

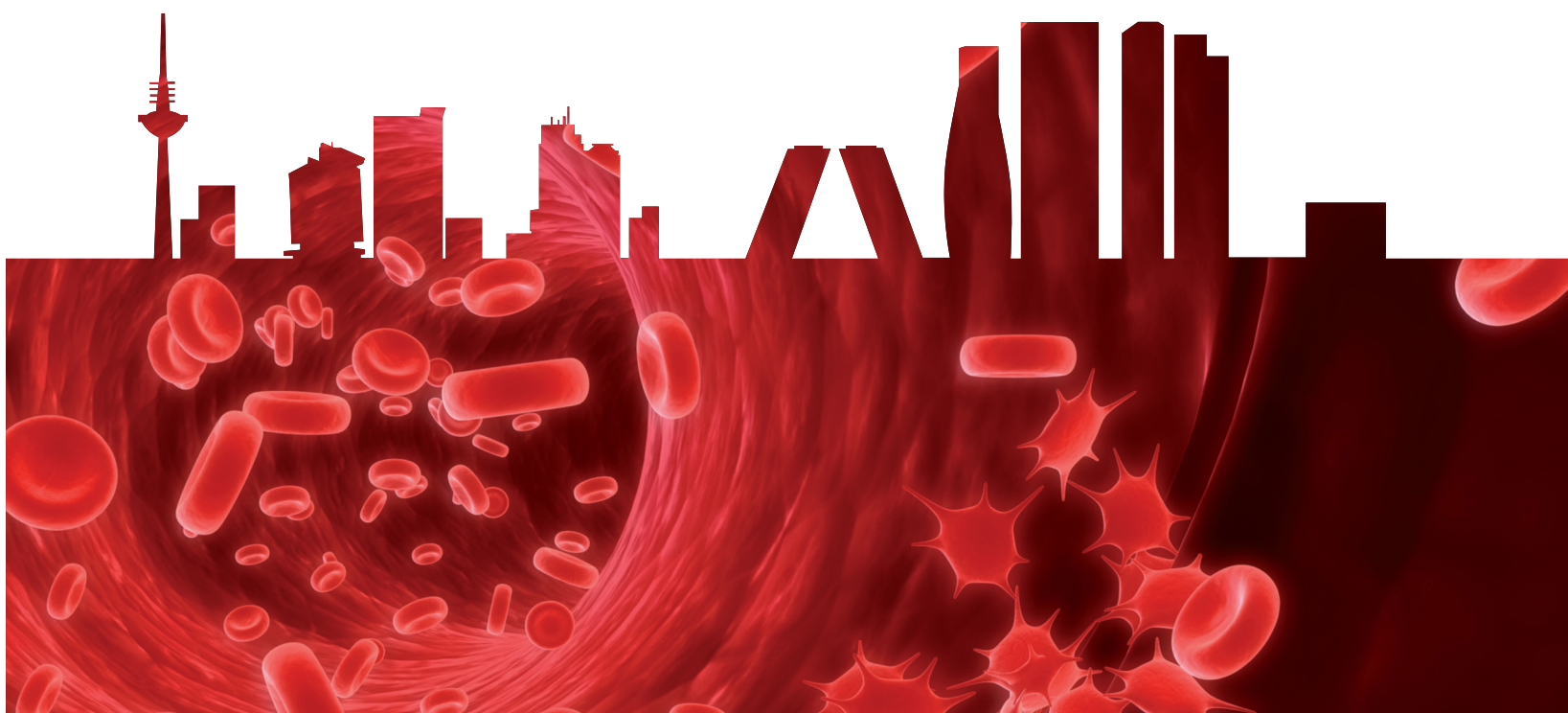
VIII CONGRESO ANUAL

18/19
ABRIL
2013

AMHH

Asociación Madrileña
de Hematología y Hemoterapia

HOTEL HOLIDAY INN
MADRID



★★★★★ **LIBRO DE COMUNICACIONES** ★★★★★

PRESIDENTE DEL COMITÉ CIENTÍFICO Y ORGANIZADOR:

Dra. Pilar Llamas Sillero

Jefe de Servicio de Hematología.

Hospital U. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

SOLICITADA ACREDITACIÓN:

Acreditado con **2,3 créditos** por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid, Sistema Nacional de Salud.



WEB DEL CONGRESO:

www.aymon.es/congresoamhh2013

★★★★★
HH
asociación madrileña de
hematología y hemoterapia



carta de presentación

Queridos compañeros:

Bienvenidos a la nueva edición del congreso de nuestra sociedad que tendrá lugar en Madrid los próximos días **18 y 19 de abril de 2013**.

El Comité Organizador del **VIII Congreso de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH)** ha trabajado con entusiasmo en el proyecto de este año, elaborando un programa intenso que abarca numerosos temas de actualidad que esperamos sean de vuestro interés.

Siguiendo la normativa de la AMHH, se ha elaborado un programa científico que tiene como objetivo principal el revisar y actualizar todas las áreas de la especialidad. Cada área será coordinada por un experto en el tema que ha seleccionado los temas a tratar en cada uno de los diferentes simposios.

En relación con el Laboratorio de Hematología, este año el primer simposio se dedicará a la Citometría de Flujo por la creciente importancia que va adquiriendo en el diagnóstico hematológico. En la sección de Citología Hematológica, área en permanente actualidad, abordaremos el tema de "Inmunidad y trastorno clonal". En el simposio de Hemostasia se expondrán temas de laboratorio y temas clínicos eminentemente prácticos.

Se dedicarán cinco simposios a la Clínica Hematológica, en los que se discutirán las pautas de actuación en las leucemias agudas en la CM, así como distintos aspectos de los ensayos clínicos en hematología. Además de plantear otros temas de interés en linfomas, gammapatías monoclonales y otras hemopatías. Y por último, en el campo dedicado a la Hemoterapia, se

VIII CONGRESO ANUAL

Asociación Madrileña
de Hematología y Hemoterapia

AMHH

18/19
ABRIL
2013
MADRID

tratarán temas de especial interés no sólo por afectar de modo directo a nuestros Servicios de Transfusión si no también por su gran trascendencia clínica como son, entre otros, la donación de cordón umbilical en la CM y los aspectos más prácticos de la terapia regenerativa, orientada principalmente a la obtención del plasma rico en plaquetas.

Esperamos que la discusión de los temas seleccionados contribuya a aclarar aspectos controvertidos y se genere un debate enriquecedor.

Como en congresos anteriores, durante la celebración del Congreso también tendrá lugar la Asamblea General, a la que en nombre de la Junta Directiva de la AMHH, os invitamos a participar.

Agradecemos sinceramente los apoyos recibidos por las instituciones y autoridades nacionales y comunitarias. Queremos también agradecer a la industria farmacéutica y de diagnóstico su imprescindible colaboración. Sin la ayuda de todos, esta reunión científica no habría sido posible.

Para finalizar, nuestro más sincero agradecimiento a la Junta Directiva de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia, a los Grupos de Trabajo y a todos los socios, por su confianza, apoyo y ayuda en la confección de este importante encuentro que debe reflejar la verdadera esencia de nuestra sociedad.

Un fuerte abrazo,

Dra. Pilar Llamas Sillero

Presidenta del Comité Científico y Organizador



Junta Directiva, comité organizador y científico, ponentes

Junta Directiva

PRESIDENTE

Dr. Pedro Sánchez Godoy

VICEPRESIDENTA PRIMERA

Dra. Angela Figuera

VICEPRESIDENTE SEGUNDO

Dr. Miguel Ángel Canales

SECRETARIA

Dra. Patricia Font

TESORERO

Dr. Jose Ángel Hernández Rivas

VOCALES

Dra. Rosa Ayala

Dra. Celina Benavente

Dra. Pilar Massó

Dra. Montserrat López Rubio

Dra. Gemma Moreno

Dra. Elena Prieto

Comité de Honor

PRESIDENCIA DE HONOR

S.A.R. La Princesa de Asturias

Dña. Letizia Ortiz Rocasolano

Sra. Dña. Sonia López Arribas

*Presidente del Ilustre Colegio Oficial
de Médicos de Madrid*

Comité Organizador y Científico

PRESIDENTA

Dra. Pilar Llamas Sillero

VOCALES

Dra. Elena Prieto Pareja

Dr. José Luis López Lorenzo

Dra. Ángela Figuera

Dr. Joaquín Martínez López

Dr. Rafael Cabrera Marín

Dr. Celina Benavente

Dr. Luis García Alonso

Dra. Karmele Arribalzaga

Dra. M^a Soledad Sánchez Fernández

VIII CONGRESO ANUAL

Asociación Madrileña
de Hematología y Hemoterapia

AMHH

18/19
ABRIL
2013
MADRID

Ponentes

Dra. Julia Almeida Parra

Centro de investigación del cáncer.
Universidad de Salamanca.
Salamanca.

