

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 2017

Publicación realizada con el soporte de la AVHH

Comité Editorial:

Santiago Bonanad
Amando Blanquer

XI REUNIÓN ANUAL

DE LA

avhh

ASOCIACIÓN VALENCIANA DE
HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

9 Y 10 DE FEBRERO DE 2017 ALICANTE

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 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 Hemoter (2017);7

Contenido

03 Editorial

Cuarto número de la revista de la AVHH

04 Monografías

Nuevos productos recombinantes en el tratamiento de la hemofilia. **S. Bonanad.**

10 Casos clínicos

Crioaglutinina asociada a cuadro de distress respiratorio en paciente pediátrico. **M. Gimenó.**

11 XI Reunión Anual de la AVHH

Programa, ponencias y pósters presentados a la XI 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 **11ª reunión anual de la AVHH** que, en esta ocasión, tendrá lugar en Alicante el **9 y 10 de febrero de 2017**. 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 2017** 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.



Guillermo Sanz Santillana
Presidente de la AVHH

monografías

Nuevos productos recombinantes en el tratamiento de la hemofilia.

Santiago Bonanad

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

Introducción

La hemofilia A y B son enfermedades raras, pero suponen un porcentaje muy importante de las coagulopatías hereditarias hemorrágicas. Su prevalencia es de 1/5.000 y 1/30.000 varones, y se deben a la carencia en grado variable del factor VIII (FVIII) y factor IX (FIX) de la coagulación, respectivamente. Así el 85% de las hemofilias corresponden a hemofilia A. El número total de pacientes hemofílicos ha sido estimado por la Federación Mundial de Hemofilia en cerca de 400.000 pacientes (1), pero subestimado con un gran sesgo debido a la falta de datos en países no desarrollados.

La consecuencia clínica de la hemofilia es la presencia de sangrados, principalmente articulares, que conducen al deterioro rápido e irreversible de las articula-

ciones si no son evitados. (2) La incidencia del sangrado está directamente relacionada con los niveles de FVIII y FIX en plasma (3,4) y por este motivo, el tratamiento de la hemofilia está basado en la sustitución de los factores plasmáticos carentes con la intención de conseguir niveles en sangre suficientes para la prevención o el tratamiento de los sangrados agudos. Desde los años 30, el tratamiento sustitutivo de la hemofilia ha atravesado un largo y complejo camino, no exento de numerosos problemas, principalmente derivados de la naturaleza del producto empleado para la terapia sustitutiva (Figura 1) (Tabla 1).

Palabras clave

Hemofilia, nuevos tratamientos

Objetivos terapéuticos en la hemofilia

El tratamiento con factores de la coagulación en los pacientes es la evitación de los sangrados, pero la realidad es muy compleja. A nivel global existe una enorme diferencia de acceso a la terapia sustitutiva (1) relacionada principalmente con el elevado coste de la misma y de su distribución. Entre países ricos y pobres se observan diferencias del consumo relativo de factores que pueden diferir hasta en un orden de magnitud de 1.000 veces. Se estima que hasta un 80% de los pacientes hemofílicos en el mundo no tienen acceso a un tratamiento adecuado. Por otra parte, en los países desarrollados el acceso al tratamiento es diferente, y aunque a menudo está garantizado, el problema surge de la falta de adherencia al tratamiento, y con ello, el aumento del tiempo en exposición al riesgo de sangrado.

En cualquier caso, el objetivo deseable del tratamiento es la reducción máxima del número de sangrados. Éstos se miden de forma ponderada anual (Tasa anualizada de sangrados, o *Annualized Bleeding Rate*, ABR), que puede ser global, o específica de articulaciones, (*ABR joints*, ABRJ). El deterioro articular como consecuencia de los sangrados repetidos se valora radiológicamente o funcionalmente con diferentes escalas, y éstas son las medidas de resultados más comunes a la hora de evaluar diferentes tratamientos. (7)

Más recientemente, existe una tendencia generalizada a medir los resultados del tratamiento mediante un sistema complejo y multifactorial que va más allá del recuento de los sangrados, y que se conoce como "Medidas de resultados" (*outcome measures*). Esta valoración aborda diversas variables. Entre ellas:

- Niveles valle de factores; farmacocinética individualizada.
- Número de episodios de sangrado (ABR, ABRJ).
- Morbilidad y mortalidad.
- Escalas de daño (Rx, Eco) y funcionalismo articular (HJHS).
- Absentismo laboral/escolar.
- Días de hospitalización.
- Coste del tratamiento.
- Calidad de vida (SF36; EQ-5D, Haemo-QoL), Adherencia (Veritas-PRO) y Capacidades físicas (FISH score).

De forma más estructurada, y atendiendo principalmente a la salud del aparato músculo-esquelético, estas medidas de resultados se pueden agrupar en:

- Estructura y funcionalismo: Medición de la afectación radiológica o funcional con escalas (Gilbert, HJHS, Pettersson)
- Actividades: Medición de sus limitaciones mediante cuestionarios.
- Participación: Medición de las restricciones con escalas de calidad de vida (EQ-5D, HaemoQoL, A36-Hemofilia-QoL).

Modalidades del tratamiento sustitutivo

El tratamiento sustitutivo se realiza con concentrados de FVIII o FIX de origen plasmático o recombinante. Los productos actualmente disponibles en España se detallan en la **tabla 2**.

Tratamiento sustitutivo a demanda

La tendencia hemorrágica en la hemofilia se trata con la reposición del factor carente. (8) El tratamiento a demanda es la opción más extendida globalmente en el mundo debido a los problemas asociados con el acceso al tratamiento. Según estimaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, el 80% de los hemofílicos del mundo no tienen garantizado un acceso adecuado al tratamiento sustitutivo. En condiciones ideales, el tratamiento a demanda debería quedar limitado únicamente a formas no graves de hemofilia o a pacientes adultos con escasa clínica hemorrágica. El tratamiento a demanda no impide el desarrollo de la artropatía hemofílica crónica, aunque ciertamente, puede limitar su gravedad.

Tratamiento sustitutivo profiláctico

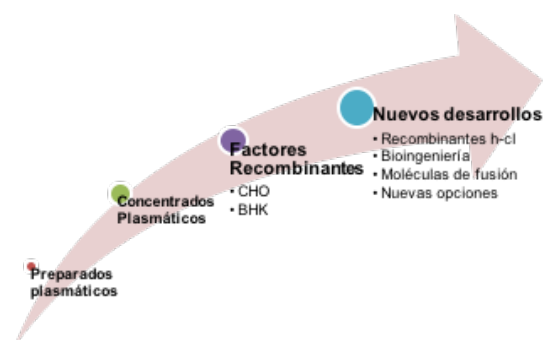


Figura 1. Evolución histórica del tratamiento de las hemofilias.

Tabla 1. Evolución del tratamiento de las hemofilias.

1900	Sin tratamiento
1930	Sangre total
1950	Plasma fresco
1960	Crioprecipitados (FVIII concentrado)
1980	Inactivación vírica; Concentrados de alta pureza
1990	Recombinantes de 1ª generación
2000	Recombinantes de 2ª y 3ª generación; Ensayos clínicos en terapia génica
2016	Nuevas estrategias

El primer trabajo más relevante demostrando la utilidad del tratamiento profiláctico frente a la demanda en los pacientes con hemofilia fue publicado por Manco-Johnson en 2007. (9) En esta serie prospectiva, 65 pacientes pediátricos con hemofilia A grave fueron asignados a dos ramas que comparaban el tratamiento a demanda frente a la profilaxis con FVIII periódicas con un seguimiento hasta los 6 años de edad. El grupo en tratamiento profiláctico mostró una clara ventaja en cuanto a la reducción de número de sangrados y daño articular, aunque a costa de un consumo de factor más elevado. Desde entonces, el uso de profilaxis se ha generalizado en los países desarrollados como el estándar de tratamiento de la hemofilia, al menos en los sujetos jóvenes. (8)

Productos disponibles actualmente

Los concentrados de FVIII y FIX disponibles actualmente (**Tabla 2**) proceden de dos orígenes principalmente:

1. **Derivados plasmáticos** (pdFVIII y pdFIX), obtenidos mediante fraccionamiento industrial de lotes compuestos por varios miles de donaciones procesadas en bloque, y
2. **Factores obtenidos por tecnología recombinante** (rFVIII y rFIX), a partir de cultivos de células modificadas genéticamente para expresar la proteína de interés.

Los productos plasmáticos fueron los responsables en la década de los años 1980 de la transmisión masiva de la infección por el VIH y los virus de la hepatitis B y hepatitis C. En el momento actual, todos los productos plasmáticos hemoderivados se procesan con una doble (Grifols), e incluso triple (LFB) tecnología de inactivación viral, que combina procedimientos desinfectantes y de ultra-nano filtración y no se ha demostrado desde entonces un sólo caso de transmisión viral. Los productos de origen recombinante iniciaron su desarrollo en los años 90, y actualmente suponen la mayoría de los factores comercializados (**Tabla 2**). La tecnología con la que se fabrican estos productos ha experimentado mejoras sucesivas, principalmente en la pureza de los productos, a través de la retirada progresiva de aditivos heterólogos, lo que ha permitido clasificar los factores en diferentes generaciones (1ª, 2ª y 3ª). Los

factores de 1ª generación empleaban albúmina humana o bovina como estabilizante bien en el medio de cultivo o en la formulación final. Los de 2ª generación prescindieron de la estabilización con proteínas heterólogas. Los factores de 3ª generación prescinden completamente de la adición de proteínas humanas o bovinas tanto en el medio de cultivo como en la formulación final.

La tecnología predominante en los factores de la coagulación obtenidos por síntesis se ha basado en la utilización de células de roedores modificadas genéticamente para la secreción de los productos deseados. Las dos líneas celulares más comúnmente transfectadas con el gen F8 y F9 han sido el riñón de hámster (Baby Hamster Kidney, BHK) y el ovario de hámster chino (Chinese Hamster Ovary, CHO). Al tratarse de células no humanas, se les ha atribuido la producción de patrones de cambios postraslacionales diferentes a los humanos, especialmente la glicosilación, sulfatación o acetilación de la cadena de FVIII o FIX. En concreto, la sulfatación completa del residuo Tyr1680 de la cadena del FVIII aparenta ser esencial para la adecuada interacción con el FVW (10) y es posiblemente una de las diferencias farmacogenómicas más estudiadas entre pdFVIII y rFVIII (11), responsable en parte incluso de la inmunogenicidad de los mismos para el desarrollo de anticuerpos inhibidores. (12) La responsabilidad de la línea celular elegida sobre estos cambios postraslacionales es muy alta según algunos autores, y algunas experiencias señalan a la línea BHK como fuente de factores con mayores alteraciones postraslacionales y peor perfil de inmunogenicidad y farmacocinético (Lai J. et al, ASH 2016 #0326), pero también se invoca para ello otras condiciones propias de la tecnología de producción. A favor de ello, existen algunos factores de coagulación producidos en células de hámster que sí exhiben patrones de sulfatación completos. (13)

Mucho más recientemente se ha implementado el procesamiento de factores a partir de cultivos de células de origen humano transfectadas (Human embryonic kidney, HEK), en los que se obtienen rFVIII con patrones postraslacionales de perfil humano, que posiblemente podrían asociarse a una mejora funcional y una reducción de la inmunogenicidad comparados con los derivados de células de hámster. (14)

Limitaciones del tratamiento sustitutivo

El FVIII y FIX, tanto de origen plasmático como recombinante, son proteínas que se almacenan en forma deshidratada, y se reconstituyen con solución salina para administrarse en volúmenes reducidos por vía intravenosa.

La administración repetida de productos puede precisar accesos permanentes intravenosos, sobre todo en pacientes pediátricos, y son fuente de problemas recurrentes en cuanto a infecciones y complicaciones locales.

El principal indicador de la farmacocinética de estos productos es la vida media (tiempo en el que el producto es degradado para alcanzar un 50% de su concentración original). La vida media de los FVIII y FIX se

Tabla 2. Resumen de características de los principales factores (FVIII y FIX) disponibles en España en 2016.

Producto	Nombre	Línea celular	Generación	Proteínas en medio de cultivo	Estabilización con albúmina
FVIII	Fahndi®	Plasmático	NA	NA	
	Advate®	CHO	3	No	No
	Helixate®	BHK	2	Albúmina humana	No
	Kogenate FS®	BHK	2	Albúmina humana	No
	Refacto AF®	CHO	3	No	No
	Nuwiq®	HEK	3	No	No
	Elocta®	HEK	3	No	No
	NovoEight®	CHO	3	No	No
FIX	FIX Grifols®	Plasmático	NA	NA	
	Benefix®	CHO	3	No	No

ve fuertemente afectada por la edad de los pacientes y presenta además notables diferencias interindividuales. (15)

La vida media del FVIII es de unas 12-14 horas en términos muy generales, y un poco mayor en el caso del FIX, en torno a unas 18-20 horas, lo que condiciona la necesidad de administrar estos productos como mínimo de 2 a 3 veces por semana, y en muchas ocasiones, con mayor frecuencia. La farmacocinética del FVIII está íntimamente ligada a su unión al FVW como transportador plasmático y defensa de la proteólisis, mientras que la del FIX está asociada directamente a su rápida distribución extravascular debida a su pequeño tamaño, que hace que más de 40% del factor infundido se distribuya al tejido extracelular y linfático, y a las células endoteliales.

Debido al rápido aclaramiento plasmático de los factores, los niveles plasmáticos descienden muy rápidamente, y los valores que preceden a una nueva infusión pueden ser muy bajos durante tiempos prolongados, poniendo a los pacientes en riesgo de complicaciones hemorrágicas en relación directamente proporcional con el tiempo de exposición. Distintos autores han definido el riesgo de estos niveles valle, y como norma general se acepta que dinteles inferiores al 1% (1 UI/mL) se asocian a un riesgo mayor de sangrado. (4) Estos niveles deben ser ajustados al nivel de actividad física, siendo mayores en niños y adolescentes que en adultos sedentarios o ancianos.

La falta de adherencia al tratamiento afecta principalmente a países desarrollados sin problemas de acceso a la medicación, y ha sido identificada como uno de los principales problemas, (16) después del desarrollo de inhibidores, relacionados con la aparición de complicaciones en los pacientes con hemofilia.

Otro gran problema del uso de factores de la coagulación es el desarrollo de anticuerpos inhibidores, vinculado directamente a la naturaleza proteica de estas sustancias, la intensidad de la exposición antigénica, y con un conjunto de factores de riesgo ya conocidos para su aparición, entre los que destaca el tipo de mutación causante de la enfermedad y la historia familiar de desarrollo de inhibidores. El manejo de los pacientes con inhibidores es muy complejo, y está basado en dos medidas: la restitución de la capacidad hemostática con agentes "bypass" y la eliminación del inhibidor mediante técnicas de inmunotolerancia.

Finalmente, un aspecto limitante del tratamiento sustitutivo es el económico. Los factores de coagulación son productos muy caros que condicionan en muchos casos el acceso de los pacientes a estas terapias, como ya ha sido comentado anteriormente.

Opciones de mejora

En relación con las limitaciones expuestas, se define un amplio abanico de posibilidades de mejora. Desde un punto de vista generalista, podríamos destacar:

- Administración subcutánea, que elimine la incomodidad y las complicaciones asociadas al uso intravenoso y la necesidad de accesos venosos. Está también por definir en qué grado el uso subcutáneo puede influir en la inmunogenicidad de estos productos.
- Obtención de productos de vida media más prolongada que permitan una administración más espaciada, o unos niveles valle mayores entre infusiones, cualquiera que sea el objetivo terapéutico deseado.
- Facilitación de la administración y acceso al producto, que mejore la adherencia terapéutica.
- Reducción de la inmunogenicidad y el desarrollo de anticuerpos inhibidores.
- Mejora del coste, o al menos, de la relación coste/eficacia. Aunque se trata de enfermedades raras y de bajísima prevalencia, su impacto relativo en los presupuestos sanitarios es muy importante, y acciones de mejora puntuales pueden suponer beneficios significativos.

Estrategias de mejora

A. Vía subcutánea

La administración parenteral de los factores de coagulación es obligada al tratarse de sustancias de base proteica. La vía intravenosa ha sido la única posibilidad real hasta la actualidad. Entre las experiencias más recientes que exploran la administración subcutánea como alternativa de mejor tolerabilidad se pueden apuntar:

- rFIX subcutáneo CB2679d/ISU304 (Hong SB, et al. ASH 2016 #1389). Diseñada introduciendo mutaciones que confieren una mayor resistencia a la inhibición por la antitrombina, una mayor afinidad por el FVIIIa y una capacidad catalítica mayor que el FIX nativo.
- rFIXFc-XTEN subcutáneo (Lui Z, et al. ASH 2016 #3757), es un derivado de la molécula rFIX unido a fracción Fc (rFIXFc) con tecnología recombinante XTEN, que en modelos murinos ha sido capaz de administrarse de forma semanal.

B. Modificaciones postranscripcionales

Uno de los elementos que se han invocado en la generación de inhibidores y en la degradación acelerada de los factores recombinantes está relacionado con los cambios postranscripcionales que sufren las proteínas del FVIII y FIX codificadas por un genoma de origen humano que es procesado por células de roedor. Las disparidades asociadas a un mayor contenido de glicanos ricos en manosa y ácido siálico es más patente en productos obtenidos con BHK que con CHO, y parecen ser responsables de mayor inmunogenicidad y aclaramiento plasmático (Lai J, et al. ASH 2016 #0326) al mismo tiempo que una sulfatación incompleta del residuo Tyr1680 del FVIII. (11)

En la actualidad, hay dos nuevos productos obtenidos a partir de células de origen humano (HEK). Uno de ellos, Nuwiq® (simoctocog alfa, rF-VIII-BDD), es un rFVIII con dominio B delecionado recientemente comercializado, con estudios en fase III en pacientes pediátricos previamente no tratados (previously untreated patients, PUP) aún en marcha, pero con resultados consistentes que muestran una incidencia muy baja de desarrollo de inhibidores (12.8%) en relación con estudios prospectivos en rFVIII que situán esa tasa de forma global con los productos existentes en cerca del 28% de los pacientes tratados. (17) En pacientes adultos previamente tratados (previously treated patients, PTP) el riesgo de desarrollo de inhibidores es sumamente bajo, igual que con el resto de productos. La vida media de simoctocog alfa también parece estar alargada respecto al resto de rFVIII, y con gran heterogeneidad entre pacientes, se sitúa en torno a las 15 horas.

C. Nuevos FVIII de 3ª generación

El desarrollo de FVIII de 3ª generación, libres de proteínas añadidas, ha sido muy activo en los últimos 15 años, y todavía existen nuevas opciones que están llegando al mercado.

Octocog alfa (BAY 81-8973)

Es un rFVIII de cadena completa, sintetizado en células BHK, con nueva formulación sobre el producto original sobre el que ha sido desarrollado (octocog alfa, Kogenate®). Ya se ha comercializado con el nombre de Kovaltry®, tras obtener la aprobación en PTP, mostrando en pacientes en profilaxis tasas de ABR inferiores a 2, y ausencia de desarrollo de inhibidores en PTP. El estudio para su aprobación en PUPs está actualmente en marcha.

