- Existe una correlación entre el pronóstico global y la supervivencia.
- Se identifica una correlación positiva en pacientes con SMD de alto riesgo y progresión a Leucemia Mieloblástica.
- Observamos una disminución en la supervivencia libre de progresión (SLP) en los pacientes con SMD de alto riesgo.
- Se hace necesario ampliar la muestra y los meses de seguimiento para obtener mayor potencia estadística.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. Hematológica 2012; Volumen 97, suplemento 5.
2. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Hildebrandt B, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. Blood 2007; 110 (13): 4385-95.
3. Kao JM, McMillan A, Greenberg PL. International MDS risk analysis workshop (IMRAW)/IPSS reanalyzed: impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes. Am J Hematol 2008; 83 (10): 765-70.
4. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglio E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. J Clin Oncol 2005; 23 (30): 7594-603.





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

avhh.org

REVISTA DE LA AVHH

nº 4

Una publicación periódica de la AVHH

Valencia, febrero de 2016

ISSN

2445-1010 (Internet)

2445-1029 (Ed. Impresa)



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