Dra. Karmele Arribalzaga Juaristi

Hospital U. Fundación Alcorcón.
Madrid.

Dra. Susana Asenjo Correa

Hospital U. Clínico San Carlos.
Madrid.

Dra. Celina Benavente Cuesta

Hospital U. Clínico San Carlos.
Madrid.

Dr. Alfredo Bermejo Rodríguez

Hospital U. de Fuenlabrada.
Madrid.

Dr. Rafael Cabrera Marín

Hospital U. Puerta de Hierro.
Madrid.

Dra. Ángela Figuera Alvarez

Hospital U. de la Princesa.
Madrid.

Dr. Adolfo de la Fuente

Hospital MD Anderson.
Madrid.

Dr. Luís García Alonso

Hospital U. de Getafe.
Madrid.

Dr. Julio García Suárez

Hospital U. Príncipe de Asturias.
Madrid.

Dra. Nieves Gómez León

Hospital U. de la Princesa.
Madrid.

Dra. Sofía Gunko

Hospital U. de Getafe.
Madrid.

Dra. Cecilia Heras

Hospital U. Infanta Leonor.
Madrid

Dra. Pilar Herrera

Hospital U. Ramón y Cajal.
Madrid.

Dr. Félix Lobo

Universidad Carlos III.
Madrid.

Dr. José Luís López Lorenzo

Hospital U. Fundación Jiménez Díaz.
Madrid.

Dr. Joaquín Martínez López

Hospital U. Doce de Octubre.
Madrid.

Dra. Marta Morado Arias

Hospital U. La Paz.
Madrid.

Dra. Belén Navarro Matilla

Hospital U. Puerta de Hierro.
Madrid.

Dr. David Olmos

Centro Nacional de Investigación.
en Oncología. CNIO.
Madrid

Dra. M^a. Ángeles Pérez Sáenz

Hospital U. Fundación Jiménez Díaz.
Madrid.

Dra. Elena Prieto Pareja

Hospital U. Fundación Jiménez Díaz.
Madrid.

Dra. M^a Pilar Ricard Andrés

Hospital U. Fundación Alcorcón.
Madrid.

Dr. Alberto Richart

Centro de Transfusión.
Comunidad de Madrid.

Dra. Paula Río

División de Terapias Innovadoras en el
sistema Hematopoyético
CIEMAT CIBERER. Madrid

Dra. Ana Rodríguez Huerta

Hospital General U. Gregorio Marañón.
Madrid.

Dra. María Rodríguez Pinilla

Hospital U. Infanta Elena.
Valdemoro. Madrid.

Dr. Ramón Salinas Argente

Banco de Tejidos de Cataluña.
Barcelona.

Dra. Gabriela Salvatierra Calderón

Hospital U. Rey Juan Carlos.
Madrid.

Dra. Sol Sánchez Fernández

Hospital U. Fundación Jiménez Díaz.
Madrid.

Dra. Cristina Serrano del Castillo

Hospital U. Fundación Jiménez Díaz.
Madrid.

Dr. Julián Sevilla Navarro

Hospital Infantil U. Niño Jesús.
Madrid.

Dr. Carlos Soto de Ozaeta

Hospital U. Fundación Jiménez Díaz.
Madrid.

Dra. Teresa Villaescusa de la Rosa

Hospital U. Fundación Jiménez Díaz.
Madrid.

Dra. Concha Zamora

Hospital U. Ramón y Cajal.
Madrid.



SYMPOSIUMS JUEVES 18 abril

Ponentes

Dr. Adrián Alegre Amor

Servicio de Hematología.
Hospital U. de la Princesa. Madrid.

Dr. José Barberán López

Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital U. Montepíncipe, Madrid

Dr. Raúl Córdoba

Servicio de Hematología.
Hospital U. Infanta Sofía. Madrid.

Dr. Joaquín Díaz Mediavilla

Servicio de Hematología.
Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Dr. Juan José Gil Fernández

Servicio de Hematología.
Hospital U. Príncipe de Asturias. Madrid.

Dr. Carlos Grande

Servicio de Hematología.
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid.

Dr. Javier López Jiménez

Servicio de Hematología.
Hospital U. Ramón y Cajal, Madrid.

Dr. Rafael Martínez

Servicio de Hematología.
Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Dra. Itziar Oyagüez

Pharmacoeconomics & Outcomes
Research Iberia.

Programa científico SYMPOSIUMS

SYMPOSIUM AMGEN

11.30-12.30 h

MODERADOR:

Dr. Adrián Alegre

Servicio de Hematología.
Hospital U. de la Princesa. Madrid.

Avances en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda: resultados prometedores con Blinatumomab

Dr. Carlos Grande

Servicio de Hematología.
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid

Últimos datos sobre el manejo de la PTI con Romiplostim

Dr. Juan José Gil Fernández

Servicio de Hematología.
Hospital U. Príncipe de Asturias. Madrid

SYMPOSIUM NOVARTIS FARMACÉUTICA

12.30-13.15 h

Infección de Gram Positivo en el paciente hematólogo

MODERADOR:

Dr. Rafael Martínez

Servicio de Hematología.
Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

PONENTES:

Dr. Javier López Jiménez

Servicio de Hematología.
Hospital U. Ramón y Cajal, Madrid.

Dr. José Barberán López

Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital U. Montepíncipe, Madrid

SYMPOSIUM NOVARTIS ONCOLOGY

13.15-14.15 h

Una aproximación diferente en LMC

MODERADOR:

Dr. Joaquín Díaz Mediavilla

Servicio de Hematología.
Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

“Lectura crítica de un artículo científico: validez de las variables subrogadas en Hematología”

Dr. Raúl Córdoba

Servicio de Hematología.
Hospital U. Infanta Sofía. Madrid.

“Impacto presupuestario del tratamiento de la LMC”

Dra. Itziar Oyagüez

Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia

VIII CONGRESO ANUAL

Asociación Madrileña
de Hematología y Hemoterapia

AMHH

18/19
ABRIL
2013
MADRID

Programa científico **JUEVES 18 abril**

16.00-17.00 h

MESA REDONDA I

**Aplicaciones de la citometría de flujo
en Hematología.**

MODERADORA:

Dra. Celina Benavente Cuesta
Hospital U. Clínico San Carlos. Madrid

**Aspectos prácticos de la citometría de flujo
en el diagnóstico hematológico.**

Dra. Cristina Serrano del Castillo
Hospital U. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

**Rastreo y diagnóstico de hemoglobinuria
paroxística nocturna por citometría de flujo.**

Dra. Marta Morado Arias
Hospital U. La Paz. Madrid.

**Linfocitosis B monoclonal y leucemia linfática
crónica: fronteras entre distintas entidades
del mismo espectro.**

Dra. Julia Almeida Parra
Centro de investigación del cáncer.
Universidad de Salamanca. Salamanca.

17.00-18.00 h

MESA REDONDA II:

**Actualización en hemopatías no
neoplásicas.**

MODERADORA:

Dra. Ángela Figueroa Alvarez
Hospital U. de la Princesa. Madrid.

**Síndromes de insuficiencia medular congénita.
Evaluación, seguimiento y tratamiento.**

Dr. Julián Sevilla Navarro
Hospital Infantil U. Niño Jesús. Madrid.

**Aspectos moleculares de los síndromes
de insuficiencia medular congénita.**

Dra. Paula Río
División de Terapias Innovadoras
en el sistema Hematopoyético
CIEMAT CIBERER. Madrid

Microangiopatía postrasplante hematopoyético.

Dr. Rafael Cabrera Marín
Hospital U. Puerta de Hierro. Madrid.

18.00-18.20 h

Pausa Café

18.20-18.30 h

Inauguración

18.30-19.30 h

MESA REDONDA III:

**Actualización en aspectos clínicos
relacionados con la anticoagulación.**

MODERADORA

Dra. Karmele Arribalzaga Juaristi
Hospital U. Fundación Alcorcón. Madrid.

**Diagnóstico de laboratorio del síndrome
antifosfolípido:**

¿Cuándo? ¿Cómo?

Dra. Ana Rodríguez Huerta
Hospital U. Gregorio Marañón. Madrid.

**Anticoagulación perioperatoria según
la guía ACCP 2012.**

“Lectura crítica”.

Dra. Susana Asenjo Correa
Hospital U. Clínico San Carlos. Madrid

**Manejo clínico del paciente oncológico
con trombosis.**

Dra. Gabriela Salvatierra Calderón
Hospital U. Rey Juan Carlos. Madrid.



Programa científico **VIERNES 19 abril**

9.00-10.15 h

MESA REDONDA IV:

Leucemias Agudas: pautas de actuación en la Comunidad de Madrid y discusión a propósito de casos clínicos.