Turoctocog alfa (N8)

Se trata de un rFVIII con dominio B truncado de tan sólo 21 aminoácidos, y completamente sulfatado en el dominio Tyr1680 a pesar de su síntesis en CHO. Se ha comercializado bajo el nombre de NovoEight®. Los resultados clínicos son muy similares a la rama de comparación, e igualmente, no se observó el desarrollo de inhibidores en PTPs y el estudio en PUPs está activo.

Simoctocog alfa

Comentado anteriormente, se trata de un rFVIII-BDD comercializado con el nombre de Nuwiq® y con la particularidad de ser producido en células de origen humano (HEK).

Tabla 3. Nuevos factores recombinantes.

Tipo	Nombre	Principio activo	Compañía	Estructura
FVIII	Kovaltry®	Octocog alfa	Bayer	rFVIII completo. BAY 81-8973
	Iblas®	Octocog alfa	CSL Behring	rFVIII completo. BAY 81-8973
	NovoEight®	Turoctocog alfa	Novo Nordisk	rFVIII BD truncado
	Nuwiq®	Simoctocog alfa	Octapharma	rFVIII BDD
	NovoEight-GP®	Turoctocog alfa pegol	Novo Nordisk	rFVIII truncado, glicopegilado con PEG 40 kDa
	no comercializado	Damoctocog alfa pegol	Bayer	rFVIII BDD, glicopegilado con PEG 60 kDa. BAY 94-9027
	Adynovate®	Octocog alfa pegol	Shire	rFVIII completo, pegilado. BAX855
	Afstyla®	Lonoctocog	CSL Behring	rFVIII BD truncado, de cadena simple
	Elocta®	Efralocotocog	Biogen	rFVIII BDD, fusión con Fc
FIX	Rixubis®	Nonacog gamma	Shire	rFIX, nonacog alfa
	IXinity®	Trenonacog alfa	Cangene	rFIX, nonacog alfa
	Idelvion®	Albutrepenonacog alfa	CSL Behring	rFIX, fusión con albúmina
	Alprolix®	Eftrenonacog alfa	Biogen	rFIX, fusión con Fc
	NovoNine-GP®	Nonacog beta pegol	Novo Nordisk	rFIX, pegilado

Lonoctocog alfa (rFVIII-single chain)

Es un rFVIII B-truncado de cadena simple, diseñado con la intención de exhibir una mayor estabilidad y velocidad de unión al FVW (hasta 3 veces superior al FVIII de cadena completa). Su vida media es similar al FVIII nativo (unas 14 horas) y en los estudios en PTP su eficacia medida por ABR es de aproximadamente 1,1, con ausencia de desarrollo de inhibidores en estos pacientes ya tratados previamente.

Rixubis® es un rFIX de 3ª generación comercializado tras confirmar su eficacia en PTP con una ABR mediana de 2 y más del 50% de la población en estudio libre de sangrados.

Trenonacog alfa

Es un producto no disponible en España, y se trata de un rFIX que recibe el nombre de IXinity® en otros mercados.

D. Nuevos FIX de 3ª generación

A diferencia del FVIII, el único rFIX disponible hasta ahora, nonacog alfa (Benefix®), fue aprobado en 1997, y se ha mantenido en exclusiva como único factor recombinante disponible durante todo este tiempo. Nonacog alfa fue desarrollado primariamente como un factor de 3ª generación, al que muy recientemente se han añadido otras moléculas, además de un elevado número de biosimilares.

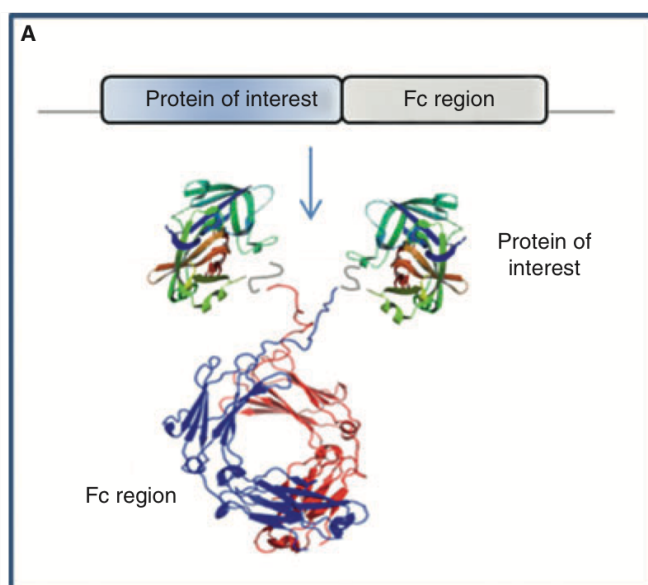
Nonacog gamma

Figura 2. Representación esquemática de una proteína unida a un monómero Fc.

E. Prolongación de la vida media del FVIII y FIX

La estrategia de prolongar la vida media de los factores de la coagulación persigue incrementar la persistencia del FVIII y FIX en sangre con el objetivo principal de espaciar las administraciones intravenosas. Estos nuevos factores se denominan factores de vida media extendida (Enhanced Half Life, EHL) y se para ello se han ensayado diferentes aproximaciones. La base racional de estas estrategias es variada, desde el aprovechamiento de circuitos celulares de evasión de la proteólisis (unión a fracción Fc de las inmunoglobulinas) hasta la fusión del FVIII o FIX con grandes moléculas que los aíslan y protegen de la degradación (polietilenglicol, albúmina o ácido polisiálico). Consideradas globalmente, estas estrategias consiguen incrementar la vida media del FIX hasta en 6 veces, mientras que la prolongación de la vida media del FVIII es mucho más modesta, y se sitúa entre 1.4-1,7 veces.(5)

Unión a fracción Fc de las inmunoglobulinas (Figura 2)**Efralocotocog alfa (rFVIII-Fc)**

Se trata de un rFVIII-BDD denominado Elocta® comercialmente, que está disponible desde hace menos de un año en España. Su principal diferencia es la producción en células de origen humano (HEK293) y la unión covalente a Fc, que permite la prolongación de su vida media aprovechando de forma ingeniosa un circuito natural de endocitosis y posterior liberación de la molécula por interacción con el receptor neonatal de la Fc (RnFc) que permite escapar transitoriamente a la degradación de las proteasas (Figura 3). Efralocotocog alfa tiene una vida media de unas 19 horas, lo que supone una mejora de unas 1,5 veces aproximadamente respecto al estándar.

Eftrenonacog alfa (rFIX-Fc)

Alprolix® es una molécula de fusión entre rFIX obtenido en células humanas (HEK) y la fracción Fc de las inmunoglobulinas que tiene una vida media de unas 70 horas y un amplio volumen de distribución, propio de la cinética extravascular del FIX. Ha sido probado en el manejo

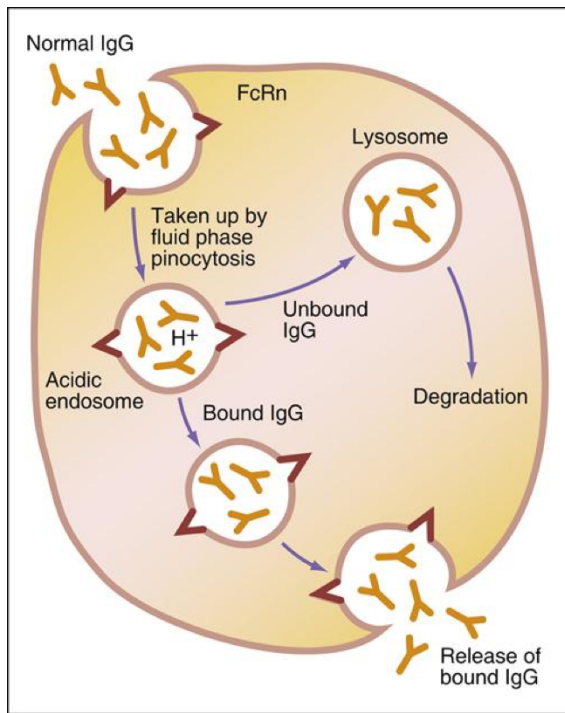


Figura 3. Reciclaje de las inmunoglobulinas mediante el receptor FcRn.

perioperatorio de pacientes y en la profilaxis, con esquemas de administración posibles cada 7 e incluso 10 días

Unión a polietilenglicol (Figura 4)

Octocog alfa PEG (BAX 855)

Esta es una modificación del octocog original (Advate®) al que se añade una pegilación controlada con moléculas de polietilenglicol de 20 KDa. El incremento de vida media respecto a la molécula original es de 1,4-1,5 veces, y el efecto clínico de reducción de ABR la sitúa en 1,9.

Turoctocog PEG (N8-GP)

Corresponde a la forma pegilada del turoctocog original, rFVIII con dominio B truncado, empleando moléculas de polietilenglicol de 40 kDa unidas al dominio B residual, que desaparecen cuando el FVIII es activado, dejando un FVIIIa intacto. La vida media de este producto tam-

bién es de unas 19 horas, con un incremento de la misma de unas 1,6 veces.

Damoctocog alfa pegol (BAY94-9027)

Es un rFVIII-BDD, con una cisteína mutada, unida a un PEG de 60 KDa. Comparado con su patrón de referencia, exhibe una vida media de 19 horas.

Nonacog beta pegol (N9-GP)

Es un rFIX unido a moléculas de PEG de 40KDa, capaz de mantener niveles de FIX in vitro superiores al 1% durante más de 22 días, con una vida media de unas 93 horas. Sus tasas de eficacia clínica son similares (ABR entre 1 y 2, y más del 90% de episodios hemorrágicos resueltos con una única inyección adicional).

Unión a albúmina (Figura 5)

Albutrepononacog alfa (rFIX-FP)

Idelvion®, en proceso de comercialización, es un rFIX unido a albúmina mediante la coexpresión de FIX y albúmina en células CHO. La albúmina es liberada del FIX tras la activación de éste a FIXa. El incremento de vida media se alarga hasta unas 5.8 veces, llegando a 91 horas, y las tasas de ABR en profilaxis son en torno a 1. El control de los sangrados intercurrentes se obtiene mayoritariamente con una dosis simple extra.

Otras estrategias

Además de desarrollos que afectan al aclaramiento del FVIII y FIX mediante su unión a distintos transportadores, se han comunicado además otras estrategias experimentales independientes, pero que combinadas con las anteriores podrían aumentar aún más los resultados descritos.

- rFVIII de secuencia modificada, más resistentes a la degradación intracelular (Nguyen GN, et al. ASH 2016 #0256), mediante modificación de la secuencia de la cadena proteica en los sitios de clivaje por las proteasas intracelulares, diseñados principalmente para ser incluidos en vectores destinados a terapia génica.
- rFVIII unidos a nanoanticuerpos con avides por FVW (Lenting PJ. ASH 2016 #SCI-08), que incrementan la afinidad del FVIII por su transportador natural en plasma, al que se une de forma habitual en forma de un complejo fuertemente unido por un enlace no covalente. El FVW juega un papel fundamental como estabilizador de la estructura heterodimérica del FVIII en dos cadenas, así como le confiere protección frente a la proteólisis, y al ocultarlo del sistema inmune, modula su inmunogenicidad. Por este motivo, los niveles de FVIII en pacientes carentes de FVW son tan reducidos. Una variante experimental de rFVIII-BDD en la que un nanoanticuerpo (Fracción Fab

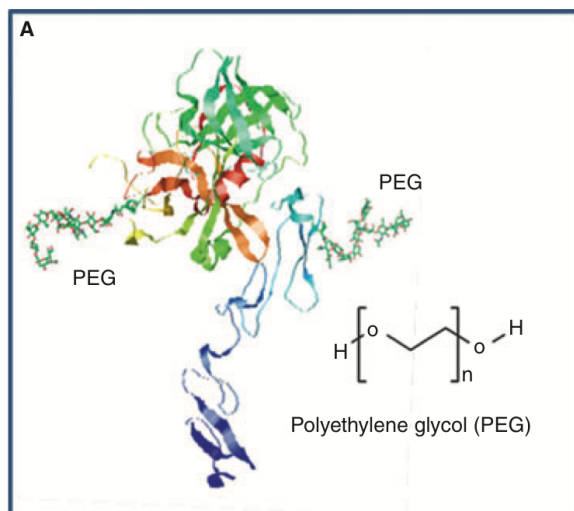


Figura 4. Representación esquemática de una proteína unida a polietilenglicol (PEG). Tomado de: Peyvandi et al, J Thromb Haemost 2013..

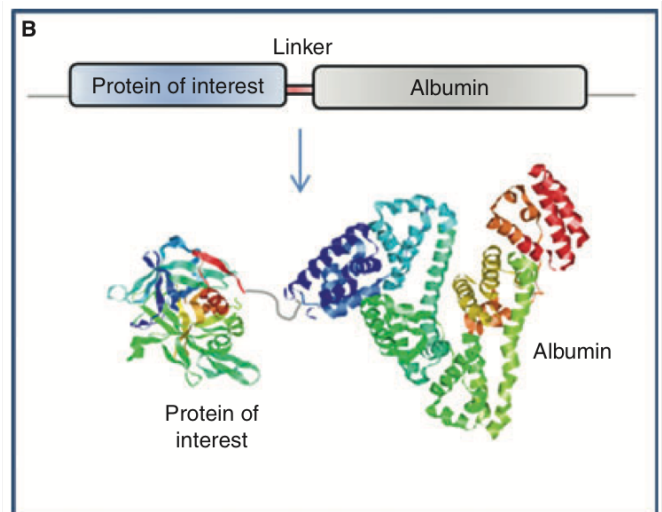


Figura 5. Representación esquemática de una proteína unida a albúmina. Tomado

simple) específico del FVW reemplaza al dominio B del FVIII es capaz de reducir la tasa de disociación del FVW hasta en 100 veces, incrementando la vida media en 2 veces.

- Variantes hiperactivas del FIX. FIX Padua y versiones modificadas (Samelson-Jones BJ, et al. ASH 2016 #1384). El FIX Padua fue descrito en 2009 en un paciente con trombofilia, demostrándose que una mutación simple (Arg338Leu) era la responsable del aumento de su actividad coagulante hasta 6 veces, a pesar de mantener unos niveles plasmáticos de antígeno en el rango de la normalidad. (18) El FIX Padua se ha revelado como una fuente muy interesante en terapia génica, y posteriormente, se han diseñado otras moléculas de FIX modificadas intencionalmente que, combinadas con el FIX Padua, son capaces de incrementar su actividad coagulante hasta 15 veces.

Dudas con los EHL

Las moléculas de fusión con FVIII y FIX han representado el avance más importante en el diseño de fármacos para el tratamiento sustitutivo en hemofilia en los últimos 5 años. (6) Los estudios clínicos en pacientes tratados previamente han sido satisfactorios en el sentido en que se han conseguido incrementos importantes de la vida media sin comprometer la inmunogenicidad o la eficacia de los productos resultantes. Sin embargo, los estudios con pacientes previamente no tratados están aún en marcha, y habrá que esperar a los resultados finales de los mismos, y su aplicación en vida real para obtener datos concluyentes.

Conclusiones

Aparentemente, los nuevos factores de vida media extendida (**Tabla 3**) incrementan de forma mayor o menor la duración del producto en sangre. En el caso del FVIII, con una vida media de 12-14 horas, puede ser extendida unas 1,5 veces hasta las 16-19 horas. Sin embargo, donde el resultado es muy relevante es en el caso del FIX, con mejoras que alcanzan incluso 6 veces, con 90 horas de vida media. La principal razón de esta diferencia aparenta ser la interacción del FVIII con el FVW. La ventaja en el caso del FVIII será poder llegar en algunos casos a pasar de 3 infusiones semanales a 2 infusiones, o en ciertos casos, mantener una frecuencia sin cambios, pero incrementando los niveles valle entre infusiones. En el caso del FIX, la ganancia neta de vida media es tan relevante, que con certeza, permitirá extender de forma muy significativa las administraciones de factor y poder conseguir pautas de administración semanal, o mayores incluso. Queda todavía por definir cuál ha de ser la mejor pauta para gestionar los sangrados intercurrentes, o la prevención frente a procedimientos cruentos, y finalmente, cómo se va a gestionar el elevado coste de estos medicamentos.

Referencias

1. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*. 2010 Jan;16(1):20-32.
2. Berntorp E. History of prophylaxis. *Haemophilia*. 2013 Mar;19(2):163-5.
3. Collins PW, Björkman S, Fischer K, Blanchette V, Oh M, Schroth P, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost*. 2010 Feb;8(2):269-75.
4. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2009 Mar;7(3):413-20.
5. Peyvandi F, Garagiola I, Seregni S. Future of coagulation factor replacement therapy. *J Thromb Haemost*. 2013 Jun;11 Suppl 1:84-98.
6. Morfini M, Zanon E. Emerging drugs for the treatment of hemophilia A and B. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2016 Sep;21(3):301-13.
7. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom B-M, Zourikian N, Hilliard P, van der Net J, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Feb;63(2):223-30.
8. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Vol. 19, *Haemophilia*. 2013. pp. e1-47.
9. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007 Aug 9;357(6):535-44.

10. Leyte A, van Schijndel HB, Niehrs C, Huttner WB, Verbeet MP, Mertens K, et al. Sulfation of Tyr1680 of human blood coagulation factor VIII is essential for the interaction of factor VIII with von Willebrand factor. *J Biol Chem*. 1991 Jan 15;266(2):740-6.
11. Grancha S, Navajas R, Marañón C, Paradelo A, ALBAR JP, Jorquera JI. Incomplete tyrosine 1680 sulphation in recombinant FVIII concentrates. *Haemophilia*. 2011 Jul;17(4):709-10.
12. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, d'Oiron R, Goulet V, Guillet B, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood*. 2014 Sep 24.
13. Santagostino E. A new recombinant factor VIII: from genetics to clinical use. *DDDT*. 2014;8:2507-15.
14. Sandberg H, Kannicht C, Stenlund P, Dadaian M, Oswaldsson U, Cordula C, et al. Functional characteristics of the novel, human-derived recombinant FVIII protein product, human-cl rhFVIII. *Thromb Res*. 2012 Nov;130(5):808-17.
15. Björkman S, Folkesson A, Jönsson S. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3-74 years: a population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Oct;65(10):989-98.
16. García-Dasí M, Aznar JA, Jimenez-Yuste V, Altisent C, Bonanad S, Mingot E, et al. Adherence to prophylaxis and quality of life in children and adolescents with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2015 Feb 4.
17. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2054-64.
18. Simioni P, Tormene D, Tognin G, Gavasso S, Bulato C, Iacobelli NP, et al. X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). *N Engl J Med*. 2009 Oct 22;361(17):1671-5.

casos clínicos

Crioaglutinina asociada a cuadro de distress respiratorio en paciente pediátrico

Mayte Gimeno, Manuel Fernández-Delgado, Luis Serrano, Patricia Carrascosa, Lola Linares, Aima Lancharro

Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Castellón.

Caso clínico

Motivo de ingreso y antecedentes personales: Niña de 12 años, sin antecedentes de interés y vacunación correcta para su edad, que es trasladada desde otro centro hospitalario por presentar tos con expectoración clara, fiebre termometrada de 40°C y dificultad respiratoria desde hace 6 días que ha ido en aumento. A su llegada a nuestro centro está normotensa, febril y con saturación de O₂ basal del 83%, por lo que se coloca una CPAP alcanzando 93%.