MODERADOR:

Dr. José Luíz López Lorenzo
Hospital U. Fundación Jiménez Díaz. Madrid..

Resultados de encuestas en la Comunidad de Madrid sobre protocolos utilizados.

Dr. José Luíz López Lorenzo
Hospital U. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Caso 1: LMA en paciente joven con cariotipo normal.

Dra. Pilar Herrera
Hospital U. Ramón y Cajal. Madrid.

Caso 2: LLA.

Dr. Adolfo de la Fuente
Hospital MD Anderson. Madrid

Caso 3: LMA en paciente mayor de 60 años. ¿Tratar o cuidar?

Dr. Julio García Suárez
Hospital U. Príncipe de Asturias. Madrid.

10.15-11.15 h

MESA REDONDA V:

**Simposio de Banco de Sangre.
En memoria del Dr. Alfonso Gómez-Pineda.**

MODERADORA:

Dra. Sol Sánchez Fernández
Hospital U. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Situación actual de la donación de cordón en la Comunidad de Madrid. ¿Cómo podemos mejorar?

Dr. Alberto Richart
Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid

Movilización y recolección de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.

Dra. Concha Zamora
Hospital U. Ramón y Cajal. Madrid.

Aplicaciones clínicas de la medicina regenerativa.

Dr. Ramón Salinas Argente
Banco de Tejidos de Cataluña. Barcelona.

11.15-11.45 h

Pausa Café.

11.45-12.45 h

MESA REDONDA VI:

Aspectos específicos del diagnóstico y tratamiento de linfomas no Hodgkin.

MODERADOR:

Dr. Rafael Cabrera Marín
Hospital U. Puerta de Hierro. Madrid.

Tratamiento del linfoma en el paciente anciano.

Dra. Belén Navarro Matilla
Hospital U. Puerta de Hierro. Madrid.

Linfomas asociados a virus.

Dra. M^a. Ángeles Pérez Sáenz
Hospital U. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Linfomas de difícil tipificación histológica.

Dra. María Rodríguez Pinilla
Hospital U. Infanta Elena. Valdemoro. Madrid.

12.45-14.00 h

Asamblea General de la AMHH.

14.00-15.30 h

Almuerzo de trabajo.

15.30-16.45 h

Casos de diagnóstico hematológico: “Inmunidad y trastorno clonal”.

Simposio organizado por el Club Citológico de Madrid (CCHM).

COORDINADOR:

Dr. Luíz García Alonso
Hospital U. de Getafe. Madrid.

“Inmunodeficiencia y leucemogénesis”.

Caso 1: Síndrome MonoMAC.

Dra. Sofía Gunko y Dr. Luíz García Alonso
Hospital U. de Getafe. Madrid.

VIII CONGRESO ANUAL

Asociación Madrileña
de Hematología y Hemoterapia

AMHH

18/19
ABRIL
2013
MADRID

“Inmunorregulación y mielodisplasia”.

Caso 2: Anemia por partida doble.

Dr. Carlos Soto de Ozaeta

Hospital U. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

“Inmunodeficiencia e hiperplasia linfoide”.

Caso 3: Linfocitosis de origen incierto.

Dr. Alfredo Bermejo Rodríguez

Hospital U. de Fuenlabrada. Madrid.

“Inmunodeficiencia y linfomagénesis”.

Caso 4: El Yin y el Yang.

Dra. M^a Pilar Ricard Andrés.

Hospital U. Fundación Alcorcón. Madrid.

Discusión de casos.

16.45-17.15 h

Pausa Café.

17.15-18.15 h

MESA REDONDA VII:

**Ensayos clínicos en hematología,
¿hacia dónde debemos ir?**

MODERADOR:

Dr. Joaquín Martínez López

Hospital U. Doce de Octubre. Madrid.

**Investigación traslacional y unidad de ensayos
clínicos tempranos en Hematología.**

¿Cuál es el mejor modelo en nuestro entorno?

Dr. Joaquín Martínez López

Hospital U. Doce de Octubre. Madrid.

Ensayos clínicos sin apoyo de la industria.

¿Podemos hacerlos en nuestro entorno?

Dr. David Olmos

Centro Nacional de Investigación en Oncología. CNIO. Madrid.

La evaluación económica en España.

Dr. Félix Lobo

Universidad Carlos III de Madrid.

18.15-19.15 h

MESA REDONDA VIII:

Gammopatías monoclonales.

MODERADORA:

Dra. Elena Prieto Pareja

Hospital U. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Afectación ósea en el mieloma:

¿Qué aportan las nuevas técnicas de imagen?

Dra. Nieves Gómez León

Hospital U. de la Princesa. Madrid.

Abordaje terapéutico de la amiloidosis.

¿Ha cambiado el pronóstico?

Dra. Teresa Villaescusa de la Rosa

Hospital U. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Gammopatías monoclonales IgM.

Macroglobulinemia de Waldenstrom.

Dra. Cecilia Heras

Hospital U. Infanta Leonor. Madrid

19.15 h

Fin de la Jornada Científica.



cuestionario, ponencias y acreditaciones

Cuestionario

Una vez finalizado el curso, estará disponible a partir del 2 de mayo del 2013 en la web:

www.aymon.es/congresoamhh2013 el cuestionario de satisfacción que deberá rellenar con sus datos identificativos para obtener la acreditación.

Acreditaciones

A partir del 15 de mayo del 2013 si ha cumplido todos los requisitos de asistencia y cumplimentación del cuestionario,

podrá descargar desde: **www.aymon.es/congresoamhh2013**

el diploma acreditativo de la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid, Sistema Nacional de Salud.

Ponencias

A partir del 15 de mayo del 2013 desde la web: **www.aymon.es/congresoamhh2013** se irán colocando las distintas ponencias presentadas.

USUARIO: amhh
CONTRASEÑA: 2013

Nota

Es necesario que conserven el N° de su tarjeta acreditativa, ya que sin él no podrán acceder al Cuestionario y Diploma.

VIII CONGRESO ANUAL

Asociación Madrileña
de Hematología y Hemoterapia

AMHH

18/19
ABRIL
2013
MADRID

Información general

Sede de la reunión

Hotel Holiday Inn Madrid

Plaza Carlos Trías Bertrán, 4.
28020 Madrid. España.

Médios de transporte

Metro: Línea 10, 8 y 10: Nuevos Ministerios.

Autobús: L6 y L8. Nuevos Ministerios.

Tren: C-1, C-2, C-3, C-4, C-7, C-8, C-10.
Nuevos Ministerios.

Horario de entrega de la documentación

Jueves: 18 de abril de 2013
de 15.00 a 16.00 h.

Viernes: 19 de abril de 2013
de 08.00 a 09.00 h.

Fechas y horario del curso

Jueves: 18 de Abril de 2013
de 16.00 a 19.30 h.

Viernes: 19 de Abril de 2013
de 09.00 a 19.30 h.

Organizado por

Asociación Madrileña de Hematología
y Hemoterapia **A.M.H.H.**



Acreditación

Acreditado con **2,3 créditos**

por la Comisión de Formación Continuada
de las Profesiones Sanitarias
de la Comunidad de Madrid,
Sistema Nacional de Salud.



Cuotas de inscripción

ESPECIALIDAD	PRECIO
Socio	☐ 165 €
No Socio	☐ 360 €
Residente	☐ 105 €

Web de la reunión

www.aymon.es/congresoamhh2013

Secretaría Técnica

Aymon Solution Spain

www.aymon.es

Teléfono: 91 639 27 86.

Fax: 91 639 29 88

Personas de contacto:

Lola Aguilar

Tel. móvil: 618 564 565.

l.aguilar@aymon.es

Leonor Suárez

Tel. móvil: 689 306 120.

l.suarez@aymon.es

MESA REDONDA I

Aplicaciones de la citometría de flujo en Hematología

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO

Dra. Cristina Serrano del Castillo

Hospital U. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

En los últimos años, el diagnóstico hematológico ha experimentado modificaciones debidas a los avances producidos por los nuevos métodos de análisis celular. Una de las técnicas más útiles, por dar una información precisa y por un tiempo relativamente corto de respuesta, es la citometría de flujo (CMF). La CMF permite el análisis de las características inmunofenotípicas de las células hematopoyéticas. Eso quiere decir que puede establecer según los marcadores que exprese una célula de que estirpe celular se origina. A veces, las células se transforman morfológicamente de tal forma que es muy difícil de caracterizarlas citológicamente. Esto no solo se produce en las células neoplásicas. Hay que tener en cuenta que una célula normal puede recibir estímulos exagerados que provocan su transformación para desempeñar otra función. Por ello hay que recurrir a moléculas que habitualmente son expresadas por cada tipo celular para intentar reconocer su origen. El problema viene a veces cuando diferentes tipos celulares expresan la misma molécula. Es necesario entonces, valorar muchas a la vez y conocer que marcadores son específicos, cuáles característicos y cuáles universales. Una de las particularidades más importantes de la CMF es su capacidad de valorar múltiples antígenos celulares aparte de localizar las células por sus características físicas de tamaño y complejidad (granulación). El estudio de todos estos parámetros simultáneamente presenta una ventaja frente a otras técnicas que también valoran las características de las células según los marcadores que expresen por su estadio de maduración y diferenciación como es la inmunohistoquímica.