Exploración física: Regular estado general, crepitantes bibasales y faringe hiperémica. Resto de la exploración anodina.

Exploraciones complementarias: Gasometría arterial con pO₂ 43. Hemograma: Leucocitos: 5.300 (neutrófilos 2.300). Hb 13,4 g/dL. Plaquetas 307.000. Bioquímica: Glucosa 134 mg/dL. Urea 21 mg/dL. Creatinina 0,7 mg/dL. Sodio 136 mmol/L. Potasio 4,1 mmol/L. GPT 17 UI/L. PCR 18,52 mg/dL. Rx tórax: patrón intersticio-alveolar bilateral compatible con neumonía.

Enfermedad actual: Ante el cuadro de insuficiencia respiratoria, se decide ingreso en UCI pediátrica e inicio tratamiento antibiótico empírico con cefotaxima. Por fracaso de la CPAP e inicio de síndrome de distress respiratorio, se decide intubación y ventilación mecánica. Se solicitan hemocultivos, urocultivos y serología vírica negativa. Únicamente se aísla PCR virus respiratorio sincitial B (VRS). En los días posteriores, se objetiva descenso de 4 puntos de hemoglobina (Hb) transfundiéndose dos concentrados de hematíes sin incidencias. Cuatro días después, la paciente permanece febril y ante una Hb 8,5 g/dL se vuelve a solicitar transfusión de 2 CH.

Estudios inmunohematológicos: Discrepancia serohemática, con grupo hemático y sérico AB positivo (previo O positivo) así como panaglutinina en fase de Coombs y en salina, con autocontrol positivo y CD poliespecífico positivo. Ante la sospecha de crioaglutinina, se realiza estudio extraído a 37°C, donde se objetiva desaparición de la discrepancia serohemática con ausencia de aglutinación en fase de Coombs para el escrutinio de anticuerpos irregulares. Se mantiene la aglutinación en fase salina. El CD monoespecífico es positivo para C3d.

Sospechando una panaglutinina de amplio rango térmico se inicia estudio de hemólisis que se interpreta como negativo dados los resultados: Reticulocitos 5%. LDH 800 UI/L. Bilirrubina 0,64 mg/dL, haptoglobina 254 mg/dL.

Se remite muestra para estudio inmunohematológico al Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana, donde se detecta la presencia de una crioaglutinina de rango térmico amplio, activa hasta 37° con especificidad anti-I. Se descarta la presencia de aloanticuerpos.

Diagnóstico diferencial

Se inicia estudio etiológico con autoinmunidad, inmunodeficiencia, Legionella, TBC, PCR Influenza (A,B) y nueva serología vírica completa. El estudio serológico para CMV, VEB, *M. pneumoniae* y *Parvovirus B19* es positivo para los Ac IgM, pero la PCR es negativa, siendo im-

sible descartar la presencia de *M. pneumoniae*. Persiste positividad por PCR para VRS.

Evolución

Mejoría del cuadro de *distress* respiratorio y paso a planta de Pediatría.

Discusión

La anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos, también conocida como enfermedad por crioaglutininas, es una causa de hemólisis mediada por inmunoglobulinas tipo M (IgM) dirigidas contra antígenos polisacáridos de la membrana de los hematíes. Es poco frecuente y representa el 15% de las anemias hemolíticas inmunes. Dependiendo de la amplitud térmica de las crioaglutininas (4°-37°) tendremos unas manifestaciones clínicas hemolíticas más o menos intensas, aunque normalmente alcanzan su máxima expresión a temperaturas bajas, siendo en consecuencia un fenómeno *in vitro* sin trascendencia clínica con una hemólisis leve o subclínica.

Desde el punto de vista etiológico en la edad pediátrica, las infecciones son la causa más frecuente, en particular por *M. pneumoniae* y VEB. Raramente la enfermedad se ha descrito asociada a otras infecciones víricas, como adenovirus, rubeola, varicela zóster, CMV, influenza, parvovirus B19 y VIH. Es necesario realizar diagnóstico diferencial con inmunodeficiencias, autoinmunidad, y fármacos como cefalosporinas. Las crioaglutininas aparecen una semana después de la infección y descienden hasta hacerse indetectables tras 2-6 semanas post-infección.

En nuestro caso, la paciente presentaba como único hallazgo microbiológico positividad para el VRS sin poder descartar la positividad a *M. pneumoniae*. Aunque no se ha descrito como agente único causal de este cuadro, en nuestra paciente, fue la única documentación microbiológica.

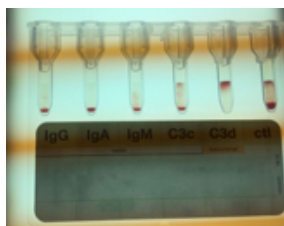
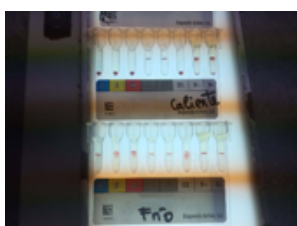
Respecto al manejo, y en caso de hemólisis clínica, la transfusión debe usarse con moderación, ya que los hematíes transfundidos estarán expuestos a AutoAc y en el caso de ser necesaria, se recomienda calentar las unidades a 37°. Los corticoides tienen un valor dudoso, pero pueden emplearse en casos refractarios. El tratamiento de la crioglobulinemia con o sin cuadro hemolítico acompañante es el tratamiento del cuadro etiológico.

En conclusión, ante la presencia de crioaglutininas en un paciente pediátrico con un cuadro infeccioso respiratorio, tendremos que descartar la causa farmacológica, e infecciosa, siendo los agentes más frecuentes el *M. pneumoniae* y VEB. No obstante, hay que tener presentes otros de los virus respiratorios, que con menos frecuencia también podrían ser causantes. Es una afectación de curso benigno y autolimitado, con hemólisis leve, subclínica o presencia única de crioaglutininas sin hemólisis como en el caso de nuestra paciente.

Queda pendiente nueva serología vírica con *M. pneumoniae* para valorar seroconversión y nuevo estudio inmunohematológico.

Bibliografía

1. Salvador Martí, Cold agglutinin disease and pneumococcal pneumoniae. Medicina clínica 2009, vol 133, N°16
2. LD Petz, Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. Blood Rev, 22 (2008) p 1-15
3. Shah M, Mycoplasma Pneumoniae with persistent lymphadenopathy and severe cold agglutinin haemolysis, Respiratory Medicine Case Reports, 2016 Oct 17; 19:196-198



XI REUNIÓN ANUAL DE LA

avhh

ASOCIACIÓN VALENCIANA DE
HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

9 Y 10 DE FEBRERO DE 2017 ALICANTE

Organizado por:

avhh.org

Con el aval científico de:

SEHH SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
HEMATOLOGÍA Y
HEMOTERAPIA

Programa Científico

Jueves, 9 de febrero de 2017

PRIMERA PARTE

17:00-19:20 **NUEVOS FÁRMACOS EN MIELOMA MÚLTIPLE**

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

17:30-17:50 **Introducción**

Dr. Javier de la Rubia, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia

17:50-18:20 **Datos e indicaciones potenciales de daratumumab**

Dra. Ma Victoria Mateos, Hospital Universitario, Salamanca

18:20-18:50 **Datos e indicaciones potenciales de carfilzomib**

Dr. Joan Bladé, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona

18:50-19:20 **Datos e indicaciones de pomalidomida**

Dra. Blanca Villarrubia, Hospital General Universitario, Alicante

19:20-19:50 **Clasificación de la OMS 2016 de las neoplasias mieloides**

Dra. Leonor Arenillas, Hospital del Mar, Barcelona

LECCIÓN MAGISTRAL JAVIER RAFECAS

19:50-20:55 **Pasado, presente y futuro de la leucemia linfocítica crónica**

Dr. Emili Montserrat, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona

Programa Científico

Viernes, 10 de febrero de 2017

DESAYUNO CON EL EXPERTO

08:00-09:00 **Manejo práctico de Ac. monoclonales en linfoma no Hodgkin**

Dra. María José Terol, Hospital Clínic Universitario, Valencia

PRIMERA PARTE

09:00-11:00 **MESA DE NOVEDADES EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS**

Moderador: Dr. Pascual Fernández, Hospital General Universitario, Alicante

09:00-09:30 **Nuevos datos en linfoma folicular**

Dr. Armando López Guillermo, Hospital Clínic i Provincial, Barc.

09:30-10:00 **Avances en linfoma de Hodgkin**

Dr. Ramón García Sanz, Hospital Universitario, Salamanca

10:00-10:30 **Novedades en SMPC Filadelfia negativos**

Dra. Carmen García, Hospital General Universitario, Alicante

10:30-11:00 **Nuevas modalidades, resultados e indicaciones**

del trasplante alogénico de células hematopoyéticas

Dr. Carlos Solano, Hospital Clínic Universitario, Valencia

11:00-11:30 **Café**

SEGUNDA PARTE

11:30-13:00 **MESA DE ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS NO MALIGNAS**

Moderador: Pascual Marco, Hospital General Universitario, Alicante

11:30-12:00 **Novedades en el tratamiento de la hemofilia**

Dr. Santiago Bonanad, Hospital Univ. y Polit. La Fe, Valencia

12:00-12:30 **Trombosis y cáncer: ¿una asociación casual?**

Dr. Pascual Marco, Hospital General Universitario, Alicante

12:30-13:00 **Tratamiento actual de la PTT**

Dr. Javier de la Rubia, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia

COMUNICACIONES SELECCIONADAS

13:00-13:30 **Premios a las mejores comunicaciones**

Dr. Fabián Tarín, Hospital General Universitario, Alicante

13:30-14:00 **Casos clínicos seleccionados**

ASAMBLEA GENERAL DE LA AVHH

Resúmenes de la XI Reunión Anual de la AVHH

Pósters presentados

03- APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA: ANÁLISIS DE NUESTRO CENTRO

Segado A.1, Tormo M. 1, Martínez C. 2, Navarro B. 1, Solano C.1, Calabuig M.1

1Servicio de Hematología. 2Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Introducción y objetivos

La aplasia medular (AM) adquirida es una insuficiencia medular cuantitativa que afecta a las tres series hematopoyéticas. El tratamiento de primera línea en pacientes no candidatos a trasplante alogénico (aloTPH) o sin donante HLA-idéntico es inmunosupresor con inmunoglobulina antitimocitos humanos (ATG) y ciclosporina (CsA). La respuesta global a esta terapia varía de un 37-80%. El objetivo del estudio es analizar nuestra serie de pacientes diagnosticados de AM.

Material y método

Se han analizado retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de AM desde 2003 hasta 2016. Se han recogido datos sobre el diagnóstico, tratamiento y evolución. Los criterios de respuesta se muestran en la tabla 1.

Resultados

Se han diagnosticado 23 pacientes de AM: 4% (1) muy grave, 35% (8) grave y 61% (14) menos grave. La media de edad fue de 51 años con predominio de varones (69,6%). Los valores medios hemoperiféricos del diagnóstico se muestran en la tabla 2. El 52% requirieron soporte transfusional al diagnóstico. Veintidos pacientes recibieron tratamiento: 11 con ATG de conejo y ciclosporina (protocolo asistencial AM-Pethe-ma/GETH'2010), 4 con ciclosporina, 3 con Danazol, 3 con EPO/G-CSF y uno recibió un aloTPH. De los 11 pacientes que recibieron ATG y ciclosporina, la respuesta global en el día +120 de tratamiento fue del 72% (8) con 2 completas (18%) y 6 parciales (54%). Tres pacientes no respondieron (27%). La respuesta global en el día +365 fue del 90% (10) con 4 completas (36%) y 6 parciales (54%). Un paciente no respondió y recibió un segundo ciclo de ATG-CsA. Cuatro de los 22 pacientes tratados (18%) no respondieron al tratamiento de primera línea por lo que, dos recibieron ATG y ciclosporina, uno un aloTPH y otro ciclosporina. Cinco pacientes (23%) han fallecido, dos por infección, dos por hemorragia y uno por toxicidad relacionada con el trasplante.

Tabla 1. Criterios de respuesta al tratamiento inmunosupresor.

	Respuesta completa	Respuesta parcial	No respuesta
Hemoglobina	12 g/dl	8 g/dl*	Otro
Plaquetas	100 x 10 ⁹ /L	200 x 10 ⁹ /L*	Otro
Neutrófilos	1.5 x 10 ⁹ /L	0.5 x 10 ⁹ /L	Otro

*Sin requerimientos transfusionales

Tabla 2. Características de los pacientes (N=23).

Edad media (años)	51 [17 - 87]
Sexo V/M	16 (69,6%) / 7 (30,4%)
Hemoglobina (g/dl)	8,3 [4,2 - 13]
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	1,4 [0,06 - 4,7]
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	25 [1 - 110]
Reticulocitos (x10 ⁹ /L)	42 [5 - 88]

Conclusiones

En nuestra serie, la mitad de los pacientes reciben tratamiento con ATG y ciclosporina con una respuesta global al año superior al 75%, similar a otros estudios. La respuesta al tratamiento inmunosupresor es lenta pero la tasa aumenta con el tiempo (respondedores tardíos). Las causas más frecuentes de mortalidad de estos pacientes son las complicaciones infecciosas y las hemorrágicas.

04- DETECCIÓN DE ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON ASCITIS ASOCIADAS A LA PRESENCIA DE TRASLOCACIÓN BACTERIANA

H.Sarmiento1, A. Mauricio2, A. Marco1, P. Bellot3, P. Zapater4, P. Marco1

1 Sección de Coagulación, Servicio de Hematología, Hospital General Universitario de Alicante. 2 Servicio de Hematología Hospital Virgen de los Lirios (Alcoi). 3 Servicio de Medicina Digestiva, Hospital General Universitario de Alicante. 4 Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante.

Introducción

Los pacientes con cirrosis hepática presentan una compleja disfunción de la hemostasia. La presencia de ADN bacteriano en suero de dichos pacientes se considera un marcador indirecto de translocación bacteriana (TB), asociándose a un empeoramiento de la función hepática. La presencia bacteriana dificulta el control de los episodios de hemorragia digestiva y facilita la recidiva lo que sugiere una relación estrecha entre la presencia de bacterias y el deterioro de la hemostasia.

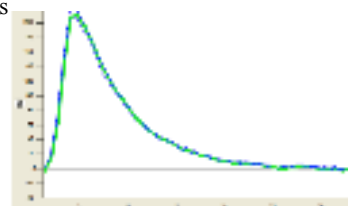
Material y métodos

Se obtuvieron muestras de 45 pacientes cirróticos sometidos a paracentesis entre los años 2012 y 2015 con las que se estudió el perfil hemostático (Índice de Quick, plaquetas, fibrinógeno, TAFI, FVIII:c, ATIII, Dímero D, proteína C), la generación de trombina y micropartículas. El análisis estadístico incluye la prueba T para la igualdad de medias y el test de correlación de pearson.

Resultados

Variables	Grupo	n	media	σDesv	p
Lagtime (min)	Paciente	32	3,2	1,2	0,3
Plaquetas	Control	15	3	0,7	
ETP (UA)	Paciente	27	1189,7	205,1	0
	Control	15	2019,7	242,5	
Pico (nM)	Paciente	32	187	56	0
	Control	15	368	62	
TTP (min)	Paciente	32	6,1	1,8	0,5
	Control	15	5,8	1,2	
Start-tail (min)	Paciente	32	24,7	5,9	0,1
	Control	15	23	1,6	

Resultados de los controles

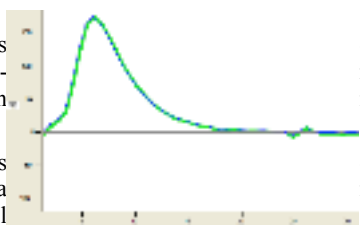


Resultados de los casos.

Variables	ADNBact	n	Media	σ Desv	p
Lagtime (min)	Positivo	12	3,7	1,5	0,005
Plaquetas	Negativo	20	2,5	0,7	
ETP (UA)	Positivo	11	1261,4	175,7	0,13
	Negativo	16	1140,4	214,5	
Pico (nM)	Positivo	12	180,4	60	0,6
	Negativo	20	191,1	54,7	
TTP (min)	Positivo	12	7,3	2,2	0,002
	Negativo	20	5,4	1,2	
Start-tail (min)	Positivo	12	25,2	8,5	0,69
	Negativo	20	24,5	3,9	

Conclusiones

- Los pacientes con ascitis, ginecología y tardan en producirla.
- Los pacientes con translocación muestran un inicio de la generación del potencial endógeno de trombina y en alcanzar el pico de trombina respecto a los pacientes sin TB.
- En cuanto al perfil hemostático y al estudio de micropartículas no se obtuvo suficiente significación como para demostrar diferencias entre pacientes con y sin TB.



06- IDENTIFICACIÓN DE FALSAS CLONAS HPN EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS MEDIANTE ESTRATEGIAS MULTIPARAMÉTRICAS DE CITOMETRÍA DE FLUJO BASADAS EN EL ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES

H Sarmiento*, P Manresa*, C García*, J Verdú*, M Blanes**, V Castaño**.

(*) Hospital General Universitario de Alicante. (**) Hospital General de Elda.

Introducción

La citometría de flujo es la técnica de elección para identificar clonas de HPN en pacientes con síndromes de fallo medular. Sin embargo, diferentes autores han destacado el riesgo de detectar falsas clonas debido a la presencia de células atípicas e inmaduras en pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD).

Material y métodos

Muestras: 90 muestras simulando clonas HPN obtenidas mezclando sangre periférica de pacientes con HPN conocida con muestras de pacientes con SMD en diferentes proporciones (1:10, 1:50 y 1:100).

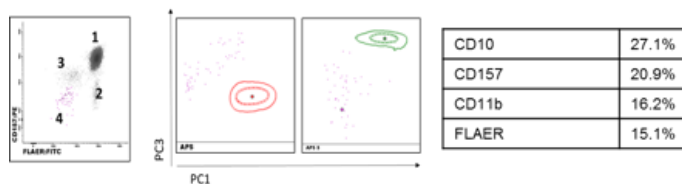
Panel: CD45-V500, CD13-PECy7, CD11b-APC, CD10-APCH7, CD64-BV421 y HLADR-PerCPy5.5 (selección de granulocitos/monocitos) y FLAER-alexa488 y CD157-PE (población GPI deficiente).

Análisis: programa Infinicyt™ 1.8, opción Automatic Population Separator basado en el análisis de componentes principales (PCA) que permite la separación y la caracterización de la totalidad de clústeres y el estudio de la interrelación de las diferentes expresiones antigénicas.

Resultados

No se identifican diferencias entre los porcentajes esperados de células HPN con los detectados en el rango 0,1-1%. En el 70% de los pacientes se identificaron falsas clonas HPN en el rango entre el 0,01-0,1%.

Falsa clona HPN. La población es FLAER-/CD157- (4) es indistinguible de HPN verdadera. Los criterios de separación reflejan la contribución significativa de varios antígenos de maduración diferentes a los GPIs.



Conclusiones

La citometría de flujo puede ocasionar falsos positivos en pacientes con células inmaduras y atípicas circulantes analizados mediante estrategias convencionales. Las estrategias multiparamétricas basadas en el PCA permiten la caracterización inequívoca de las clonas verdaderas y la exclusión de células con déficit de antígenos asociados a GPI relacionados con la inmadurez y atipicidad.