Aparte de su utilidad en el diagnóstico, en algunas patologías es posible la valoración pronóstica, así como la evaluación de la eficacia del tratamiento durante el seguimiento de la enfermedad determinando la enfermedad mínima residual. Esto es posible por la sensibilidad que llega a alcanzar la técnica (10^{-4} a 10^{-6} dependiendo de número de células adquiridas y del número de marcadores utilizados).

Aparte de la buena especificidad y de la sensibilidad de esta técnica, existen algunas limitaciones. No se ha encontrado todavía una buena caracterización antigénica que permita el diagnóstico de algunas patologías como la enfermedad de Hodgkin o la correcta identificación de células de neoplasias no hematopoyéticas aunque en esa dirección van surgiendo algunas publicaciones. Otro problema es la falta de estandarización entre laboratorios. Las diferencias en el procesamiento técnico, en el tipo de citómetro por el cual se adquiere la muestra, la cantidad y la forma de combinar los marcadores que se usen y la experiencia del profesional que analice los resultados, influyen el diagnóstico final, principalmente en muestras de escasa celularidad o en muestras donde la población a estudio se encuentra poco representada como es la búsqueda de enfermedad mínima residual.

En este sentido existe un interés en potenciar la estandarización de las pruebas de CMF a nivel Europeo. El proyecto EuroFlow™ surge tras el esfuerzo de varios profesionales de la citometría y de la hematología constituyendo un consorcio cuyo objetivo es el desarrollo y la estandarización de los estudios de CMF (<http://www.euroflow.org>).

Esta charla intenta acercar al clínico a las enfermedades hematológicas desde el punta de vista del inmunofenotipo abordando aspectos prácticos de su utilidad desde el laboratorio hematológico.

BIBLIOGRAFIA:

Van Dongen JJ et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. 2012 Sep;26(9):1908-75

Dworzak MN, Gaipa G et al. Standardization of flow cytometric minimal residual disease evaluation in acute lymphoblastic leukemia: Multicentric assessment is feasible. *Cytometry B Clin Cytom*. 2008 Nov;74(6):331-40

Van de Loosdrecht AA et al. Rationale for the clinical application of flow cytometry in patients with myelodysplastic syndromes: position paper of an International Consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leuk Lymphoma*. 2013 Mar;54(3).

Paiva B, Almeida J, Pérez-Andrés M, Mateo G, López A, Rasillo A, Vídriales MB, López-Berges MC, Miguel JF, Orfao A. Utility of flow cytometry immunophenotyping in multiple myeloma and

other clonal plasma cell-related disorders. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010 Jul; 78(4).

Perez-Andres M, Paiva B, Nieto WG, Caraux A, Schmitz A, Almeida J, Vogt RF Jr, Marti GE, Rawstron AC, Van Zelm MC, Van Dongen JJ, Johnsen HE, Klein B, Orfao A; Human peripheral blood B-cell compartments: a crossroad in B-cell traffic. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010; 78 Suppl 1:S47-60.

Subirá D, Serrano C, Illán J, Pardo J, Bruna J et al. Role of flow cytometry immunophenotyping in the diagnosis of leptomeningeal carcinomatosis. *Neuro Oncol*. 2012 Jan; 14(1):43-52

Jennings CD, Foon KA. Recent advances in flow cytometry: application to the diagnosis of hematologic malignancy. *Blood*. 1997 Oct 15; 90(8):2863-92.

Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood*. 2008 Apr 15; 111(8):3941-67. ■

RASTREO Y DIAGNÓSTICO DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA POR CITOMETRÍA DE FLUJO

Dra. Marta Morado.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) es un trastorno clonal, no maligno y adquirido de la célula madre hematopoyética pluripotente en las que dichas células adquieren una mutación somática en el gen PIG-A que condiciona la carencia total o parcial de la expresión de proteínas de membrana ancladas a través del GPI (Glicosil-Fosfatidil-Inositol). Es una enfermedad rara y grave, con una mortalidad del 50%. La trombosis o hemorragia causan el 60% de las muertes y un 15% desarrolla aplasia medular (AM), responsable de la de muerte de un 10% de los pacientes. El tratamiento de los pacientes con HPN clásica con Eculizumab, anticuerpo IgG humanizado dirigido contra la fracción C5 del complemento, consigue que la supervivencia actual de estos sea similar a un grupo control y es el tratamiento de elección de pacientes con HPN clásica porque reduce la hemólisis, mejora la astenia y la anemia, disminuye los requerimientos transfusionales, reduce los acontecimientos tromboembólicos y mejora la calidad de vida.

Según la clínica predominante y el tamaño clonal, la HPN se clasifica en: 1) Clásica, con evidencia clínica de hemólisis intravascular. 2) Asociada a otra patología medular: Hemólisis asociada a AM o Síndromes mielodisplásicos (SMD). 3) Subclínica: Sin evidencia clínica o analítica de hemólisis, asociada a fracaso medular.

La clínica principal de la HPN clásica es: 1) Anemia hemolítica no inmune, de predominio intravascular. 2) Trombosis en territorios venosos poco habituales como grandes vasos intraabdominales y venas cerebrales o dérmicas. 3) Citopenia: Un 80% de los pacientes presentan citopenia y hasta un 15% desarrollan aplasia medular. De forma inversa, un 30%-68% de los pacientes con AM desarrollan HPN, detectándose clones de células HPN en otros síndromes de fallo medular como los SMD. 4) Otros síntomas: Insuficiencia renal crónica y aguda, hipertensión pulmonar, disfagia, dolor abdominal y disfunción eréctil, muchos de estos derivados del consumo de óxido nítrico

Actualmente, la citometría de flujo multiparamétrica es la técnica de elección para el diagnóstico de HPN por su mayor sensibilidad y especificidad. Desde el punto de vista técnico, el diagnóstico citométrico de HPN resulta "especial", ya que se diagnostica por "ausencia" de determinados antígenos celulares y no por la habitual "presencia", siendo preciso estudiar leucocitos y hematíes. En los últimos años se han desarrollado unas guías nacionales e internacionales que permiten la estandarización de las técnicas diagnósticas. Como conceptos generales, recordar que estudio de la expresión de moléculas asociadas a GPI debe realizarse en al menos dos líneas celulares y al menos dos antígenos en una muestra de sangre periférica anticoagulada con EDTA. El estudio en médula ósea debe evitarse. Lo habitual es realizar el estudio en dos fases, una primera de rastreo en la que se analizan neutrófilos y monocitos, en base a su expresión de antígenos asociadas a GPI. Se recomienda utilizar FLAER, CD16, CD24 y CD66 para el marcaje de neutrófilos y FLAER y CD14 para monocitos, incluyendo un anticuerpo no asociado a GPI (CD15, CD64, IREM-2 o CD33), que permita separar dichas poblaciones. Un segundo paso incluye el estudio de la expresión del marcador CD59 (asociado a GPI) en hematíes, que se realizará en caso de rastreo positivo en leucocitos, ya que implica importantes variaciones técnicas (ajuste de la concentración de hematíes y el tiempo de incubación y el número de lavados). Se puede utilizar CD235 para depurar la población eritroide.

La clasificación fenotípica de la HPN en los tipos I (expresión de GPI similar a células normales), II (déficit parcial) y III (déficit total) debe hacerse examinando el antígeno CD59 en los hematíes, ya que es el que mejor permite identificar las distintas subpoblaciones. En pacientes que han sido transfundidos, es aconsejable repetir el estudio cuando haya transcurrido un mínimo de un mes. Debe informarse el porcentaje de hematíes tipo I, II y III, especialmente este último, para valorar el riesgo hemolítico y el porcentaje de granulocitos carentes de antígenos asociados a GPI (tipo II más tipo III), para valorar el riesgo trombótico.

El grado de sensibilidad alcanzado por la técnica es importante para poder detectar clones de células HPN menores del 1%, que son los predominantes en los casos de HPN subclínica y asociada a fallo medular. Las guías nacionales recomiendan adquirir un mínimo de 100.000 eventos para alcanzar una sensibilidad que permita la detección de poblaciones representadas en la muestra en frecuencias de 0,05%, pudiendo aumentar el número de eventos adquiridos en caso de requerirse mayor sensibilidad. Las indicaciones aceptadas de solicitud de estudio de HPN incluyen aquellos casos de anemia hemolítica adquirida no inmune con prueba de antiglobulina directa negativa especialmente si asocia ferropenia, hemoglobinuria y en pacientes con trombosis en sitios infrecuente, tales como síndrome de Budd-Chiari o trombosis de venas abdominales, cerebrales o dérmicas. Dada la presencia de pequeños clones HPN en pacientes con AM o SMD de bajo grado (tipo anemia refractaria con exceso de blastos o síndrome 5q-) se recomienda realizar la búsqueda de pequeños clones celulares HPN en



presentaciones

MESA REDONDA I

Aplicaciones de la citometría de flujo en Hematología

<RASTREO Y DIAGNÓSTICO DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA POR CITOMETRÍA DE FLUJO>

enfermedades asociada a fallo medular, así como en SMD hipoplásicos y en citopenias mantenidas no explicadas. Algunos casos de insuficiencia renal aguda asociada a hemólisis pueden ser debidos a HPN por lo que estaría justificado el estudio en algunos casos seleccionados.

A pesar de estar recomendaciones, actualmente no existe un claro consenso acerca de las indicaciones clínicas en las que está indicado solicitar un rastreo de HPN por citometría de flujo. Se presentan los resultados preliminares obtenidos por el grupo de trabajo de la Sociedad Ibérica de Citometría de flujo (SIC) en el que se analizan la frecuencia de casos HPN detectados según la indicación médica que condujo al estudio y la tasa de casos con clones HPN según el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA:

Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005; 106: 3699-709.

Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355: 1233-43.

Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Shubert J et al. Multicentric phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008; 111: 1840-7.

Wang SA, Pozdyakova O, Jorgensen JL, Medeiros J, Stachurski D, Anderson M et al. Detection of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes and related bone marrow diseases, with emphasis on diagnostic pitfalls and caveats. *Haematologica* 2009; 94: 29-37.

Sutherland DR, Kuek N, Davidson J, Barth D, Chang H, Yeo E et al. Diagnosing PNH with FLAER and multiparameter flow cytometry. *Cytometry* 2007; 72B: 167-77.

Richards SJ, Hill A, Hillmen P. Recent advances in the diagnosis, monitoring and management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cytometry* 2007; 72B: 291-8.

Urbano-Ispizua A, Gaya A, Colado E, Lopez M, Arrizabalaga B, Vicente V, Orfao a; Villegas A, Vallejo C. Diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin (Barc)* 2011; 136(3): 121-7

Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, Wittwer CT, Richards SJ. Guidelines for the diagnosis and monitoring of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry* 2010; 78B: 211-30.

Sutherland DR, Keeney M, Illingworth A. Practical Guidelines for the high-sensitivity detection and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones by flow cytometry. *Cytometry* 2012; 82B:195-208. ■

LINFOCITOSIS B MONOCLONAL Y LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: FRONTERAS ENTRE DISTINTAS ENTIDADES DEL MISMO ESPECTRO

Julia Almeida¹, Wendy Nieto¹, Arancha Rodríguez Caballero¹, Cristina Teodosio¹, Santiago Muñoz Criado², Alfonso Romero³, Paulino Fernández Navarro⁴, Ignacio Criado¹, Alberto Orfao¹, y el Grupo de Estudio de la "Linfocitosis B Monoclonal" de Atención Primaria de Salud de Salamanca.

¹Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer, Centro de Investigación del Cáncer/IBMCC (CSIC-USAL), IBSAL, Departamento de Medicina and Servicio de Citometría, Universidad de Salamanca, Salamanca. ²Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. ³Centro de Atención Primaria de Salud Miguel Armijo Salamanca, Sanidad de Castilla y León (SACYL), Castilla y León. ⁴ Centro de Atención Primaria de Salud de Ledesma, Salamanca, Sanidad de Castilla y León (SACYL), Castilla y León.

Durante décadas, el diagnóstico de los síndromes linfoproliferativos crónicos B (SLPC-B) se ha realizado mayoritariamente ante la presencia de síntomas y signos característicos de la enfermedad, pero esta situación cambió desde los años 80 del siglo XX, ya que a partir de entonces el diagnóstico de los SLPC-B leucemizados (y sobre todo el de la leucemia linfática crónica -LLC) comenzó a realizarse cada vez más frecuentemente a partir de una linfocitosis detectada en un hemograma de rutina. Ello ha llevado a que la mayor parte de estos tumores (sobre todo de la LLC) comenzaran a diagnosticarse en fases asintomáticas de la enfermedad, que a su vez ha condicionado una reducción drástica de la necesidad de tratamiento (al diagnóstico) en un porcentaje significativo de pacientes. Además, el diagnóstico se hizo mucho más preciso, constituyendo el análisis inmunofenotípico de las células B tumorales y el estudio de sus características citomorfológicas, histopatológicas y genéticas/moleculares, herramientas imprescindibles para este fin (1).

A partir de los años 90, la disponibilidad de técnicas de citometría de flujo multiparamétrica aún más sensibles permitió identificar en la sangre de sujetos asintomáticos células fenotípicamente similares a las de la LLC en una frecuencia muy baja, inicialmente de hasta 1 célula con fenotipo de LLC en 10.000 leucocitos circulantes normales y en el momento actual incluso podemos identificarlas en niveles inferiores a 100/mm³, en sujetos adultos por lo demás sanos. A esta situación se la denominó "Linfocitosis B monoclonal" (MBL, del inglés Monoclonal B-cell Lymphocytosis) (2), definida por la presencia de pequeñas poblaciones de linfocitos B monoclonales (<5x10⁹/L) circulantes en la sangre periférica (SP) de adultos aparentemente sanos, en la mayoría de los casos fenotípicamente similares a las células de la LLC ("LMB de tipo LLC-B"). Inicialmente se investigó su presencia en sujetos con linfocitosis, pero pronto se vio que también es posible detectar "clones MBL" en sujetos de la población general, con recuentos sanguíneos normales (3-5). Estudios recientes (3-5), incluidos estudios de nuestro grupo (6), han puesto de manifiesto que la frecuencia a la que se detectan clones "MBL de tipo LLC" en la SP de adultos mayores de 40 años aparentemente sanos es alta, oscilando entre un 3,5% y un 12% de la población, dependiendo de la sensibilidad de la técnica empleada para su detección. Esta prevalencia se incrementa claramente a medida que avanza la edad (3-6); incluso, hemos demostrado que podrían detectarse clones linfoides B en el 100% de la población sana por encima de cierta edad (>70 años) si se realizara un rastreo inmunofenotípico sobre un volumen de alrededor de 50 ml de SP, lo que sugiere que estas células podrían representar la contrapartida normal de la LLC, más que un precursor leucémico (7). Merece destacar que ya en la fase de MBL de la población general, las células B clonales tienen alteraciones genéticas típicas de la LLC, si bien en un porcentaje de casos inferior a la leucemia, y sin que en los casos MBL se hayan visto alteraciones asociadas a mal pronóstico en la LLC (6); por el contrario, estas células tienen un repertorio IgH(VDJ) del BCR diferente del de los pacientes con LLC (8). Incluso, nuestros resultados más recientes apoyan que determinados perfiles citogenéticos/moleculares se asociarían con repertorios de genes IGVH del receptor de célula B específicos en cada categoría (MBL de la población general, MBL con linfocitosis y LLC) (Henriques et al, enviado para publicación).

El potencial interés científico, sanitario y socioeconómico de estos hallazgos, derivados por un lado de la demostración de la elevada prevalencia de MBL en la población general, y por otra parte de la disponibilidad de una herramienta capaz de permitir un diagnóstico precoz de la enfermedad (la citometría de flujo multiparamétrica de alta sensibilidad) y acercarnos a su origen, se ha reflejado en la publicación de numerosos estudios en los últimos años, cuyo propósito ha sido profundizar en el significado biológico y clínico de las MBL, y en concreto en determinar si la MBL es una condición previa que evoluciona a este tipo de leucemia. Dos trabajos recientes apoyan la estrecha relación entre ambas entidades, que se resumen en: (i) la evidencia de que prácticamente el 100% de las LLC van precedidas de una situación previa de MBL (9); y (ii) la tasa de transformación de la MBL de tipo LLC (con linfocitosis) a una LLC es de alrededor de un 1% anual (4). En el momento actual, no se conoce la tasa de progresión de las MBL de la población general (sin linfocitosis); en nuestra serie de la población general de Salamanca, a los 5 años del primer estudio seguían identificándose clones B circulantes en todos los sujetos con MBL, pero no detectamos ningún caso de transformación a una MBL con linfocitosis ni LLC.