08- EXPERIENCIA CON TRATAMIENTO SECUENCIAL FLUGA SEGUIDO POR DECITABINA EN LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLÁSTICAS EN MAYORES DE 65 AÑOS

Karla Javier, Sofia Costa, Sebastián Ortiz, Carolina Villegas, Pedro Pérez, Monica Roig.

Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Valencia.

Introducción

Tanto los agentes hipometilantes, como la quimioterapia de baja intensidad como el esquema FLUGA del grupo PETHEMA son opciones terapéuticas en pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) > 65 años no candidatos a quimioterapia intensiva. El objetivo del estudio es valorar los resultados del tratamiento secuencial con ambos esquemas.

Material y Métodos

Entre Enero 2015 y Diciembre 2016 se trataron 15 pacientes con FLUGA (1-2 ciclos) seguido de Decitabina. El grupo control está formado por 15 pacientes tratados con Azacitidina (AZA). Cuatro pacientes en cada grupo fueron LMA secundarias.

Resultados

La mediana de edad fue de 77 años en el grupo AZA y 76 en el FLUGA-DECI; el recuento de leucocitos (mediana) fue de 3,4 y 6,6 x 10⁹/L, el de plaquetas de 94 y 63 x10⁹/L; y el porcentaje de blastos en MO fue de 31 y 35 respectivamente.

No hubo diferencias significativas en la mediana de requerimiento transfusional de hematies en el grupo AZA (4,61/mes) frente al grupo FLUGA-DECI (4,06/mes); así como en el requerimiento de plaquetas, de 0.59/mes y 0.85/mes respectivamente.

El tiempo de ingreso medio fue de 3 días / mes de seguimiento en el grupo AZA (27,9 días/ paciente/ año) y 6 días en el grupo FLUGA-DECI (59 días/paciente/ año). (p=0,233).

En el grupo FLUGA-DECI, 6 de 15 pacientes (40%) alcanzaron respuesta completa, frente a 2 de 14 (14%) en el grupo AZA.

La mediana de supervivencia fue de 10 meses en el grupo FLUGA-DECI y de 9 meses en el grupo AZA; no observándose diferencias significativas.

Conclusiones

El tratamiento secuencial con FLUGA-DECI muestra una buena tolerancia, con una mayor tasa de respuestas completas que el empleo de AZA; aunque por el momento no se refleja en una mejoría en la supervivencia global.

10- ANÁLISIS MULTICÉNTRICO DEL PERFIL CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) SUBSIDIARIOS DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

Blanca Ferrer¹, Ma José Lis⁹, Paola Beneit¹⁶, Mónica Roig⁴, Carmen Benet², María José Terol¹ en representación del Grupo GELP

¹Hospital Clínico Universitario de Valencia, Instituto de Investigación Incliva, Universidad de Valencia, Biobanco INCLIVA.

Introducción

Los pacientes con LLC son diagnosticados y tratados en los servicios de Hematología tanto de centros de tercer nivel como en hospitales comarcales. Con el propósito de homogeneizar la práctica clínica en este ámbito, desde los diversos grupos cooperativos como el GELP o el GELLC, se han promovido iniciativas de trabajo en conjunto, como la elaboración de las guías clínicas de consenso o facilitar el acceso a determinaciones moleculares con impacto clínico como el estado mutacional de IgVH o la secuenciación de TP53.

Objetivo

Análisis descriptivo del perfil clínico-biológico de los pacientes con LLC subsidiarios de tratamiento de primera línea en nuestro medio y que disponen de perfil molecular.

Material y métodos

Desde Abril de 2016 hasta Enero del 2017 hemos realizado el estado mutacional de IgVH y la secuenciación de TP53 por sanger de 47 pacientes con diagnóstico de LLC subsidiarios de tratamiento de primera línea adscritos a 17 centros*. El análisis del perfil clínico-biológico de los pacientes ha sido posible en 29 pacientes.

Resultados

La mediana de edad es de 63 años (32-85), 18 eran varones (62,1%) y 11 mujeres (37,9%) y EL 100% se encontraban en estadio clínico B o C al inicio del tratamiento. Cuatro pacientes tienen mutaciones en TP53; en dos de ellos se identifica del17p por FISH. Según el CLL-IPI más de la mitad (58,6%) se incluyen en los grupos de alto y muy alto riesgo ya que el 65,5% presentan estado mutacional IGH no mutado, y la B2-microglobulina elevada (62,1%).

El 11/26 (42,3%) presentan CD38+ en más del 30% de las células, 9/17 (52,9%) son ZAP70+ y 3/10 (30%) son CD49d+.

Respecto a la opción terapéutica propuesta se identifican hasta 8 esquemas diferentes: 7 con R-Bendamustina, 6 FCR, 5 Obinutuzumab-Clorambucil, 3 Ibrutinib, 1 Obinutuzumab 1 Rituximab-Clorambucil. 1 Prednisona-Clorambucil, 1 Prednisona y 4 no han recibido tratamiento.

Conclusiones

La cooperación de un total de 34 hematólogos* de 17 centros ha permitido demostrar que los pacientes con LLC a los que se les propone tratamiento suelen presentar factores pronósticos adversos, si bien se identifica cierta variabilidad en la práctica clínica, asociada a la propia heterogeneidad clínica y biológica de la enfermedad.

La puesta en marcha de iniciativas de colaboración de esta índole es el modelo más idóneo para ofrecer una atención eficiente y con criterios de equidad y calidad, además de posibilitar el diseño de proyectos de investigación de mayor calado.

**Agradecimientos: A todos los facultativos del grupo GELP que han hecho posible esta iniciativa con su compromiso y voluntad de trabajo en equipo: Blanca Navarro¹, Alicia Serrano¹, Anabel Teruel¹, Carmen Benet², Carmen Alonso², Marta Valero², Eva Donato³, Josefa Buades³, Miguel Zarzoso³, Mónica Roig⁴, Rosa Collado⁴, Isabel Navarro⁵, Ana Carral⁵, Maribel Orts⁵, Inmaculada Castiello⁵, Carolina Cañigal⁶, Aima Lancharro⁶, Susana Molla⁷, Mario Montagud⁸, Salvador Almela⁸, Dolores Mirabet⁸, Ma Angeles Ruiz⁹, Nuria Yague⁹, Ma José Lis⁹, Rosa Ferrer¹⁰, Ana Abad¹⁰, Andrea Varzazu¹⁰, Noelia Valdez¹¹, Margarita Blanes¹², Ana Mauricio¹³, Carmen Amorós¹³, Cristina Moragues¹³, Carmen*

Mora¹³, Alberto Romero¹⁴, Ma José Sanchez¹⁵, María Jimenez¹⁵, Paola Beneit¹⁶, Ma Fernanda Palmero¹⁷, Fabián Tarín¹⁷. 1 2 3

Hospital Clínico Universitario¹, Hospital Arnau de Vilanova², Hospital Dr. Peset³, Hospital General Universitario de Valencia⁴, Hospital de Sagunto⁵, Hospital General de Castellón⁶, Hospital Provincial de Castellón⁷, Hospital de Vinaroz⁸, Hospital Francisco de Borja⁹, Hospital Marina Salud¹⁰, Hospital de Torrevieja¹¹, Hospital de Elda¹², Hospital Virgen de los Lirios¹³, Hospital de Elche¹⁴, Hospital Vega Baja¹⁵, Hospital de San Juan¹⁶, Hospital General Universitario de Alicante¹⁷

11- APLICACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS 2016 PARA LA LEUCEMIA MIELOMOCÍTICA CRÓNICA E IMPLICACIÓN PRONÓSTICA EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Karla Javier, Sofia Costa, Sebastian Ortiz, Carolina Villegas, Rosa Collado, M^a Teresa Orero

Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Valencia

Introducción

La clasificación OMS 2016 clasifica la Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) en 3 subtipos por porcentaje de blastos en sangre periférica y médula. Nuestro objetivo es valorar la aplicación de la nueva clasificación a los pacientes diagnosticados en nuestro centro, valorar su influencia pronóstica y la relación con otros parámetros pronósticos en la LMMC.

Material y Métodos

Se han revisado los pacientes diagnosticados de LMMC entre 1991 y 2016. Hemos valorado la distribución de los pacientes entre los 3 subtipos de LMMC según OMS 2016 y las características demográficas, clínicas y biológicas en cada uno de los 3 grupos.

Resultados

Se detectaron 104 pacientes, 63 hombres y 41 mujeres, con una mediana de edad de 76 años. 72 (69,2%) se clasificaron como LMMC-0, 21 (20,2%) LMMC-1 y 11 (10,6%) LMMC-2. No se observan diferencias significativas en la edad y en los parámetros hematimétricos al diagnóstico, salvo en los niveles de hemoglobina que fueron superiores en los pacientes con LMMC-0; en el riesgo citogenético (según CPSS) e incidencia de esplenomegalia. Se observa una tendencia a mayor incidencia de LMMC mielodisplásica así como un menor requerimiento transfusional en el grupo LMMC-0 aunque las diferencias no fueron significativas.

La mediana de supervivencia fue de 36, 20 y 6 meses en el grupo LMMC-0, LMMC-1 y LMMC-2 (Log-Rank p=0,002). Entre LMMC-0 y LMMC-1: Log-Rank p=0,03.

La incidencia acumulada de transformación a leucemia aguda a 12 meses fue de 5,8% en LMMC-0, 0% en LMMC-1 y 27,3% en LMMC-2 (Test de Gray p=0,024). Sin diferencias significativas entre LMMC-0 y LMMC-1 (Test de Gray p=0,62)

Conclusiones

En nuestra serie de pacientes la clasificación OMS 2016 clasifica la mayoría de pacientes en el grupo LMMC-0 y muestra valor pronóstico en la supervivencia global. No observamos diferencias en otras variables pronósticas entre grupos.

12- ESTUDIO Y MONITORIZACIÓN DE LA HEMOSIDEROSIS RENAL MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR EN PACIENTES CON HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Arranz A*, Díaz Rodríguez V*, Feliu E*, García Hernández C*, Jiménez Estesio M**, Sánchez Majano JL.***

(* Hospital General Universitario Alicante; ** Hospital Vega Baja Orihuela; *** Hospital Universitario San Juan)

Introducción

La disfunción renal producida por depósitos crónicos de hemosiderina (hemosiderosis) es una importante causa de morbilidad en HPN que puede conducir a nefropatía tubulointersticial, nefroesclerosis e insuficiencia renal.

Objetivos

Identificar de forma temprana datos de hemosiderosis renal. Correlacionar dichos datos con parámetros de hemólisis, disfunción renal y el tamaño de la clona.

Material y métodos

Siete pacientes con HPN y datos de hemólisis (4 HPN/clásica, y 3 HPN/Aplasia medular). Cuatro se encuentran en tratamiento (eculizumab) y 3 disponen de control evolutivo después de 1 año.

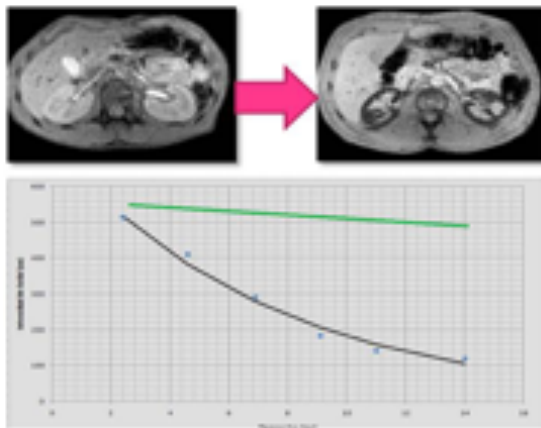
Resultados

En 5 pacientes se constata hemosiderosis renal. En 3 de ellos se objetivan datos bioquímicos de disfunción tubular y en 2 de ellos de disfunción glomerular. El tamaño de la clona de hematíes tipo III (déficit total de CD59) es el parámetro que más se correlaciona con la severidad de los depósitos renales. Los 3 pacientes con eculizumab han normalizado los depósitos renales tras 1 año de tratamiento.

Figura 1. Técnica RMN (T2): Corte único sin gadolinio, valorando distintos tiempos de eco. En hemosiderosis se observa evolución de la intensidad de las corticales desde hiperintensa (1) a hipointensa (2). La gráfica compara la curva de paciente normal (línea verde) y patológico (línea negra).

Conclusiones

La RMN es la única técnica no invasiva que permite cuantificar y monitorizar la hemosiderosis renal. Existe una buena correlación entre los depósitos renales y el poder hemolítico de la clona de hematíes medido por citometría de flujo. Los depósitos renales reaccionan con tratamiento específico incluso en pacientes con historia de hemólisis y politransfusión. La inclusión de nuevos casos y la ampliación del seguimiento son necesarios para confirmar el prometedor papel de la técnica en el seguimiento rutinario de la HPN.



Premio a la mejor comunicación

13- EXPERIENCIA A LARGO PLAZO CON BORTEZOMIB, MELFALAN Y PREDNISONA CON LENALIDOMIDA-DEXAMETOSONA COMO 2ª LINEA TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Karla Javier, Sofía Costa, Sebastian Ortíz, Carolina Villegas, María Lopez, Francisco Ibañez
Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Valencia.

Introducción

El tratamiento con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), según esquema VISTA como primera línea de tratamiento y la asociación revlimid con dexametosa (RD) en 2ª línea están entre los esquemas más empleados en pacientes con mieloma múltiple no candidatos a intensificación. El objetivo del trabajo es valorar los resultados con esta estrategia terapéutica en nuestros pacientes.

Material y métodos

Entre enero de 2008 y diciembre de 2015 se diagnosticaron en nuestro servicio 111 pacientes con mieloma no candidatos a intensificación: 22 presentaban mieloma indolente, 11 candidatos solo a medidas paliativas, 14 tratados con melfalán-prednisona por comorbilidades, 25 con velcade-dexametasona ($\pm$ adriamicina) sin melfalán por insuficiencia renal y 40 tratados con esquema VISTA VMP con RD como tratamiento de 2º línea.

Resultados

La mediana de edad fue de 73,5 años (intervalo 65-84), 25 fueron hombre y 15 mujeres. La distribución por estadios del sistema internacional (ISS) fue: ISS-1 5 (12,5%), ISS-2 12 (30%) e ISS-3 23 (57,5%).

La respuesta global fue del 82% con VMP y del 70% con RD. La mediana de seguimiento fue de 38,5 meses. La mediana hasta requerir nuevo tratamiento o éxito fue de 44 meses con VMP y 21 meses con RD. La mediana de supervivencia global fue de 63 meses (IC 95% 30,1-95,91), con una probabilidad de supervivencia a 3 y 5 años del 63% y 50%.

Conclusiones

Los resultados observados en nuestro centro son similares a los del estudio Vista, tanto en la tasa de respuestas (71% en VISTA, y 82% en nuestra serie) como en supervivencia global (56,4 y 63 meses respectivamente), confirmando así su eficacia en la práctica clínica fuera de ensayo. Sin embargo, hay que resaltar que la presencia de comorbilidades reduce su aplicabilidad a aproximadamente la mitad de nuestros pacientes.

Comunicaciones sin póster

Premio a la mejor comunicación

REVISIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS ERITROIDES TRAS LA NUEVA CLASIFICACIÓN DE LA OMS 2016. EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO

Amat P, Navarro B, Calabuig M, Remigia MJ, Solano C y Tormo M.
Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universidad de Valencia.

Introducción y Objetivos

En la clasificación de la OMS 2016 el recuento de blastos en la LA eritroide se realiza sobre la celularidad total y no sobre la celularidad no eritroide. En base a ello, muchos pacientes pasan a ser diagnosticados de síndrome mielodisplásico (SMD), normalmente con exceso de blastos. El objetivo del estudio es la revisión de nuestra serie de pacientes diagnosticados de LA eritroide/mieloide según la clasificación FAB y OMS 2008 y reclasificarlos según los criterios OMS2016.

Material y métodos

Se revisaron los pacientes < 70 años diagnosticados de LAM M6 (FAB) o LA eritroide (OMS 2008) incluidos en protocolos QT intensiva del grupo CETLAM entre mayo/99 y Agosto/16. Se ha revisado la morfología, la citometría, la citogenética y la biología molecular reclasificando los pacientes según los criterios OMS2016

Resultados

De los 179 pacientes con LMA, 16 (8.9%) fueron diagnosticados de LAM M6 (FAB) y 12 (6.7%) cumplían criterios de LA eritroide (OMS 2008). La mediana de edad fue de 55 años [28-68]. En la valoración medular se objetivó displasia en el 88% de los casos (unilínea 38%, bilínea 19% y trilineal 31%). La cifra mediana de blastos fue del 19% [6-47] en el recuento global y de 53% [9-91] excluyendo la serie eritroide. Según las alteraciones citogenéticas, 68% fueron de pronóstico intermedio, 18% de mal pronóstico y 12% no valorables. El estudio molecular se realizó en 12 pacientes con un caso NPM1 mutado y otro con FLT3-ITD. El 56% de los pacientes pasaron a cumplir criterios de SMD según los criterios de la OMS 2016, 19% como SMD con exceso de blastos (SMD-EB) tipo I y 37% como SMD-EB tipo II.

En el análisis estadístico comparativo entre el grupo de LA eritroide y el reclasificado como SMD objetivamos diferencias estadísticamente significativas en el número de blastos y en la cifra de hemoglobina. Existen diferencias aunque no significativas en la presencia de displasia trilineal. Siete pacientes recibieron trasplante (44%), uno autólogo y 6 alogénicos. La mediana de supervivencia de la serie global fue de 16 meses. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre ambos grupos.

Conclusión

En base a los criterios de la OMS 2016, más del 50% de los pacientes diagnosticados de LA eritroide pasan a ser SMD-EB. Dado que el tratamiento de los pacientes con SMD de alto riesgo podría ser diferente, incluyendo tratamiento con agentes hipometilantes previo al trasplante alogénico, sería interesante valorar de forma prospectiva la evolución del nuevo grupo que pasa a clasificarse como SMD y compararla con el grupo histórico.

EL PERFIL FIBRINOLÍTICO Y CARDIOVASCULAR MEJORA EN PACIENTES OBESOS TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

Marco A, Sarmiento H, Marco P

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Universitario de Alicante. Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante ISABIAL. Alicante

Introducción y objetivos

La obesidad se caracteriza por una inflamación crónica e hipercoagulabilidad, asociado a disfunción endotelial con defecto fibrinolítico. La cirugía bariátrica produce una pérdida masiva de peso, mejora los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y la hemostasia. Sin embargo, no está clara su influencia sobre la capacidad fibrinolítica tras la cirugía bariátrica. El objetivo del estudio es evaluar los cambios en el PAI-1 y TAFI funcional tras el ayuno modificado y la cirugía bariátrica y su repercusión en el estado de hipercoagulabilidad inducido por la obesidad.

Material y métodos

Estudio prospectivo que incluye pacientes obesos operados de cirugía bariátrica en nuestro hospital desde mayo de 2014 a julio de 2015. Se han obtenido muestras para estudio de PAI-1 y TAFI en la inclusión, tras el ayuno modificado, al mes y 6 meses tras la cirugía. Además hemos evaluado los principales FRCV en la inclusión y a los 6 meses de la cirugía. Los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica con compresión neumática intermitente y enoxaparina 1 mes tras la cirugía. Un valor de $p < 0,05$ fue estadísticamente significativo.