MESA REDONDA I

Aplicaciones de la citometría de flujo en Hematología

<LINFOCITOSIS B MONOCLONAL Y LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: FRONTERAS ENTRE DISTINTAS ENTIDADES DEL MISMO ESPECTRO >

El hecho de que prácticamente todas las LLC estén precedidas de una condición previa de MBL (9) nos lleva a pensar que el conocimiento de los eventos que favorecen la emergencia de clones MBL en sujetos por lo demás sanos nos permitirían acercarnos a la ontogenia de los SLPC-B en general y de la LLC en particular, desconocida en la actualidad. Las teorías más recientes sugieren que un estímulo crónico y sostenido del sistema inmune podría ser uno de los determinantes básicos que podría llevar a la expansión linfocítica B como paso inicial en el desarrollo de los SLPC-B. De acuerdo con esta hipótesis, nos planteamos investigar los factores de riesgo asociados a la aparición de MBL en la población general, a través de la realización de un estudio epidemiológico de diseño transversal. Comprobamos que la incidencia de MBL fue 2 veces menor en sujetos de la población general de Salamanca (mayores de 40 años) vacunados frente al neumococo y el virus de la gripe respecto a los no vacunados y además, que los casos con MBL habían tenido más episodios de neumonía, meningitis o gripe en comparación con los controles. Estos hallazgos se vieron además apoyados por la evidencia de un mayor número de infecciones respiratorias en los hijos y en los hermanos de los sujetos con MBL respecto a los controles. Por tanto, nuestros resultados sugieren que la exposición crónica a agentes infecciosos podría estar relacionada con la etiología de la MBL (10). En el momento actual están en marcha estudios adicionales, para profundizar en el conocimiento de los factores involucrados en la ontogenia y transformación de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- 1- Swerdlow SH, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (4th ed). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2008.
- 2- Marti GE, et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol* 2005; 130:325-332.
- 3- Ghia P, et al. Monoclonal CD5+ and CD5- B-lymphocyte expansions are frequent in the peripheral blood of the elderly. *Blood* 2004; 103:2337-2342.
- 4- Rawstron AC, et al. Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of "indolent" chronic lymphocytic leukemia are present in 3.5% of adults with normal blood counts. *Blood* 2002; 100: 635-639.
- 5- Shim YK, et al. Prevalence of Monoclonal B-Cell Lymphocytosis: A Systematic Review. *Cytometry Part B - Clinical Cytometry* 2010; 78B (Suppl. 1):S10-S18.
- 6- Nieto WG, et al. & The Primary Health Care Group of Salamanca for the Study of MBL. Increased frequency (12%) of circulating chronic lymphocytic leukemia-like B-cell clones in healthy subjects using a highly sensitive multicolor flow cytometry approach. *Blood* 2009; 114:33-37.
- 7- Almeida J, et al. & the Primary Health Care Group of Salamanca for the Study of MBL. CLL-like B-lymphocytes are systematically present at very low numbers in peripheral blood of healthy adults. *Leukemia* 2011; 25:718-722.
- 8- Vardi A et al. Immunogenetics shows that not all MBL are equal: the larger the clone the more similar to CLL. *Blood* 2013 (en prensa).
- 9- Landgren O, et al. B-cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2009; 360:659-667.
- 10- Casabonne D et al. Common infectious agents and monoclonal B-cell lymphocytosis: a cross-sectional epidemiological study among healthy adults. *Plos One* 2012; 7(12):e52808. ■

MESA REDONDA II

Actualización en hemopatías no neoplásicas

SÍNDROMES DE INSUFICIENCIA MEDULAR CONGÉNITA. EVALUACIÓN, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO

Dr. Julián Sevilla

Hospital Infantil U.Niño Jesús. Madrid.

Los síndromes de fracaso medular congénito son un grupo heterogéneo de cuadros clínicos, caracterizados por la afectación de una o varias líneas celulares hematopoyéticas, su base molecular hereditaria y la asociación con otras alteraciones clínicas características de cada uno de ellos (tabla 1).

El descubrimiento de las bases moleculares de cada una de estas entidades se viene realizando en los últimos años, quedando aún pendiente de caracterizar completamente, desde el punto de vista molecular, muchas de estas entidades.

Se describen en esta misma sesión las bases moleculares de este grupo de enfermedades por lo que no haremos mención en este capítulo a la etiopatogenia de estos cuadros, y nos centraremos en sus características clínicas, su seguimiento, y tratamiento.

De manera general abordaremos en este capítulo los cuadros de fracaso medular congénito más frecuentes, conscientes de que algunos cuadros extremadamente poco frecuentes no serán abordados ya que la extensión del tema lo haría inabordable. Por ejemplo la sinostosis radioulnar con fallo medular o la trombopenia con ausencia de radio. Sin embargo, las consideraciones generales de evaluación de estos cuadros y su seguimiento, son comunes a muchos de ellos.

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON FALLO MEDULAR CONGÉNITO

La primera consideración a hacer es, ¿qué pacientes debemos considerar como potencialmente afectados de un síndrome de fallo medular congénito?. Sería un error considerar solo aquellos pacientes de menos de 14 años que presentan alguna forma de fallo medular, ya sea aplasia/hipoplasia medular. Los pacientes afectados de este grupo de enfermedades, característicamente se presentan en los primeros años de vida, pero cada vez es más frecuente en la literatura encontrar pacientes adultos jóvenes diagnosticados de cuadros que hasta hace bien poco se consideraban exclusivos del primer año de vida como la Anemia de Blackfan Diamond. Si bien es cierto, que estos casos son excepcionales, son mucho más frecuentes en edad adulta los fallos medulares de los pacientes diagnosticados de disqueratosis congénita, o las mielodisplasia/leucemias de los pacientes con Anemia de Fanconi.

Por este motivo es importante resaltar, que con frecuencia en estos cuadros se alcanza el diagnóstico por la patología asociada a estos cuadros, ya sea detectable en la exploración física (malformaciones o alteraciones cutáneas), como por historia clínica previa (cirugías de reconstrucción, o estudios por patología asociada, como la digestiva). Por este motivo una detallada historia clínica y una correcta exploración física son imprescindibles en adultos jóvenes, al igual que en adolescentes, para dirigir de manera adecuada el diagnóstico.

De manera general la historia clínica debe recoger datos del nacimiento (peso, pues es frecuente que estos pacientes tengan bajo peso al nacimiento), historia de alteraciones digestivas (diarreas, malabsorción, estenosis,...), infecciones frecuentes, síntomas pulmonares (tos, disnea, asociada a fibrosis pulmonar en la disqueratosis congénita), medicaciones, etc...(figura I). Es muy importante recabar información de la historia familiar, no solo de problemas hematológicos, si no también de incidencia de tumores (frecuentes en varios de estos síndromes), malformaciones, problemas hepáticos o pulmonares, malabsorción, etc... Las pruebas a solicitar de manera general son amplias, requiriendo que se orienten de manera especial aquellas más específicas para determinados cuadros (por ejemplo la adenosin deaminasa eritrocitaria en los casos de eritroblastopenia) (figura I).

TRATAMIENTO DE LOS FALLOS MEDULARES CONGÉNITOS MÁS FRECUENTES

Estos cuadros no solo afectan a la médula ósea, por lo que su tratamiento no debe solo orientarse a la recuperación o alivio del fallo medular, si no también se debe tener en consideración el resto de órganos afectados para realizar un tratamiento adecuado de los pacientes. Por último, se deben considerar los riesgos de estos pacientes para el desarrollo de complicaciones específicas, como tumores en el caso de la Anemia de Fanconi, o fibrosis pulmonar o hepática en el caso de la disqueratosis congénita, para realizar una prevención adecuada de los mismos.

MESA REDONDA II

Actualización en hemopatías no neoplásicas

<SÍNDROMES DE INSUFICIENCIA MEDULAR CONGÉNITA. EVALUACIÓN, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO>

Anemia de Fanconi:

Los pacientes con Anemia de Fanconi pueden desarrollar tanto leucemias agudas o síndromes mielodisplásicos como fallo medular. El tratamiento del fallo medular es el trasplante hematopoyético. Hasta el momento del trasplante solo puede ser sintomático con soporte transfusional o el uso de andrógenos. Los nuevos protocolos de acondicionamiento, asociando fludarabina, y las estrategias de profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped mediante depleción de los linfocitos T del inóculo, han conseguido optimizar el pronóstico de estos pacientes siendo la supervivencia tras trasplante superior al 90% en la mayoría de las series. Esto ha conllevado, que más pacientes alcancen la edad adulta y se encuentren en riesgo de desarrollo de tumores sólidos. El mal pronóstico de estos tumores en estos pacientes, cuando no son resecables, hace que el despistaje periódico de los mismos sea imprescindible. El desarrollo de leucemia aguda empeora el pronóstico de estos pacientes de manera radical. Por este motivo se deben realizar estudios periódicos medulares para adelantar el trasplante en caso de demostrarse mielodisplasia. Nuevas estrategias de tratamiento, como la terapia génica podrían constituir una solución en aquellos pacientes que carezcan de donante hematopoyético aceptable.

Disqueratosis congénita:

El tratamiento de las complicaciones hematológicas es muy similar al de los pacientes diagnosticados de Anemia de Fanconi, si bien los resultados del trasplante hematopoyético no parecen tan buenos. Fundamentalmente se debe a una mayor afectación por la enfermedad de otros órganos, como el pulmón (fibrosis pulmonar) o el hígado (mayor incidencia de síndrome de oclusión sinusoidal, u otras modalidades de disfunción hepática). En estos pacientes, por tanto, no solo debe hacerse un despistaje de tumores, si no que también el estudio de función hepática y pulmonar es obligatorio.

Anemia de Blackfan-Diamond:

El tratamiento de esta rara enfermedad se basa en el uso de esteroides. Hasta un 80% de los pacientes responden al tratamiento, pero solo unos pocos mantienen la respuesta al suspender el tratamiento. En esos casos se indica el trasplante hematopoyético en caso de tener un hermano HLA idéntico, siendo más discutido el uso de donantes alternativos, ya que los resultados alcanzados hasta el momento indican una alta mortalidad para pacientes que pueden ser tratados con soporte transfusional y una adecuada terapia quelante del hierro. Esta enfermedad también presenta mayor incidencia de tumores, siendo también en estos casos imprescindible un adecuado despistaje de tumores.

Tabla 1: Características de los síndromes de fracaso medular congénito más frecuentes

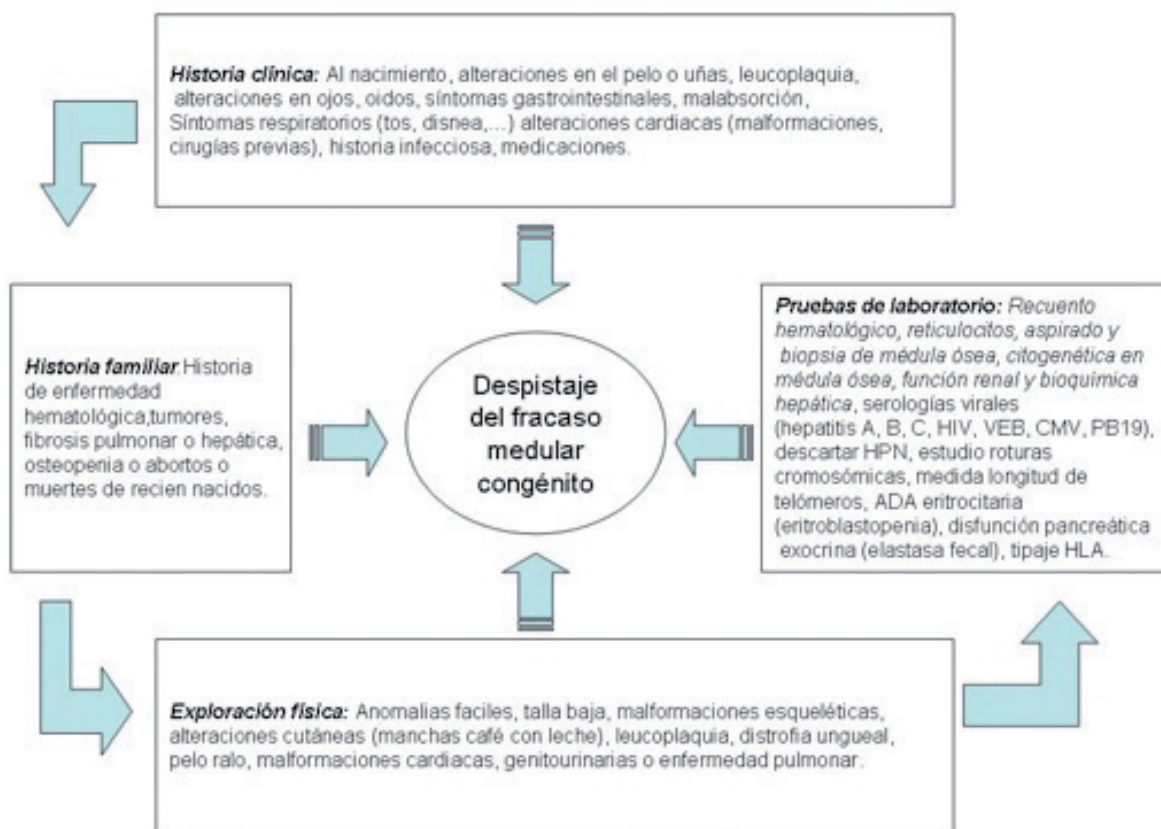
Enfermedad	Herencia	Citopenia	Pruebas diagnósticas	Tratamientos posibles	Leucemia	Cáncer	Malformaciones
Anemia de Fanconi	AR, ligX	Pancitopenia	Roturas cromosómicas	Andrógenos, TPH	SI	SI Carcinomas de cabeza y cuello, y ginecológicos	SI
Diskeratosis congénita	AD, AR, ligX	Pancitopenia	Longitud de telómeros	Andrógenos, TPH	SI	SI Carcinomas de cabeza y cuello, y anogenitales	SI
Anemia de Blackfan Diamond	AD	Eritroblastopenia	ADA eritrocitario	Esteroides, TPH	Si	Si Osteosarcomas	Si
Síndrome de Shwachman-Diamond	AR	Neutropenia, Pancitopenia (20%)	Elastasa fecal, tripsinógeno sérico	G-CSF, TPH	SI	NO	Si
Trombopenia amegacariocítica	AR	Trombopenia, Pancitopenia progresiva (>90%)	Molecular (mutación en el gen del receptor de TPO)	TH	Si	NO	Raro

Síndrome de Shwachman-Diamond:

La característica principal de la enfermedad es la neutropenia, que responde a G-CSF. Los pacientes que desarrollan fallo medular deben someterse a trasplante hematopoyético. También en estos pacientes es importante el seguimiento para el diagnóstico de mielodisplasia, ya que el desarrollo de leucemias agudas empeora de manera drástica el pronóstico.

En conclusión, todos estos síndromes de fallo medular pueden aparecer en la edad adulta. Además, cada vez con mayor frecuencia, los pacientes sobreviven a las complicaciones características de la edad pediátrica y alcanzan la edad adulta, por lo que los especialistas en Hematología y Hemoterapia deben reconocer estas entidades para su diagnóstico, y para realizar un adecuado seguimiento que permita evitar complicaciones fatales.

Figura 1



BIBLIOGRAFIA:

Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol* 2010; 150:179-88.

Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A. Shwachman-Diamond Syndrome: A Review of the Clinical Presentation, Molecular Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 233-48.

Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica* 2010; 95:1236-40.

Parikh S and Bessler M. Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 23-32.

Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood*. 2005;105:67-73.

Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev* 2010; 24:101-22.

Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, Alter BP, Lipton JM. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood*. 2012;119:3815-9. ■

MESA REDONDA II

Actualización en hemopatías no neoplásicas

ASPECTOS MOLECULARES DE LOS SÍNDROMES DE INSUFICIENCIA MEDULAR CONGÉNITA.

Paula Río

CIEMAT/CIBERER. División de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético. Madrid.

Bajo este nombre se engloban enfermedades de origen genético con una amplia diversidad de características que finalmente conducen al fallo de la médula ósea y en consecuencia a una deficiente producción de células de la sangre.

Hasta el momento actual se han descrito mutaciones en unos 80 genes diferentes que finalmente conducen de una forma u otra al fallo de la médula ósea. Aunque la heterogeneidad de las rutas es enorme en general se trata de genes que están implicados en rutas de mantenimiento de las células bien en su crecimiento o división y no rutas que específicamente afecten a la hematopoyesis. Las mejoras en las terapias utilizadas en este tipo de síndromes han permitido alargar la vida de los pacientes con la consecuente aparición de complicaciones secundarias como el desarrollo de cáncer¹. Por ello el estudio a nivel molecular y el conocimiento de los mecanismos implicados en el desarrollo de la enfermedad y en su posterior evolución tumoral son esenciales.

Entre los síndromes de insuficiencia medular congénita se encuentran: La anemia de Fanconi, la disqueratosis congénita, la anemia de Diamond-Blackfan, el síndrome de Shwachman-Diamond, y la neutropenia congénita severa. Entre ellos la neutropenia congénita severa y la anemia de Diamond-Blackfan son las más frecuentes con una incidencia en el caso de Diamond-Blackfan de 5 casos por millón de nacimientos.