Resultados

Se incluyeron 91 pacientes consecutivos, mediana de edad de 45,710,1 años (70% mujeres). El IMC en la inclusión fue de 49,7 kg/m² 7,2. Se observó una reducción progresiva del PAI-1 tras la fase de ayuno modificado y la cirugía ($p < 0,001$). Un patrón similar hemos observado con la actividad del TAFI ($p = 0,009$). Ningún paciente desarrolló trombosis tras la cirugía. Los FRCV mejoraron tras la pérdida de peso inducida por la cirugía.

Conclusiones

La pérdida de peso implica una mejora de la actividad fibrinolítica y por tanto del estado de protrombótico de la obesidad. Estos cambios hemostáticos junto con una mejora en el perfil cardiovascular podrían disminuir la incidencia de trombosis.

CAMBIOS EN LA GENERACION DE TROMBINA EN PACIENTES OBE-

Parámetro	En la inclusión (n)	Final de estudio (n)	
Hipertensión	32	18	P:0.035
DM	28	8	P:0.001
Hipercolesterolemia	23	9	P:0.015
SAOS	48	35	P:0.045

SOS OPERADOS DE CIRUGIA BARIÁTRICA: MEJORÍA ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD

Marco A, Sarmiento H, Marco P

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Universitario de Alicante. Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante ISABIAL. Alicante

Introducción y objetivos

La obesidad es un estado inflamatorio crónico. Existe una clara asociación entre inflamación y trombosis y de hecho, la obesidad está considerada como un estado protrombótico que se relaciona con alteraciones funcionales de las células endoteliales. Tras la cirugía bariátrica se consiguen cambios hemostáticos que se acompañan de una mejora en los parámetros inflamatorios, metabólicos y hemodinámicos, lo que disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares. Nuestro objetivo es analizar los cambios en esa situación de hipercoagulabilidad favorecidos por la cirugía bariátrica en este grupo de pacientes con obesidad mórbida.

Material y métodos

Estudio prospectivo que incluye pacientes obesos operados de cirugía bariátrica en nuestro hospital desde mayo de 2014 a julio de 2015. Se han obtenido muestras para medir el fragmento F1+2 de la protrombina y la generación de trombina en la visita basal (V1), fase de ayuno modificado (V2), al mes (V3) y 6 meses después de la cirugía (V4). Los parámetros estudiados fueron: 1) F1+2; 2) Tiempo de latencia previo a la generación de trombina, 3) El pico máximo de trombina, 4) El tiempo en alcanzar el pico, 5) El área bajo la curva (ETP) y 6) El tiempo que persiste la trombina. Los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica con compresión neumática y enoxaparina 1 mes tras la cirugía. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

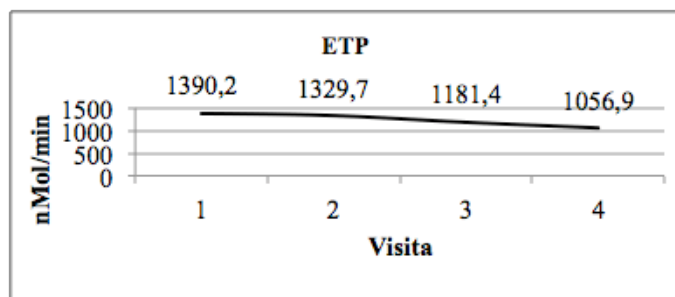
Se han incluido 91 pacientes con una mediana de edad de 45,710,1 años (70% mujeres). El IMC medio en la inclusión fue de 49,7 kg/m² 7,2.

Destacamos una reducción secuencial de todos los marcadores de hipercoagulabilidad una vez completada la fase de ayuno modificado y tras la cirugía ($p < 0,001$). Ningún paciente desarrolló trombosis tras la cirugía.

Figura 1. Cambios en el ETP.

Conclusiones

La cirugía bariátrica mejora significativamente el estado de hipercoagulabilidad de los pacientes con obesidad, mejorando además su perfil de riesgo cardiovascular.



¿PODEMOS PREDECIR EL RIESGO DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO?

Marco A, Palazón-Bru A, Sarmiento H, Marco P.

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Universitario de Alicante. Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante ISABIAL. Alicante.

Introducción y Objetivos

El Síndrome antifosfolípido(SAF) es una trombofilia adquirida de alto riesgo, que se manifiesta como trombosis arterial y/o venosa asociada a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos(AAF). La valoración del riesgo de trombosis es un reto, y para ello se han valorado la especificidad y sensibilidad de los diferentes anticuerpos (A. Lúpico, Anticardiolipinas y antiβ2 Glicoproteína I). Recientemente algunos autores han incluido a los antiβ2 Glicoproteína I, dirigido contra el dominio I de esa proteína para conocer su sensibilidad y especificidad como marcador de riesgo de trombosis.

Objetivos

1) Valorar si los antiβ2 Glicoproteína I contra el dominio I representan un marcador de riesgo para trombosis en el SAF; 2) Desarrollar un modelo predictivo para estratificación del riesgo.

Material y Métodos

Realizamos un estudio transversal observacional, incluyendo pacientes positivos a antiβ2 Glicoproteína I, analizando sus características clínicas y perfil de anticuerpos antifosfolípidos. La determinación de los anticuerpos anticardiolipina, antiβ2 Glicoproteína I y antiβ2 Glicoproteína I contra el dominio I se han realizado por quimioluminiscencia (ACL-Acstar). Todas las trombosis fueron documentadas por técnicas de imagen. El estudio estadístico (regresión logística-multivariante) se realizó con el software IBM SPSS, calculando la sensibilidad y especificidad (curvas ROC), para construir el modelo predictivo.

Resultados

Incluimos 114 pacientes con positividad a antiβ2 Glicoproteína I, además de otros AAF. De ellos 44 (38.6%), tenían un SAF trombótico.

*N/M: no incluye en el modelo. Los anticuerpos antiβ2 Glicoproteína I anti dominio I, no mejoran el modelo predictivo en los pacientes positivos a antiβ2 Glicoproteína I.

Conclusión

A la luz de nuestros resultados, los pacientes varones, de mayor edad con Anticoagulante lúpico y positivos a antiβ2 Glicoproteína I son el grupo de mayor riesgo de trombosis.

Variable	Total n=114 n(%) / x±s	Trombosis n=44(38.6%) n(%) / x±s	Adj. OR (95% CI)	Valor p
Género Femenino	83(72.8)	24(28.9)	0.21(0.08-0.54)	1
Edad(años)	46.0±14.6	48.6±14.2	1.03(1.00-1.06)	50
aβ2GPI-IgG Dominio I	51(44.7)	24(47.1)	N/M	N/M
A. Lúpico	56(49.1)	30(53.6)	4.79(1.82-12.56)	1
Anticardiolipina IgG	68(59.6)	27(39.7)	0.59(0.23-1.55)	288
Anticardiolipina IgM	30(26.3)	16(53.3)	N/M	N/M
aβ2GPI-IgM	26(22.8)	12(46.2)	N/M	N/M

X Reunión de la AVHH

Pósters XI Reunión Anual de la AVHH

Alicante, 9 y 10 de febrero de 2017

Póster 01

INCIDENCIA DE ALOINMUNIZACIÓN EROITOCITARIA EN EL HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA.

D.Gómez-Toboso; V.Cánovas-Giménez; MD.Carrera-Merino; J.Martí de Talavera; M.-Valero-Núñez; R.Sancho-Tello de Carranza; A.López Martínez; C.Benet-Campos; C.Alonso-Prieto; C.Mas-Ochoa; Lorente-Alegre; M.Panero-Ruiz, F.López-Chuliá. Servicio de Hematología y Hemoterapia (Hospital Arnau de Vilanova de Valencia)

Póster 02

APLASIA MEDULAR Y SHOCK SÉPTICO POR CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

P. Carrascosa, M. Mas, M. Fernández-Delgado, L. Serrano, MT. Gimeno, A. Lancharro, C. Cañigral, JM. Clavel, E. Viciano, MD. Linares, R. García, I. García, G. Cañigral. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Castellón.

Póster 03

APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA: ANÁLISIS DE NUESTRO CENTRO

Segado A.2 Tormo M.2 Martínez C.2, Navarro B.1, Solano C.1, Calabuig M.1 1Servicio de Hematología. 2Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Póster 04

DETECCIÓN DE ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON ASCITIS ASOCIADAS A LA PRESENCIA DE TRASLOCACIÓN BACTERIANA.

H.Sarmiento1, A. Mauricio2, A. Marco1, P. Bellot3, P. Zapater4, P. Marco1
1: Sección de Coagulación, Servicio de Hematología, Hospital General Universitario de Alicante. 2: Servicio de Hematología Hospital Virgen de los Lirios (Alcoi). 3: Servicio de Medicina Digestiva, Hospital General Universitario de Alicante. 4: Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante.

Póster 05

CRIOAGLUTININA ASOCIADA A CUADRO DE DISTRESS RESPIRATORIO EN PACIENTE PEDIÁTRICO

Gimeno Brosel María Teresa ; Fernández-Delgado Momparler Manuel; Serrano Picazo Luís; Carrascosa Patricia; Linares Latorre María Dolores; Lancharro Anchel Aima Hospital General Universitario de Castellón

Póster 06

IDENTIFICACIÓN DE FALSAS CLONAS HPN EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS MEDIANTE ESTRATEGIAS MULTIPARAMÉTRICAS DE CITOMETRÍA DE FLUJO BASADAS EN EL ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES

H Sarmiento*, P Manresa*, C García*, J Verdú*, M Blanes**, V Castaño**. (*) Hospital General Universitario de Alicante. (**) Hospital General de Elda.

Póster 07

PROTOCOLO DE MANEJO DE LA FERROTHERAPIA ENDOVENOSA EN NUESTRO HOSPITAL.

V.Cánovas-Giménez; D.Gómez-Toboso; Á.Medina-Guerrero(*); J.Martí de Talavera; M.Valero-Núñez; R.Sancho-Tello de Carranza; MD.Carrera-Merino; A.López Martínez; C.Benet-Campos; C.Alonso-Prieto; C.Mas-Ochoa; P.Lorente-Alegre; M.Panero-Ruiz; F.López-Chuliá.

Servicio de Hematología y Hemoterapia; Servicio de Farmacia hospitalaria (*) Hospital Arnau de Vilanova de Valencia

Póster 08

TRATAMIENTO SECUENCIAL CON FLUGA SEGUIDO DE DECITABINA EN LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLÁSTICAS EN MAYORES DE 65 AÑOS

Karla Javier, Sofia Costa, Sebastian Ortiz, Carolina Villegas, Pedro Pérez, Monica Roig. Hospital General Universitario de Valencia; Servicio de Hematología

Póster 09

AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B.

EXPERIENCIA EN UN SOLO CENTRO.

Serrano L; Clavel J; Lancharro A; Cañigral C; García R; Gascón A; Linares D; Mas M; García I; Gimeno MT; Fernández-Delgado M; Carrascosa P; Viciano E; Cañigral G. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Castellón.

Póster 10

ANÁLISIS MULTICÉNTRICO DEL PERFIL CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) SUBSIDIARIOS DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

Blanca Ferrer1, Ma José Lis9, Paola Beneit16, Mónica Roig4, Carmen Benet2, María José Terol1 en representación del Grupo GELP
1Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Instituto de Investigación Incliva, Universidad de Valencia, Biobanco INCLIVA.

Póster 11

APLICACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS 2016 PARA LA LEUCEMIA MIELONOCÍTICA CRÓNICA E IMPLICACIÓN PRONOSTICA EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.

Karla Javier, Sofia Costa, Sebastian Ortiz, Carolina Villegas, Rosa Collado, Ma Teresa Otero. Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Valencia

Póster 12

ESTUDIO Y MONITORIZACIÓN DE LA HEMOSIDEROSIS RENAL MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR EN PACIENTES CON HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA.

Arranz E*, Díaz Rodríguez V*, Feliu E*, García Hernández C*, Jiménez Esteso M**, Sánchez Majano JL.***

* Hospital General Universitario Alicante; ** Hospital Vega Baja Orihuela; *** Hospital Universitario San Juan

Premio a la mejor comunicación

Póster 13

EXPERIENCIA A LARGO PLAZO CON BORTEZOMIB, MELFALAN Y PREDNISONA CON LENALIDOMIDA- DEXAMETOSONA COMO 2o LINEA TERAPEUTICA EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE.

Karla Javier, Sofia Costa, Sebastian Ortiz, Carolina Villegas, María Lopez, Francisco Ibañez Hospital General Universitario de Valencia; Servicio de Hematología

Póster 01

INCIDENCIA DE ALOINMUNIZACIÓN ERITROCITARIA EN EL HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA

D.Gómez-Toboso; V.Cánovas-Giménez; MD.Carrera-Merino; J.Martí de Talavera; M.Valero-Núñez;
R.Sancho-Tello de Carranza; A.López Martínez; C.Benet-Campos; C.Alonso-Prieto; C.Mas-Ochoa;
Lorente-Alegre; M.Panero-Ruiz, F.López-Chuliá.

Servicio de Hematología y Hemoterapia (Hospital Arnau de Vilanova de Valencia)



INTRODUCCIÓN

La formación de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, es una complicación frecuente de la transfusión de concentrados de hematies (CH) y uno de los obstáculos que nos encontramos en las pruebas pretansfusionales. Dentro de los objetivos de la hemovigilancia está el conocer las aloinmunizaciones secundarias al proceso transfusional.

La aloinmunización tiene una gran importancia clínica, ya que puede producir complicaciones graves en mujeres en edad fértil y puede causar reacciones hemolíticas severas si no se respeta la compatibilidad. La realización de las pruebas pretransfusionales en pacientes con aloanticuerpos ocasiona una demora transfusional y estos anticuerpos disminuyen la disponibilidad de CH compatibles.

OBJETIVOS

Analizar la incidencia de anticuerpos irregulares de origen postransfusional en nuestro centro hospitalario en un periodo de 19 meses y su relación con la historia transfusional previa y las características clínicas de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos analizado de forma retrospectiva los EAI positivos identificados en el periodo de Junio 2015 a Diciembre 2016, las diversas características clínicas: edad, sexo, diagnóstico, anticuerpo identificado e historia transfusional.

El número total de CH transfundidos en ese periodo ha sido de 6358 unidades (1473 receptores) y se ha realizado un total de 6545 escrutinios de anticuerpos irregulares (EAI) como parte del estudio pretransfusional.

RESULTADOS

Del total de los 6545 EAI, se ha identificado un 3,9% de EAI positivos, que corresponden a 126 pacientes. De estos pacientes, hemos descartado 30 pacientes (23,8%) por administración de gammaglobulina anti-D, 17 pacientes (13,5%) por crioaglutininas y 7 pacientes (5,5%) por panaglutininas.

Finalmente hemos analizado 72 pacientes (57,2%) que presentan aloinmunizaciones. De éstos, 23 (32%) son varones y 49 (68%) son mujeres, con una media de edad de 72 años aproximadamente (3 pacientes < 45 años: 2 mujeres y 1 varón sin antecedentes de transfusión en nuestro centro).

En estos 72 pacientes se han identificado un total de 106 anticuerpos irregulares diferentes: 30 (28,3%) ya conocidos previamente y 76 (71,7%) identificados por primera vez en el periodo analizado.

De estos 106 anticuerpos, existen 43 anticuerpos identificados (40,6%) sin historia previa de transfusión en nuestro centro. En los pacientes con registro transfusional, el número de transfusiones previas a la aloinmunización ha presentado una media de transfusión de 10,4 CH ($\sigma = 14,6$; n° mínimo=1; n° máximo= 85).

La mayoría de anticuerpos detectados pertenecen al sistema Rh-Kell (69,81%)(descritas detalladamente en Tabla 1).

AC CONOCIDOS	Mujer	Varón	AC NUEVOS	Mujer	Varón	Nº AC	% AC
Anti-D	5	1	Anti-D	9	3	18	16,98%
Anti-C	0	2	Anti-C	3	3	8	7,55%
Anti-c	2	4	Anti-c	5	2	13	12,26%
Anti-E	3	3	Anti-E	11	7	24	22,64%
Anti-K	2	1	Anti-K	7	1	11	10,38%
Anti-Fya	0	1	Anti-Fya	3	2	6	5,66%
Anti-M	1	1	Anti-M	2	0	4	3,77%
Anti-Jka	0	0	Anti-Jka	1	4	5	4,72%
Anti-Jkb	0	1	Anti-Jkb	1	1	3	2,83%
Anti-Kpa	1	0	Anti-Kpa	1	0	2	1,89%
Anti-Lua	1	1	Anti-Lua	4	2	8	7,55%
TOTAL	15	15	Anti-S	1	0	1	0,94%
			Anti-Lub	1	0	1	0,94%
			Anti-Bga	2	0	2	1,89%
			TOTAL	51	25	106	100,00%

CONCLUSIONES

- Se observa una mayor sensibilización en las mujeres respecto a los hombres (muchos casos en los que se desconoce la historia transfusional, podrían tratarse de isoinmunizaciones durante el embarazo).
- Dado que la incidencia más frecuente de anticuerpos irregulares es del sistema Rh-Kell, creemos conveniente la implantación de programas de prevención de aloinmunización. En nuestro centro, tenemos un programa de prevención mediante fenotipo extendido Rh y Kell en mujeres en edad fértil (<45 años) y pacientes con requerimientos transfusionales crónicos.
- El hecho de no tener registro de transfusiones previas en el 40% de los anticuerpos irregulares identificados, impide clasificar estas aloinmunizaciones en nuevas o en aloinmunizaciones ya detectadas en otros centros. Sería deseable poder acceder a una ficha transfusional común desde los diferentes hospitales comunitarios para simplificar el trabajo y evitar accidentes transfusionales con "aloanticuerpos evanescentes"

Póster 02

APLASIA MEDULAR Y SHOCK SÉPTICO POR CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

P. Carrascosa, M. Mas, M. Fernández-Delgado, L. Serrano, MT. Gimeno, A. Lancharro, C. Cañigral, JM. Clavel, E. Viciano, MD. Linares, R. García, I. García, G. Cañigral. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Castellón.

1. Introducción

Clostridium perfringens es un coco gram positivo anaerobio común en el tracto gastrointestinal y genitourinario en pacientes sanos. La bacteriemia causada por este patógeno es más frecuente en pacientes con causas subyacentes como la alteración del sistema inmune: diabetes mellitus, neoplasias o enfermedades hematológicas, como el caso de nuestra paciente. La hemólisis causada por *C. perfringens* es, sin embargo, menos frecuente, entre un 7 a un 15% y entonces la mortalidad aumenta hasta el 70-100% de los casos. La hemólisis que produce este microorganismo se debe a la actuación de una toxina, la fosfolipasa C lecitinasas que hidroliza la membrana de los hematíes.

2. Objetivo

Presentar un caso de hemólisis intravascular causada por *Clostridium perfringens*.

3. Caso Clínico

Mujer de 75 que acude al hospital por fiebre y dolor abdominal de diez horas de evolución. No refería vómitos, diarrea ni signos de otros focos de infección. La paciente mantenía constantes normales aunque permanecía febril. Había sido diagnosticada el mes anterior de aplasia medular grave en tratamiento con prednisona, ciclosporina y soporte transfusional. Analíticamente presentaba Cr 1,33 mg/dL; urea 79 mg/dL, potasio de 5,9 mmol/L; pH 7,4; Br total 3,56 mg/dl a expensas de la bilirrubina indirecta; GPT 167 UI/L; GOT 220 UI/L; PCR de 79,5 mg/L y procalcitonina de 1,17 ng/mL; hemoglobina de 9,1 g/dL; neutrófilos $240 \times 10^3/\mu\text{L}$ y plaquetas $3000/\mu\text{L}$. Otras determinaciones como la LDH fueron interferidas por hemólisis de la muestra. También se realizó un test de Coombs que resultó negativo. Se extrajeron hemocultivos y se inició antibioterapia con meropenem ante fiebre en paciente neutropénico.

Cuatro horas después de la admisión, la paciente empeora, con frecuencia cardíaca de 130 latidos/min., taquipneica y con deterioro del nivel de consciencia. En analíticas de control, se encuentra en acidosis metabólica grave con un pH de 7,2; hemoglobina de 4,1 g/dL, escasos hematíes y presencia de esferocitos; empeoramiento de la función renal (Cr 1,94), Br total de 2,4, una hipertransaminasemia similar a la previa y LDH interferida, de nuevo, por hemólisis de la muestra. Se realiza sondaje vesical con visualización de hemoglobinuria. Ante la evolución, se amplía antibioterapia con amikacina y vancomicina y se inicia soporte transfusional. Se contacta con medicina intensiva que evalúan a la paciente en situación de parada cardiorrespiratoria desestimándose reanimación y soporte en su unidad. En 24h, se nos informa de crecimiento de *Clostridium Perfringens* en los hemocultivos realizados.

4. Discusión

En la infección por *C. perfringens* es muy importante la rápida instauración de tratamiento antibiótico, pues el pronóstico mejora mucho a mayor rapidez de administración. De igual manera, la pauta antibiótica que mejor funciona en estos casos es la penicilina G de 10 a 24 millones de unidades al día junto con clindamicina 2.700 mg al día. Además, otro aspecto que mejora el futuro de estos pacientes es el tratamiento quirúrgico, mediante drenaje o exéresis del foco infeccioso; aunque este punto es conflictivo, sobretudo en casos como el expuesto, en que el paciente se encuentra inestable hemodinámicamente y con unas cifras plaquetarias que contraindican la cirugía. Respecto al tratamiento de la infección por *C. perfringens* hay un aspecto que aún carece de resultados concluyentes pero que parece ser relevante en cuanto a mejora de la supervivencia y es la oxigenoterapia hiperbárica pues tratamos con un patógeno anaerobio que no posee superóxido dismutasa y cuya supervivencia se ve afectada en un entorno con altos niveles de oxígeno; aunque como ya se ha dicho, todavía no hay estudios que evidencien una supervivencia significativa.

5. Conclusión

La hemólisis por *C. perfringens* es una entidad que requiere un alto índice de sospecha cuando nos encontramos ante un paciente febril con muestras hemolizadas, un volumen corpuscular medio disminuido, un test de Coombs negativo y presencia de esferocitos en sangre periférica. Sólo ante la sospecha podremos iniciar rápidamente la antibioterapia apropiada y evitar en la medida de lo posible la crisis hemolítica que tanto oscurece el pronóstico. En caso de ser accesible, la oxigenoterapia hiperbárica debe ser considerada, así como el tratamiento quirúrgico del foco infeccioso.

Fig.1. Muestra de suero hemolizado.

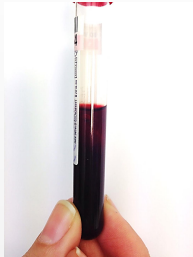


Fig.3. Extensión de sangre periférica: esferocitos.

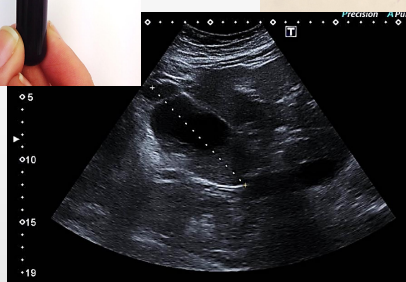


Fig.2. Ecografía abdominal. Vesícula ampliamente distendida con presencia de barro biliar.

Referencias

- CAO Bin, S. L.-I.-b.-m. (2013). Fatal hemolysis due to clostridium perfringens blood stream infection. *Chinese Medical Journal*, 126 (18).
- J. Cochrane, L. B. (2015). Intravascular hemolysis and septicemia due to clostridium perfringens emphysematous cholecystitis and hepatic abscesses. *Case reports in Medicine*.
- M. Hashiba, A. T. (2016). Clostridium perfringens infection in a febrile patient with severe hemolytic anemia. *American Journal of Case Reports*, 17: 219-223.
- T. G. Simon, M. J. (2014). Massive intravascular hemolysis from Clostridium perfringens septicemia: a review. *Journal of Intensive Care Medicine*, Vol. 29(6) 327-333.

Póster 03



APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA: ANÁLISIS DE NUESTRO CENTRO

Segado A.² Tormo M.² Martínez C.², Navarro B.¹, Solano C.¹, Calabuig M.¹

¹Servicio de Hematología. ²Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Clínico Universitario de Valencia



Introducción y objetivos

La aplasia medular (AM) adquirida es una insuficiencia medular cuantitativa que afecta a las tres series hematopoyéticas. El tratamiento de primera línea en pacientes no candidatos a trasplante alogénico (aloTPH) o sin donante HLA-idéntico es inmunosupresor con inmunoglobulina anti-timocitos humanos (ATG) y ciclosporina (CsA). La respuesta global a esta terapia varía de un 37-80%. El objetivo del estudio es analizar nuestra serie de pacientes diagnosticados de AM.

Material y métodos

Se han analizado retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de AM desde 2003 hasta 2016. Se han recogido datos sobre el diagnóstico, tratamiento y evolución. Los criterios de respuesta al tratamiento con ATG-CsA se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Criterios de respuesta al tratamiento inmunosupresor

	Respuesta completa	Respuesta parcial	No respuesta
Hemoglobina	≥ 12 g/dl	≥ 8 g/dl*	Otro
Plaquetas	≥ 100 x 10 ⁹ /L	≥ 200 x 10 ⁹ /L*	Otro
Neutrófilos	≥ 1.5 x 10 ⁹ /L	≥ 0.5 x 10 ⁹ /L	Otro

*Sin requerimientos transfusionales

Resultados

Se han diagnosticado 23 pacientes de AM: 4% (1) muy grave, 35% (8) grave y 61% (14) menos grave. La media de edad fue de 51 años con predominio de varones (69,6%). Los valores medios en sangre periférica al diagnóstico se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Características de los pacientes

	N= 23
Edad media (años)	51 [17 - 87]
Sexo V/M	16 (69,6%) / 7 (30,4%)
Hemoglobina (g/dl)	8,3 [4,2 - 13]
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	1,4 [0,06 - 4,7]
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	25 [1 - 110]
Reticulocitos (x10 ⁹ /L)	42 [5 - 88]

El 52% requirieron soporte transfusional al diagnóstico.

Veintidós pacientes recibieron tratamiento: 11 con ATG de conejo y ciclosporina (protocolo asistencial AM-Pethema/GETH'2010), 4 con ciclosporina, 3 con Danazol, 3 con EPO/G-CSF y uno recibió un aloTPH (tabla 3). De los 11 pacientes que recibieron ATG y ciclosporina, la respuesta global en el día +120 de tratamiento fue del 73% (8) con 2 completas (18%) y 6 parciales (55%). Tres pacientes no respondieron (27%).

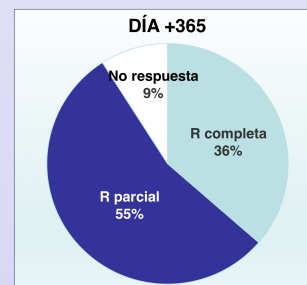
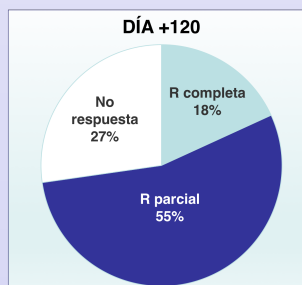
Tabla 3: Tratamiento recibido

ATG-CsA	11 (47,8%)
AloTPH	1 (4,3%)
Ciclosporina	4 (17,4%)
Danazol	3 (13%)
EPO/G-CSF	3 (13%)
No tratamiento	1

La respuesta global en el día +365 fue del 91% (10) con 4 completas (36%) y 6 parciales (55%). Un paciente no respondió y recibió un segundo ciclo de ATG-CsA (gráfico 1).

Cuatro de los 22 pacientes (18%) no respondieron al tratamiento de primera línea por lo que, dos recibieron ATG y ciclosporina, uno un aloTPH y otro ciclosporina. Cinco pacientes (23%) han fallecido, dos por infección, dos por hemorragia y uno por toxicidad relacionada con el trasplante.

Gráfico 1: Tratamiento con ATG-CsA: respuestas



Conclusiones

En nuestra serie, la mitad de los pacientes reciben tratamiento con ATG y ciclosporina con una respuesta global al año superior al 75%, similar a otros estudios. La respuesta al tratamiento inmunosupresor es lenta pero la tasa aumenta con el tiempo (respondedores tardíos). Las causas más frecuentes de mortalidad de estos pacientes son las complicaciones infecciosas y las hemorrágicas.

Póster 04

DETECCIÓN DE ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON ASCITIS ASOCIADAS A LA PRESENCIA DE TRASLOCACIÓN BACTERIANA.

H.Sarmiento¹, A. Mauricio², A. Marco¹, P. Bellot³, P. Zapater⁴, P. Marco¹

1: Sección de Coagulación, Servicio de Hematología, Hospital General Universitario de Alicante.

2: Servicio de Hematología Hospital Virgen de los Lirios (Alcoi).

3: Servicio de Medicina Digestiva, Hospital General Universitario de Alicante.

4: Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante.

INTRODUCCION

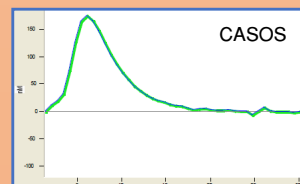
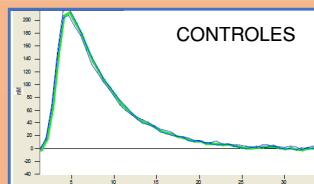
Los pacientes con cirrosis hepática presentan una compleja disfunción de la hemostasia. La presencia de ADN bacteriano en suero de dichos pacientes se considera un marcador indirecto de translocación bacteriana (TB), asociándose a un empeoramiento de la función hepática. La presencia bacteriana dificulta el control de los episodios de hemorragia digestiva y facilita la recidiva lo que sugiere una relación estrecha entre la presencia de bacterias y el deterioro de la hemostasia.

MATERIAL Y METODOS

Se obtuvieron muestras de 45 pacientes cirróticos sometidos a paracentesis entre los años 2012 y 2015 con las que se estudió el perfil hemostático (Índice de Quick, plaquetas, fibrinógeno, TAFI, FVIII:c, ATIII, Dímero D, proteína C), la generación de trombina y micropartículas. El análisis estadístico incluye la prueba T para la igualdad de medias y el test de correlación de pearson.

RESULTADOS

Variables	Grupo	n	media	Desv	p	Variables	ADNBact	n	Media	Desv	p
Lagtime (min)	Paciente	32	3,2	1,2	0,3	Lagtime (min)	Positivo	12	3,7	1,5	0,005
	Control	15	3	0,7			Negativo	20	2,5	0,7	
ETP (UA)	Paciente	27	1189,7	205,1	0	ETP (UA)	Positivo	11	1261,4	175,7	0,13
	Control	15	2019,7	242,5			Negativo	16	1140,4	214,5	
Pico (nM)	Paciente	32	187	56	0	Pico (nM)	Positivo	12	180,4	60	0,6
	Control	15	368	62			Negativo	20	191,1	54,7	
TTP (min)	Paciente	32	6,1	1,8	0,5	TTP (min)	Positivo	12	7,3	2,2	0,002
	Control	15	5,8	1,2			Negativo	20	5,4	1,2	
Start-tail (min)	Paciente	32	24,7	5,9	0,1	Start-tail (min)	Positivo	12	25,2	8,5	0,69
	Control	15	23	1,6			Negativo	20	24,5	3,9	



CONCLUSION

- Los pacientes cirróticos con ascitis generan menos trombina y tardan más tiempo en producirla.
- Los pacientes con translocación bacteriana muestran un retraso en el inicio de la generación del potencial endógeno de trombina y en alcanzar el pico de trombina respecto a los pacientes sin TB.
- En cuanto al perfil hemostático y al estudio de micropartículas no se obtuvo suficiente significación como para demostrar diferencias entre pacientes con y sin TB.

Póster 05

CRIOAGLUTININA ASOCIADA A CUADRO DE DISTRESS RESPIRATORIO EN PACIENTE PEDIATRICO

Gimeno Brosel María Teresa ; Fernández-Delgado Momparler Manuel; Serrano Picazo Luís; Carrascosa Patricia; Linares Latorre María Dolores; Lancharro Anchel Aima; *Hospital General Universitario de Castellón*

INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica autoinmune Ac fríos o crioaglutininas es una causa de hemólisis mediada por IgM dirigidas contra Ag eritrocitarios. Es poco frecuente y en la mayoría de las ocasiones, no habrá repercusión clínica.

CASO CLÍNICO

Motivo de ingreso: Mujer de 12 años, sin antecedentes de interés, que ingresa por distress respiratorio con necesidad de intubación orotraqueal secundario a neumonía iniciándose cefotaxima. Únicamente se aísla PCR virus respiratorio sincitial B (VRS).

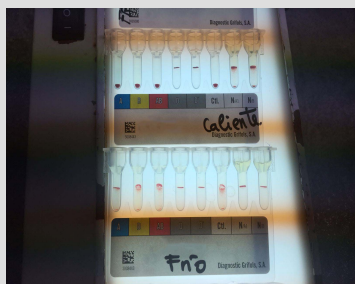
En los días posteriores, persiste febril y se objetiva descenso de 4 puntos de hemoglobina (Hb).

Estudios inmunohematológicos: Al realizar las nuevas pruebas pretransfusionales, se detecta panaglutinina en fase de Coombs y en salina, con autocontrol positivo y CD poliespecífico positivo. Ante la sospecha de crioaglutinina, se solicita nueva muestra a 37°C, donde solo se mantiene la aglutinación en fase salina. Ausencia parámetros hemolíticos. Finalmente, se concluye la presencia de una crioaglutinina de amplio rango térmico, activa hasta 37° con especificidad anti-I. Se descarta la presencia de aloanticuerpos

Diagnóstico diferencial: El estudio serológico es positivo para los todos Ac IgM, por lo que se amplía a PCR siendo negativa, sin poder descartar la presencia de *M.pneumoniae*. Persiste positividad por PCR para VRS.

Evolucion: Tras mejoría del cuadro de distress respiratorio la paciente pasa a planta de pediatría donde continúa evolución.

Queda pendiente nueva serología vírica con *M. pneumoniae* para valorar seroconversión y nuevo estudio inmunohematológico



DISCREPANCIA SEROHEMÁTICA



EAI EN SALINO Y COOMBS



CD MONOESPECÍFICO

CONCLUSIONES

Ante la presencia de crioaglutininas con un cuadro infeccioso respiratorio, tendremos que descartar la causa farmacológica e infecciosa, siendo los agentes más frecuentes el *M. pneumoniae* y VEB. No obstante, hay que tener presentes otros agentes causales. Es una afectación de curso benigno y autolimitado. La transfusión debe usarse con moderación y en el caso de ser necesaria, se recomienda calentar las unidades a 37°. El tratamiento de la crioglobulinemia con o sin cuadro hemolítico acompañante es el tratamiento del cuadro etiológico.

Póster 06

IDENTIFICACIÓN DE FALSAS CLONAS HPN EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS MEDIANTE ESTRATEGIAS MULTIPARAMÉTRICAS DE CITOMETRÍA DE FLUJO BASADAS EN EL ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES

H Sarmiento*, P Manresa*, C García*, J Verdú*, M Blanes**, V Castaño**. (*) Hospital General Universitario de Alicante. (**) Hospital General de Elda.

INTRODUCCION

La citometría de flujo es la técnica de elección para identificar clonas de HPN en pacientes con síndromes de fallo medular. Sin embargo, diferentes autores han destacado el riesgo de detectar falsas clonas debido a la presencia de células atípicas e inmaduras en pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD).

MATERIAL Y METODOS

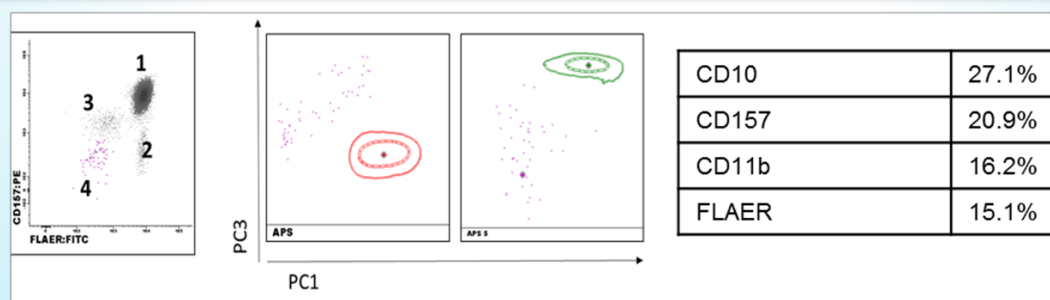
Muestras: 90 muestras simulando clonas HPN obtenidas mezclando sangre periférica de pacientes con HPN conocida con muestras de pacientes con SMD en diferentes proporciones (1:10, 1:50 y 1:100).

Panel: CD45-V500, CD13-PECy7, CD11b-APC, CD10-APCH7, CD64-BV421 y HLADR-PercPCy5.5 (selección de granulocitos/monocitos) y FLAER-alexa488 y CD157-PE (población GPI deficiente).

Análisis: programa Infinicyt™ 1.8, opción Automatic Population Separator basado en el análisis de componentes principales (PCA) que permite la separación y la caracterización de la totalidad de clústeres y el estudio de la interrelación de las diferentes expresiones antigénicas.

RESULTADOS

- No se identifican diferencias entre los porcentajes esperados de células HPN con los detectados en el rango 0.1%-1%.
- En el 70% de los pacientes se identificaron falsas clonas HPN en el rango entre el 0.01%-0.1%.



Falsa clona HPN. La población es FLAER-/CD157- (4) es indistinguible de HPN verdadera. Los criterios de separación reflejan la contribución significativa de varios antígenos de maduración diferentes a los GPIs.

CONCLUSIONES

- La citometría de flujo puede ocasionar falsos positivos en pacientes con células inmaduras y atípicas circulantes analizados mediante estrategias convencionales.
- Las estrategias multiparamétricas basadas en el PCA permiten la caracterización inequívoca de las clonas verdaderas y la exclusión de células con déficit de antígenos asociados a GPI relacionados con la inmadurez y atipicidad.

Póster 07

PROTOCOLO DE MANEJO DE LA FERROTERAPIA ENDOVENOSA EN NUESTRO HOSPITAL

V.Cánovas-Giménez; D.Gómez-Toboso; Á.Medina-Guerrero(*); J.Martí de Talavera; M.Valero-Núñez; R.Sancho-Tello de Carranza; MD.Carrera-Merino; A.López Martínez; C.Benet-Campos; C.Alonso-Prieto; C.Mas-Ochoa; P.Lorente-Alegre; M.Panero-Ruiz; F.López-Chuliá.
Servicio de Hematología y Hemoterapia; Servicio de Farmacia hospitalaria (*)
Hospital Arnau de Vilanova de Valencia



INTRODUCCIÓN

La **anemia ferropénica** es la anemia carencial más frecuente en nuestro medio, la primera causa de consulta hematológica y el tipo de alteración nutricional más común según la OMS. El tratamiento debe ir dirigido a reponer el hierro de la hemoglobina y de los depósitos, sin olvidar identificar y tratar la causa desencadenante. La ferroterapia endovenosa se considera de segunda elección tras la ferroterapia oral, de acuerdo a las siguientes indicaciones:

1. Intolerancia a la terapia con hierro oral o falta de adherencia al tratamiento.
2. Falta de eficacia del tratamiento con hierro oral (ejemplo: enfermedad inflamatoria intestinal activa, úlcera péptica, cuadros de malabsorción)
3. Necesidad clínica de suministro rápido de hierro a los depósitos

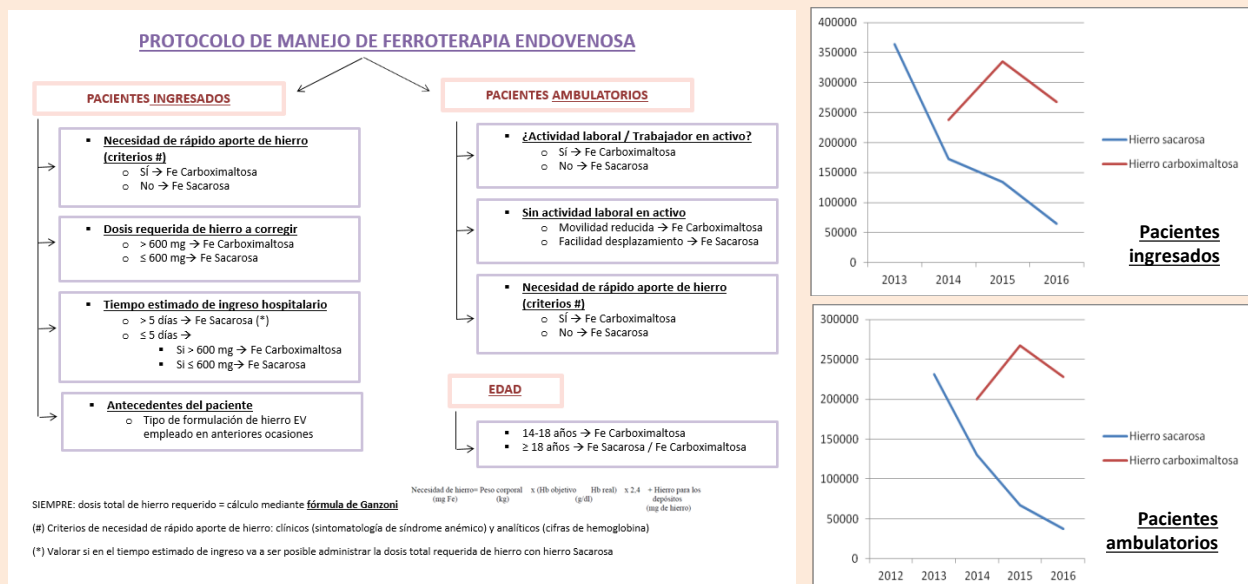
OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre las dos formulaciones de hierro endovenoso disponibles en nuestro hospital; hierro sacarosa y hierro carboximaltosa, con el fin de elaborar un protocolo de manejo de la ferroterapia endovenosa atendiendo a **aspectos clínicos y farmacoeconómicos**.

Al mismo tiempo, hemos realizado un análisis del uso de las dos formulaciones en pacientes ambulatorios (a través de su administración en hospital de día) y en los pacientes hospitalizados, durante el período comprendido entre 2013 y 2016 (teniendo en cuenta que en el año 2014 se implantó el uso del hierro carboximaltosa; disponible hasta esa fecha sólo el hierro sacarosa).

RESULTADOS

Tras realizar la revisión bibliográfica y de los datos farmacoeconómicos; hemos elaborado el siguiente **protocolo**:



Además, el **análisis de los datos de uso** en nuestro hospital ha demostrado que:

- Tras la introducción del hierro carboximaltosa en nuestro hospital en el año 2014, ha aumentado el consumo de esta formulación de hierro endovenoso en detrimento del menor uso de manera progresiva del hierro sacarosa, pasando de un consumo de 364000 mg al año de hierro sacarosa en el año 2013 a 65100 mg en el 2016 para pacientes ingresados; y de 231500 mg en el año 2013 a 37500 mg en el año 2016 para pacientes ambulatorios.
- En cambio el uso de hierro carboximaltosa ha aumentado de manera exponencial, con un pico de máximo uso en el año 2015, con un consumo en el año 2016 de 267500 mg para pacientes ingresados y de 228000 mg para pacientes ambulatorios.

Asimismo, cabe destacar, que el precio por cada 1000 mg de hierro sacarosa en nuestro hospital es de 23,10 euros frente a los 171,86 euros por cada 1000 mg de hierro carboximaltosa; lo que apoya la necesidad de establecer un protocolo de uso extendido en nuestro hospital, para hacer una utilización racional del mismo y de forma individual según las necesidades de cada paciente.

Póster 08

TRATAMIENTO SECUENCIAL CON FLUGA SEGUIDO DE DECITABINA EN LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLÁSTICAS EN MAYORES DE 65 AÑOS

Karla Javier, Sofia Costa, Sebastian Ortiz, Carolina Villegas, Pedro Pérez, Monica Roig
Hospital General Universitario de Valencia; Servicio de Hematología

INTRODUCCION

Los agentes hipometilantes (HM), 5-Azacitidina (AZA) y Decitabina (DECI) constituyen una opción terapéutica para los pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) > 65 años no candidatos a quimioterapia intensiva; mejorando la supervivencia global. La quimioterapia de baja intensidad, como el esquema FLUGA, diseñado por el grupo PETHEMA es otra opción terapéutica para estos pacientes. El objetivo de nuestro estudio es valorar los resultados del tratamiento secuencial con ambos esquemas.

PACIENTES Y METODOS

Hemos seleccionado un grupo de pacientes >65 años diagnosticados de LMA en nuestro centro para recibir tratamiento con FLUGA en inducción, seguido de mantenimiento con DECI (FLUGA-DECI); y comparamos el resultado con un control histórico de pacientes tratados únicamente con AZA.

Se compararon las características demográficas, hemograma al diagnóstico, requerimiento transfusional, los ingresos hospitalarios, las respuestas y la supervivencia.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Entre Enero de 2015 y Diciembre de 2016 se trataron 15 con FLUGA (1-2 ciclos) seguido de Decitabina hasta progresión [con una mediana de 4 ciclos (0-18)]. El grupo control está formado por 15 pacientes tratados con AZA [mediana de 2 ciclos (0-20)], con características similares al grupo anterior (tabla 1). Un 73% de los casos (22 pacientes) se diagnosticaron de LMA primaria, y un 27% (8 pacientes) de LMA secundaria (11 primarias y 4 secundarias en cada grupo).

Los pacientes del grupo AZA tuvieron una mediana de requerimiento transfusional de 4,61 concentrados de hemáties (CH) (0-16) por mes, y 0,59 (0-10) pool de plaquetas (PP). Esto equivale a 44,5 CH y 15,9 PP por paciente/año. En el grupo FLUGA-DECI, la mediana de concentrados de hemáties fue de 4,06 (0-11) y 0,85 (0-4) pool de plaquetas; 33,6 CH y 14 PP por paciente/año; no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tras el diagnóstico, el tiempo de ingreso medio fue de 3 días por mes de seguimiento en el grupo AZA (27,9 días por paciente/año) y 6 días en el grupo FLUGA-DECI (59 días por paciente/año). ($p=0,233$).

La respuesta fue valorable en todos los pacientes excepto uno del grupo AZA por pérdida de seguimiento. En el grupo FLUGA-DECI, 6 de 15 pacientes (40%) alcanzaron respuesta completa, frente a 2 de 14 (14%) en el grupo AZA. (Test de Fisher $p=0,2$). (tabla 2)

La mediana de supervivencia fue de 10 meses en el grupo FLUGA-DECI y de 9 meses en el grupo AZA; no observándose diferencias estadísticamente significativas. (figura 1)

Tabla 1. Características demográficas y analíticas al diagnóstico (mediana e intervalo de confianza)

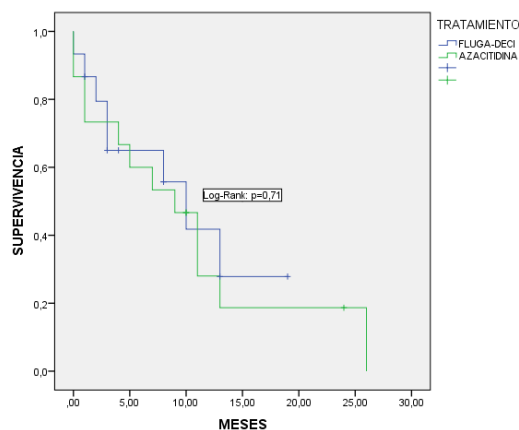
	AZA	FLUGA-DECI
Edad (años)	77 (61-84)	76 (65-84)
Sexo	12 H; 3 M	10 H; 5 M
Leucocitos ($\times 10^9/L$)	3,4 (0,9-21)	6,6 (40-199)
Neutrófilos ($\times 10^9/L$)	1,4 (0,2-3)	0,6 (0-36,7)
Hemoglobina (g/L)	88 (20-127)	96 (55-131)
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	94 (10-151)	63 (14-188)
Blastos MO (%)	31 (20-89)	35 (20-93)

Tabla 2. Respuesta al tratamiento

	AZA	FLUGA-HM
RC	2	6
RP	2	0
NR	10	9

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

Figura 1. Supervivencia global



CONCLUSIÓN

El tratamiento secuencial con FLUGA-DECI muestra una buena tolerancia, con una mayor tasa de respuestas completas que el empleo de AZA; aunque por el momento no se refleja en una mejoría en la supervivencia global.



CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA

Póster 09



AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B. EXPERIENCIA EN UN SOLO CENTRO.

Serrano L; Clavel J; Lancharro A; Cañigral C; García R; Gascón A; Linares D; Mas M; García I; Gimeno MT; Fernández-Delgado M; Carrascosa P; Viciano E; Cañigral G.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Castellón.

Introducción

La afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) en pacientes con Linfoma Difuso de célula grande B (LDCGB) es una complicación infrecuente pero extremadamente grave. Se estima, que la incidencia es de aproximadamente un 5%, esto condiciona una elevada morbi-mortalidad y una menor supervivencia global en comparación con aquellos pacientes sin infiltración del SNC.

Objetivo

El objetivo de este estudio es analizar la incidencia de infiltración del SNC (al diagnóstico y en recaída) en nuestros pacientes con LDCGB, así como revisar la estrategia de profilaxis, manejo y pronóstico de este subgrupo.

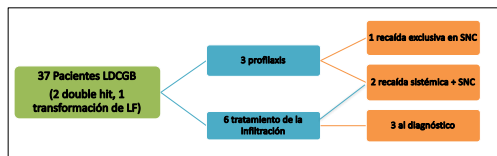
Pacientes y Métodos

Se realiza un estudio retrospectivo y observacional de los pacientes con LDCGB diagnosticados en nuestro centro entre los años 2014 y 2016. Efectuamos un análisis descriptivo recogiendo datos demográficos, clínico-analíticos, de tratamiento y de respuesta, en aquellos pacientes con afectación del SNC al diagnóstico, en la recaída o que presentaban factores de riesgo para la misma, apoyándonos en la "Guía de Diagnóstico, prevención y manejo terapéutico de la afectación del Sistema Nervioso Central en pacientes con LDCGB de GELTAMO". Se incluyeron en este análisis aquellos LDCGB transformados de linfoma indolente y los "double-hit".

Resultados

En los últimos 3 años se han diagnosticado 37 pacientes de LDCGB. De éstos, 2 casos presentaban reordenamiento c-myc y bcl-2 "double hit", siendo 1 de ellos transformación de un linfoma folicular. Tres pacientes presentaron infiltración del SNC al diagnóstico y recibieron tratamiento acorde con las guías vigentes. Tres pacientes recibieron profilaxis de infiltración del SNC; 1 de ellos presentó recaída en el SNC. Dos de 31 pacientes (6,4%) que no recibieron profilaxis ni tratamiento de infiltración de SNC, presentaron recaída con afectación de SNC. En total, un 16% de los pacientes (6/37) presentaron afectación de SNC en nuestra serie.

Figura 1.



En la *tabla 1* se recogen los datos de los pacientes que han recibido tratamiento para la infiltración del SNC (al diagnóstico o recaída) o profilaxis.

De los 37 pacientes presentaban factores de riesgo que indicasen profilaxis para la infiltración de SNC 4(10.8%). Tres pacientes recibieron profilaxis con 2-3 ciclos de HD-MTX iv.

Pese haber recibido un correcto tratamiento profiláctico, 1 paciente presentó recaída exclusiva en SNC. Este paciente en el momento del diagnóstico, recibió profilaxis porque se consideró la localización extranodal de riesgo (cráneo facial), localización que según las nuevas recomendaciones, no confiere mayor riesgo.

De las 3 infiltraciones del SNC en la recaída, 2 se acompañan de una recaída sistémica, ambas con afectación de múltiples localizaciones extraganglionares y una actividad proliferativa elevada (Ki 67> 80%). De estos 3 casos, al diagnóstico, solo uno presentaba factores de riesgo para recibir profilaxis del SNC según las recomendaciones actuales.

De todos los casos que presentaban infiltración del SNC, 2 (33%) presentaban enfermedad oculta en el SNC y se trataron con HD-MTX y tratamiento intratecal.

Tabla 1.

n	Factores de riesgo al diagnóstico	IPIaa	Afectación SNC al diagnóstico o en la recaída	Profilaxis infiltración SNC	Recaída		LCR		Tratamiento en el momento de la afectación SNC	Lugar de la afectación	Tipo recaída	Situación actual
					<6 meses	>6 meses	CC	CMF				
1	LDH elevada Afectación testicular	3	Diagnóstico				+	+	COMP-R x6 + 2 HD-MTX + 2 citarabina liposomal it VP16 + dosis intermedias de MTX iv- Cit.liposomal it	Leptomeningea		EP
2	Ninguno	2	Diagnóstico				-	+	R-ESHAP + 2 HD-MTX + Citarabina liposomal it.	Leptomeningea (oculta)		Éxito
3	LDH elevada Afectación renal	3	Recaída	No	>6 meses		+	+	HD-MTX + HD-ARAC+ Citarabina liposomal it y ATSP posterior.	Parenquimatos a + Leptomeningea	Recaída sistémica + SNC	Éxito
4	Ninguno	0	Recaída	Si (HD-MTX)	>6 meses		+	+	Burkimab con TIT.	Parenquimatos a + leptomeningea	Exclusiva SNC	RC
5	Ninguno	0	Recaída	No	>6 meses		-	-		Leptomeningea	Recaída sistémica + SNC	RC
6	LDH elevada C-MYC	2	Diagnóstico				-	+	R-ESHAP + 2 HD-MTX + Citarabina liposomal it.	Leptomeningea (oculta)		EP (pendiente TPI)
7	LDH elevada Infiltración Médula ósea	2	NO	Si (HD-MTX)			-	-				RP (pendiente ATSP)
8	LDH elevada >1 afectación extraganglionar	4	NO	Si (HD-MTX)			-	-				RP (pendiente ATSP)

CC: citología convencional; CMF: Citometría de flujo multiparamétrica; LCM: Linfoma células del manto; LF: Linfoma Folicular; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial

Conclusiones

La incidencia de recaída con afectación del SNC en los pacientes diagnosticados de LDCGB en los últimos años en nuestro centro (10%) , es algo superior a la publicada en otros estudios. Este aumento de la incidencia, podría deberse a una mayor sensibilidad de las técnicas diagnósticas para demostrar la infiltración del SNC, como es el análisis del LCR por citometría de flujo multiparamétrica.

Dado el mal pronóstico que presentan estos pacientes, debería establecerse la estrategia más adecuada para la profilaxis de la infiltración del SNC, sobre todo en aquellos que presentan enfermedad oculta (CMF+/CC-), aunque el valor pronóstico en estos casos no se ha establecido de forma definitiva.

De los 3 pacientes que recayeron con afectación en el SNC, 2 de ellos no cumplían criterios para recibir profilaxis según las guías actuales. Consideramos que es importante revisar exhaustivamente los factores de riesgo, para seleccionar correctamente a los pacientes candidatos a tratamiento profiláctico.

Es necesario continuar profundizando en el estudio de este subgrupo de enfermos, para optimizar las estrategias tanto de profilaxis como de manejo de la infiltración del SNC y mejorar así el pronóstico de estos pacientes.

Bibliografía

Guía de Diagnóstico, prevención y manejo terapéutico de la afectación del Sistema Nervioso Central en pacientes con LDCGB. GELTAMO 2015.

Póster 10



ANÁLISIS MULTICÉNTRICO DEL PERFIL CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) SUBSIDIARIOS DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

Blanca Ferrer¹, M^a José Lis⁹, Paola Beneit¹⁶, Mónica Roig⁴, Carmen Benet², María José Terol¹ en representación del Grupo GELP

¹Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Instituto de Investigación Incliva, Universidad de Valencia, Biobanco INCLIVA.

Introducción

- Los pacientes con LLC son diagnosticados y tratados en los servicios de Hematología tanto de centros de tercer nivel como en hospitales comarcales.
- Con el propósito de homogeneizar la práctica clínica, desde los diversos grupos cooperativos como el GELP ó el GELLC, se han promovido iniciativas de trabajo conjunto, como la elaboración de las guías clínicas de consenso o facilitar el acceso a determinaciones moleculares con impacto clínico como el estado mutacional de IgVH o la secuenciación de TP53.

Objetivo

- Análisis descriptivo del perfil clínico-biológico de los pacientes con LLC subsidiarios de tratamiento de primera línea en nuestro medio y que disponen de perfil molecular.

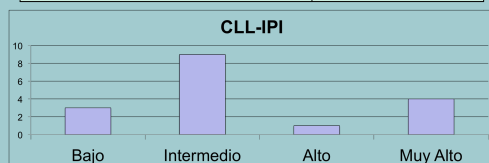
Métodos

- Desde Abril de 2016 hasta Enero del 2017 hemos realizado el estudio del estado mutacional de IGVH y la secuenciación del gen TP53 por sanger de 47 pacientes con diagnóstico de LLC subsidiarios de tratamiento de primera línea adscritos a 17 centros*.
- El análisis del perfil clínico-biológico de los pacientes ha sido posible en 29 pacientes.

Resultados

- La mediana de edad es de 63 años (32-85), 18 eran varones (62,1%) y 11 mujeres (37,9%) y el 100% se encontraban en estadio clínico B o C al inicio del tratamiento.

FACTORES PRONÓSTICOS	Pacientes N (%)
Estado mutaciones IGVH	
No mutado	19 (65,5%)
B-2-microglobulina	
>LSN	18 (62,1%)
LDH (U/L)	
>LSN	6 (20,7%)
CD38>30%	11 (42,3%)
ZAP70>20%	9 (52,9%)
CD49d>30%	3 (30%)



MUTACIONES Y ALT. CITOGENÉTICAS	Pacientes N (%)
Sin alteraciones	11 (37,93%)
del13q	7 (24,1%)
t12	7 (24,1%)
del(11q22.3)	3 (10,3%)
del(17p13.1)	2 (6,9%)
TP53 mutado	4 (13,8%)
del6q	1 (3,4%)
Reord 14q	1 (3,4%)



Conclusiones

- La cooperación de un total de 34 hematólogos* de 17 centros ha permitido demostrar que los pacientes con LLC a los que se les propone tratamiento suelen presentar factores pronósticos adversos, si bien se identifica cierta variabilidad en la práctica clínica, asociada a la propia heterogeneidad clínica y biológica de la enfermedad.
- La puesta en marcha de iniciativas de colaboración de esta índole es el modelo más idóneo para ofrecer una atención eficiente y con criterios de equidad y calidad, además de posibilitar el diseño de proyectos de investigación de mayor calado.

***Agradecimientos: A todos los facultativos del grupo GELP que han hecho posible esta iniciativa con su compromiso y voluntad de trabajo en equipo:** Blanca Navarro¹, Alicia Serrano¹, Paula Amat¹, Anabel Teruel¹, Carmen Benet², Carmen Alonso², Marta Valero², Eva Donato³, Josefa Buades³, Miguel Zarzoso³, Mónica Roig⁴, Rosa Collado⁴, Isabel Navarro⁵, Ana Carral⁵, Maribel Orts⁵, Inmaculada Castillo⁵, Carolina Cañigal⁶, Aima Lancharro⁶, Susana Molla⁷, Mario Montagud⁸, Salvador Almela⁸, Dolores Mirabet⁸, M^a Ángeles Ruiz⁹, Nuria Yague⁹, M^a Lis⁹, Rosa Ferrer¹⁰, Ana Abad¹⁰, Andrea Varzazu¹⁰, Noelia Valdez¹¹, Margarita Blanes¹², Ana Mauricio¹³, Carmen Amorós¹³, Cristina Moragues¹³, Carmen Mora¹³, Alberto Romero¹⁴, M^a José Sánchez¹⁵, María Jiménez¹⁵, Paola Beneit¹⁶, M^a Fernanda Palmero¹⁷, Fabián Tarín¹⁷.

Hospital Clínico Universitario¹, Hospital Arnau de Vilanova², Hospital Dr. Peset³, Hospital General Universitario de Valencia⁴, Hospital de Sagunto⁵, Hospital General de Castellón⁶, Hospital Provincial de Castellón⁷, Hospital de Vinaroz⁸, Hospital Francisco de Borja⁹, Hospital Marina Salud¹⁰, Hospital de Torreveja¹¹, Hospital de Elda¹², Hospital Virgen de los Lirios¹³, Hospital de Elche¹⁴, Hospital Vega Baja¹⁵, Hospital de San Juan¹⁶, Hospital General Universitario de Alicante¹⁷.

Póster 11

APLICACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS 2016 PARA LA LEUCEMIA MIELONOCÍTICA CRÓNICA E IMPLICACIÓN PRONOSTICA EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.

Karla Javier, Sofia Costa, Sebastian Ortiz, Carolina Villegas, Rosa Collado, M^a Teresa Orero
Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Valencia

INTRODUCCION

La clasificación de La OMS 2016 de neoplasias mieloides clasifica la Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) en 3 subtipos en función del porcentaje de blastos en sangre periférica (SP) y médula ósea (MO): LMMC tipo 0 (<2% en SP y < 5% en MO, LMC tipo 1 (2-5% en SP y 5-9S% en MO) y LMMC tipo 3 (10-19% en SP y MO y/o presencia de bastones de Auer). Esta modificación de 2 a 3 tipos de LMMC esta basada en hallazgos del Registro de Duesseldorf (1) que detectó diferencias en la supervivencia con estos cortes en el porcentaje de blastos. El objetivo de nuestro estudio es valorar la aplicación de la nueva clasificación en pacientes diagnosticados en nuestro centro, valorar su influencia pronóstica y la relación con otros parámetros de valor pronostico demostrado en la LMMC.

PACIENTES Y METODOS

Se han revisado los pacientes diagnosticados de LMMC en nuestro centro entre 1991 y 2016. Hemos valorado la distribución de los pacientes entre los 3 subtipos de LMMC según OMS 2016 y comparado las características demográficas, clínicas y biológicas en cada uno de los 3 grupos incluyendo los parámetros del Score pronóstico de la LMMC (CPSS) elaborado por el grupo español (2). Las variables cualitativas se compararon con el test de Chi cuadrado, las cuantitativas con el test de Kruskal-Wallis y la supervivencia se determinó con el Método de Kaplan-Meier y las diferencias entre grupos con el test de Log-Rank. La incidencia acumulada de transformación a Leucemia Aguda se calculó con la mortalidad como riesgo competitivo y las diferencias se valoraron con el Test de Gray.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se han incluido 104 pacientes, 63 hombres y 41 mujeres, con una mediana de edad de 76 años (intervalo 18 a 95). Setenta y dos pacientes (69,2%) se clasificaron como LMMC-0, 21 (20,2%) como LMMC-1 y 11 (10,6%) como LMMC-2. Las características de los pacientes se muestran en las tablas 1 y 2, destacando que no se han observado diferencias significativas en la edad ni en parámetros hematimétricos al diagnóstico, salvo en los niveles de hemoglobina que fueron superiores en los pacientes con LMMC-0 (tabla 1). No se observan diferencias significativa en la incidencia de esplenomegalia entre los 3 grupos. Tampoco entre los 3 grupos en el riesgo citogenético según el CPSS (tabla 2). Se observa una tendencia a mayor incidencia de LMMC mielodisplásica (LMMC-MD: leucocitos < 13 x 10⁹/L) así como a un menor requerimiento transfusional en el grupo LMMC-0 aunque las diferencias no fueron significativas (tabla 1). Se observan diferencias significativas en la supervivencia global, con una mediana de 36 meses en el grupo LMMC-0, 20 meses en el LMMC-1 y 6 meses en el LMMC-2 (Log-Rank p=0,002). La diferencia entre LMMC-0 frente a LMMC-1 fue igualmente significativa (Log-Rank p=0,03). La incidencia acumulada de transformación a leucemia aguda a 12 meses fue de 5,8% en LMMC-0, 0% en LMMC-1 y 27,3% en LMMC-2 (Test de Gray p=0,024). Sin diferencias significativas entre LMMC-0 y LMMC-1 (Test de Gray p=0,62).

Tabla 1. Características de los pacientes

	LMMC-0	LMMC-1	LMMC-2	
Número de pacientes	72	21	11	
Edad años *	77 (18-95)	76 (49-88)	73(56-91)	p= 0,37 KW
Sexo :	44/28	12/9	7/4	p=0,92 KW
Hombre/Mujer				
Hemoglobina (g/L)	115	102	104	p= 0,029 KW
Leucocitos (x 10 ⁹ /L) *	9,9	14,6	12,9	p=0,17 KW
Neutrófilos (x 10 ⁹ /L) *	5,15	4,80	8,51	p= 0,54 KW
Plaquetas (x 10 ⁹ /L) *	124	99	96	p=0,39 KW
Esplenomegalia	6/54 (11,1%)	2/13 (15,4%)	2/9 (22,2%)	p=0,63 X ²
FAB: LMMC-MD/LMMC-MP	48/24 76%/33%	9/12 43%/57%	6/5 45,5%/54,5%	p= 0,13 X ²
Requerimiento transfusional	18 (25%)	9 (42,9%)	5 (45,5%)	p=0,16 X ²

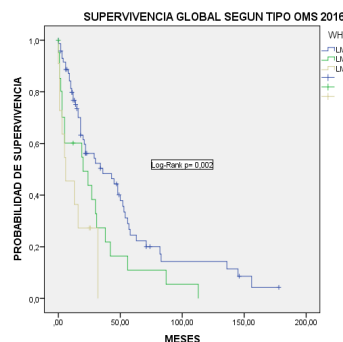
*mediana e intervalo

KW: Kruskal-Wallis. X²: Chi-cuadrado

Tabla 2 Riesgo citogenético según CPSS (valorables 85 pacientes)

	Alto	Intermediario	Bajo	Chi-cuadrado
LMMC-0	4 (6,6%)	7 (11,5%)	50 (82%)	
LMMC-1	1 (11,5%)	4 (26,7%)	10 (66,7%)	p= 0,54
LMMC-2	0	2 (22,2%)	7 (77,8%)	

Figura 1



CONCLUSIONES

- ✓ En nuestra serie de pacientes la clasificación OMS 2016 clasifica la mayoría de pacientes en el grupo LMMC-0.
- ✓ La clasificación en 3 grupos muestra valor pronóstico con diferencias significativas en la supervivencia entre los 3 grupos.
- ✓ No observamos diferencias en otros variables pronósticas como el riesgo citogenético, el requerimiento transfusional y la distribución entre LMMC mielodisplásica y mieloproliferativa.
- ✓ Aunque se observan diferencias en la incidencia acumulada de progresión a LMA entre los tres grupos, no observamos diferencias en el riesgo de progresión entre el subtipo 0 y el 1.

1. Schuler E., et.al. Refined medullary blast and white blood cell count based classification of chronic myelomonocytic leukemias. Leukemia Research 38 (2014) 1413-1419.
2. Such E., et.al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. Blood 1(2013) Vol. 121 (3005-3015)

Póster 12

ESTUDIO Y MONITORIZACIÓN DE LA HEMOSIDEROSIS RENAL MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR EN PACIENTES CON HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA.

Arranz E*, Díaz Rodríguez V*, Feliu E*, García Hernández C*, Jiménez Esteso M**, Sánchez Majano JL*** (* Hospital General Universitario Alicante; ** Hospital Vega Baja Orihuela; *** Hospital Universitario San Juan)

INTRODUCCIÓN

La disfunción renal producida por depósitos crónicos de hemosiderina (hemosiderosis) es una importante causa de morbilidad en HPN que puede conducir a nefropatía tubulointersticial, nefroesclerosis e insuficiencia renal.

OBJETIVOS

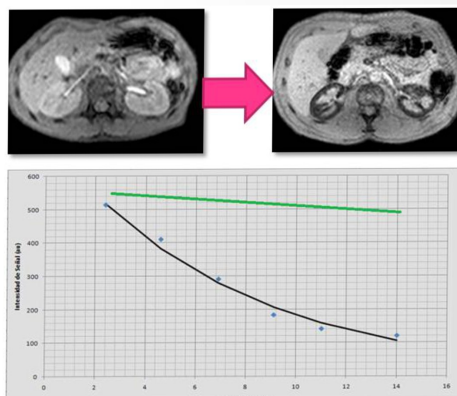
- Identificar de forma temprana datos de hemosiderosis renal.
- Correlacionar dichos datos con parámetros de hemólisis, disfunción renal y el tamaño de la clona.

MATERIAL Y MÉTODOS

- 7 pacientes con HPN y datos de hemólisis (4 HPN/clásica, y 3 HPN/Aplasia medular).
- 4 se encuentran en tratamiento (eculizumab) y 3 disponen de control evolutivo después de 1 año desde el inicio del mismo.

Técnica RMN (T2):

Se estudia un único corte sin gadolinio, valorando distintos tiempos de eco (TE). En caso de hemosiderosis se observa la evolución de la intensidad de las corticales renales que pasan de hiperintensa (1) a hipointensa (2). La gráfica demuestra la curva propia de paciente normal (línea verde) y de paciente patológico (línea negra).



RESULTADOS

- En 5 de pacientes se constata hemosiderosis renal significativa. En 3 de ellos se objetivaron datos bioquímicos de disfunción tubular y en 2 de ellos de disfunción glomerular.
- El tamaño de la clona de hematíes tipo III (déficit total de CD59) es el parámetro que más parece correlacionarse con la severidad de los depósitos renales.
- Los 3 pacientes con eculizumab han normalizado los depósitos renales tras 1 año de tratamiento.

CONCLUSIONES

- La RMN es la única técnica no invasiva que permite cuantificar y monitorizar la hemosiderosis renal en pacientes con HPN.
- Existe una buena correlación entre los depósitos renales y el poder hemolítico de la clona de hematíes medido por citometría de flujo.
- Los depósitos renales revierten con tratamiento específico incluso en pacientes con historia larga de HPN hemolítica y politransfusión.
- La inclusión de nuevos casos y la ampliación del seguimiento son necesarios para confirmar el prometedor papel de la técnica en el seguimiento rutinario de la HPN.

Póster 13

EXPERIENCIA A LARGO PLAZO CON BORTEZOMIB, MELFALAN Y PREDNISONA CON LENALIDOMIDA-DEXAMETOSONA COMO 2ª LINEA TERAPEUTICA EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE

Karla Javier, Sofia Costa, Sebastian Ortiz, Carolina Villegas, María Lopez, Francisco Ibañez
Hospital General Universitario de Valencia; Servicio de Hematología

INTRODUCCION

El tratamiento con el esquema VISTA: Bortezomib, Melfalan y Prednisona (VMP) ha sido durante los últimos años uno de los esquemas de tratamiento más utilizados para pacientes con mieloma múltiple (MM) no candidatos a intensificación con autotransplante, así como la Lenalidomida asociada a Dexametasona (RD) ha sido con frecuencia la 2ª línea de tratamiento. El objetivo de nuestro estudio es revisar nuestra experiencia con esta estrategia terapéutica y valorar si se reflejan las expectativas descritas en los estudios publicados.

PACIENTES Y METODOS

Entre enero de 2008 y diciembre de 2015 se diagnosticaron en nuestro servicio 111 pacientes con MM mayores de 65 años que no se consideraron candidatos a tratamiento de intensificación con autotransplante. 22 presentaban mieloma indolente, 11 se consideraron candidatos solo a medidas paliativas, 14 fueron tratados con esquema melfalan-prednisona por comorbilidades, 25 recibieron esquemas con velcade y dexametasona (con o sin adriamicina) sin melfalán por insuficiencia renal y 40 fueron considerados candidatos al esquema VMP con RD como tratamiento de 2ª línea. Valoramos los datos al diagnóstico, respuesta al tratamiento según criterios de IMWG, supervivencia global y tiempo hasta siguiente línea de tratamiento. El tiempo hasta tratamiento de 2ª línea se calculó desde inicio de tratamiento con VMP hasta tratamiento con RD o éxito, el tiempo hasta 3ª línea se calculó desde el inicio de RD hasta tratamiento de 3ª línea o éxito.

La supervivencia global y tiempo hasta siguiente líneas de tratamiento se calcularon por el método de Kaplan y Meier.

RESULTADOS

La mediana de edad de los 40 pacientes tratados con VMP fue de 73,5 años (intervalo 65-84), 25 fueron hombres y 15 mujeres. El componente clonal fue IgG en 21, IgA en 13, tipo Bence-Jones 4 y oligosecretorios 2. La mediana de Beta-2 microglobulina fue de 5579 mcg/L (intervalo 1.576-23.699), la de albumina 35,5 g/L (19-44). La distribución por estadios del sistema internacional (ISS) y el ISS revisado (ISS-R) (incluyendo FISH y LDH) se muestra en la tabla 1, aunque este último solo fue valorable en 30 pacientes.

La respuesta a ambos tratamientos se muestra en la tabla 2, con una tasa de respuesta global del 82% con VMP y del 70% con RD.

La mediana de seguimiento fue de 38,5 meses. Con VMP la mediana hasta requerir tratamiento de 2ª línea o éxito fue de 44 meses. Trece pacientes se mantienen estables, 9 fallecieron sin tratamiento de 2ª línea y 18 fueron tratados con esquema RD al progresar. La mediana desde el inicio de RD hasta 3ª línea de tratamiento o éxito fue de 21 meses (ver figuras)

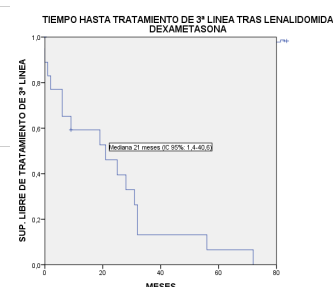
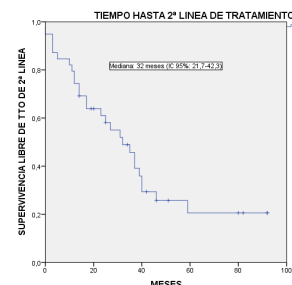
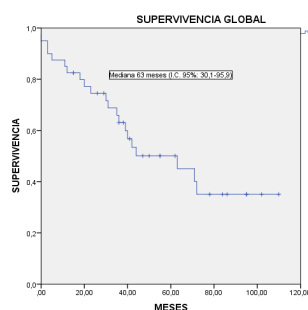
La mediana de supervivencia global fue de 63 meses (IC 95% 30,1-95,91), con una probabilidad de supervivencia a 3 y 5 años del 63% y 50% (ver figura).

Tabla 1. Distribución de los pacientes por ISS e ISS-R

ISS		ISS REVISADO	
ISS 1	5 (12,5%)	ISS-R 1	2 (6,6%)
ISS 2	12 (30%)	ISS-R 2	19 (63,3%)
ISS 3	23 (57,5%)	ISS-R 3	9 (30%)
Valorables	40		30

Tabla 2. Respuesta al tratamiento

RESPUESTA	VMP	RD
GLOBAL	32 (82%)	12 (70%)
COMPLETA	13 (33%)	4 (24%)
MUY BUENA PARCIAL	9 (23%)	2 (12%)
PARCIAL	10 (26%)	6 (35%)
NO RESPUESTA	7 (18%)	5 (29%)
NO VALORABLE	1	1



CONCLUSIONES

- ✓ Los resultados observados en nuestro centro son similares a los del estudio Vista. Tanto en la tasa de respuestas (71% en VISTA, y 82% en nuestra serie) como en supervivencia global (mediana 56,4 meses en VISTA y 63 meses en nuestra serie).
- ✓ Los resultados de la secuencia terapéutica de VMP en 1ª línea y RD en 2ª en nuestro centro confirma su eficacia en la práctica clínica fuera de ensayo.
- ✓ Hay que resaltar, sin embargo, que solo en torno a la mitad de nuestros pacientes mayores, no candidatos a intensificación, fueron incluidos en esta secuencia terapéutica dado la frecuencia de comorbilidades, incluyendo insuficiencia renal, que motivan su exclusión.



CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA

REVISTA **avhh** DE LA
AVHH **org**

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

nº 7

Una publicacion periódica de la AVHH

Valencia, febrero de 2017

ISSN

2445-1010 (Internet)

2445-1029 (Ed. Impresa)



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