La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad autosómica recesiva y ligada al cromosoma X en un grupo minoritario de pacientes. Se trata de una enfermedad muy heterogénea a nivel molecular con 15 genes descritos hasta la actualidad, siendo las mutaciones en el gen FANCA las más frecuentes. Las células de los pacientes con Anemia de Fanconi son altamente sensibles a agentes entrecruzantes del ADN que inducen múltiples aberraciones cromosómicas. Esta característica de las células de los pacientes se utiliza para su diagnóstico desde los años 80 sin embargo, no fue hasta hace relativamente poco tiempo que se ha empezado a aclarar el papel de los genes de anemia de Fanconi. En su conjunto los genes de AF están implicados en la señalización y reparación de un tipo de daño inducido por agentes entrecruzantes del ADN o que, ocurre durante la replicación de la célula y que genera un entrecruzamiento de las hebras del ADN que produce un bloqueo en la horquilla de replicación. En ausencia de cualquiera de los genes de AF este tipo de reparación no se produce y la célula puede entrar en apoptosis o acumular mayor inestabilidad cromosómica y provocar el desarrollo de SMD, LMA o cáncer³.

Aunque los síntomas de la enfermedad son comunes a la mayoría de los pacientes, siendo el fallo de médula ósea la característica más importante así como las malformaciones congénitas que afectan a un 70% de los pacientes y el desarrollo de tumores, se ha demostrado que pacientes con mutaciones en FANCD1(BRCA2) y FANCN presentan tumores a edades muy tempranas principalmente meduloblastoma, tumor de Wilms o AML. Del mismo modo los pacientes con mutaciones en FANCC y FANCG muestran el fallo de médula ósea a edades más tempranas que otros grupos de complementación. Sin embargo, la asociación entre fenotipo y genotipo en estos pacientes no es clara como para permitir conocer el gen mutado en cada paciente según sus características clínicas. Por ello en nuestro laboratorio estudiamos el grupo de complementación al que pertenece cada paciente según el gen que tenga mutado mediante el uso de vectores retrovirales que expresan los diferentes genes que pueden estar afectados en la enfermedad. Este método se basa en la introducción de los diferentes genes en las células del paciente y el análisis de su sensibilidad a agentes entrecruzantes del ADN (mitomicina C). Aquel gen que complemente la sensibilidad a mitomicina C es el gen que tiene mutado el paciente. Puesto que existen quince genes diferentes que pueden estar afectados en los pacientes y el número de mutaciones es muy elevado la identificación inicial del gen mutado mediante el sistema de complementación permite reducir la búsqueda de mutaciones en un único gen.

Disqueratosis congénita: Existen diferentes subtipos de la enfermedad según su herencia sea recesiva ligada al cromosoma X, autosómica dominante o autosómica recesiva. Se han identificado siete genes asociados a la enfermedad, todos ellos implicados en el mantenimiento de los telómeros. Seis de los genes implicados en la disqueratosis forman parte del complejo de la telomerasa, responsable de la elongación de los telómeros en células progenitoras, mientras que el gen TIN2 codifica una proteína implicada en el complejo protector. Aunque existen otras proteínas formando parte del complejo protector no se han encontrado mutaciones en pacientes. Los síntomas de los pacientes con disqueratosis dependen del gen que tengan mutado, la mutación concreta así como la edad en que se empieza a manifestar la enfermedad. La presencia de telómeros cortos en la sangre periférica en pacientes con fallo de médula ósea es indicativo de disqueratosis congénita pero el diagnóstico definitivo requiere la localización del gen y la mutación implicada en la enfermedad⁴.

La anemia de Diamond-Blackfan fue la primera enfermedad que se asoció a un defecto en la biogénesis de los ribosomas y tardó años en reconocerse como tal puesto que resultaba sorprendente que una enfermedad que se manifiesta fundamentalmente en el sistema hematopoyético pudiera tener su origen en un mecanismo tan esencial para las células como es la biogénesis de los ribosomas. Recientemente se ha demostrado que el defecto en la síntesis de los ribosomas activa la expresión de p53 lo que puede producir la parada del ciclo celular y la apoptosis de las células. En la actualidad existen nueve

VIII CONGRESO ANUAL

Asociación Madrileña
de Hematología y Hemoterapia

AMHH

18/19
ABRIL
2013
MADRID

genes implicados en la enfermedad siendo la mutación en el gen RSP1 la más habitual. A pesar de los grandes avances que se han hecho en el estudio de la enfermedad todavía se desconocen las mutaciones que afectan a un 40% de los pacientes aproximadamente. Según el gen mutado en los diferentes pacientes el fenotipo de los mismos puede cambiar siendo los pacientes con mutaciones en el gen RPL5 los que presentan una mayor frecuencia de malformaciones⁵.

Síndrome de Shwachman-Diamond: Se trata de una enfermedad autosómica recesiva producida por mutaciones en el gen Shwachman-Bodian-Diamond (SBDS) siendo dos mutaciones las que afectan a un 90% de los pacientes. Al igual que la anemia de Diamond Balckfan se trata también de una enfermedad que afecta a la biogénesis de los ribosomas, y concretamente al ensamblaje de las subunidades ribosomales. Sin embargo el gen SBDS también actúa durante la mitosis evitando la inestabilidad cromosómica, lo que podría justificar la predisposición al desarrollo de SMD y leucemia en esta enfermedad.

El diagnóstico genético en estos pacientes sirve en general para corroborar los datos clínicos e identificar a familiares afectados pero todavía existen un 10% de los pacientes con características clínicas de la enfermedad que no presentan mutaciones en el gen SBDS⁶.

Neutropenia congénita severa: Es la más heterogénea tanto a nivel molecular como a nivel fenotípico. Se han descrito mutaciones en seis genes diferentes siendo las mutaciones en el gen ELANE las más frecuentes (30% de los pacientes). Las rutas afectadas son muy diversas y abarcan plegamiento de proteínas, funciones del retículo endoplasmático, tráfico lisosomal, disfunción mitocondrial así como problemas en la glicosilación, que en todos los casos se traduce finalmente en la apoptosis de las células mieloides durante su maduración⁷.

En general todos los pacientes con síndromes de insuficiencia medular congénita tienen un riesgo elevado de desarrollar síndromes mielodisplásicos (SMD), leucemia mieloide aguda (LMA) o tumores sólidos. Aunque las causas no están claras en todos los síndromes de insuficiencia medular, en la actualidad se han asociado diversas aberraciones cromosómicas a un mayor riesgo de desarrollo de SMD y LMA. En el caso de la anemia de Fanconi por ejemplo se ha comprobado que el desarrollo de SMD está asociado a anomalías cromosómicas producidas fundamentalmente por monosomía del cromosoma 7(-7), delección del brazo largo del cromosoma 7 (7q-) y ganancia del cromosoma 3q (+3q) y ganancia del cromosoma 1q (+1q), siendo las anomalías en el cromosoma 7 y el 3q las anomalías con peor prognosis. De esta forma en los pacientes con anemia de Fanconi se están empezando a realizar estudios a nivel de la médula ósea con el objetivo de detectar anomalías clonales que puedan ser indicativas de SMD para poder actuar tan pronto como se identifique el desarrollo de clones con este tipo de aberraciones.

Las similitudes a nivel clínico entre los diferentes síndromes de insuficiencia medular congénita podrían tener también una base molecular. La deficiencia en la biogénesis de los ribosomas, el acortamiento en los telómeros así como la activación de p53 pueden ser rasgos comunes a varios de estos síndromes que expliquen las similitudes en los aspectos clínicos. Los nuevos sistemas de secuenciación masiva y la identificación de nuevos genes asociados a estas enfermedades podrían ayudar a aclarar la interacción entre las diferentes rutas afectadas en los diferentes síndromes así como contribuir a la búsqueda de nuevos tratamientos para ellos. Finalmente, el seguimiento a nivel molecular de los pacientes, al igual que ocurre en la anemia de Fanconi podría permitir predecir la aparición de síndromes mielodisplásicos y contribuir a un tratamiento precoz de los mismos.

MESA REDONDA II

Actualización en hemopatías no neoplásicas

<ASPECTOS MOLECULARES DE LOS SÍNDROMES DE INSUFICIENCIA MEDULAR CONGÉNITA>

Tabla I. Clasificación genética de los síndromes de insuficiencia medular congénita.

Anemia de Fanconi (AF)

Grupo de complementación (gen) de AF	% de pacientes	Cromosoma	Proteína
A (FANCA)	~ 66	16q24.3	FANCA
B (FANCB)	< 2	Xp22.2	FANCB
C (FANCC)	~ 14	9q22.3	FANCC
D1(FACD1/BRCA2)	~ 3	13q12.3	BRCA2
D2 (FANCD2)	~ 3	3p25.3	FANCD2
E (FANCE)	~ 3	6p21.3	FANCE
F (FANCF)	~ 2	11p15	FANCF
G (FANCG)	~ 10	9p13	FANCG
I (FANCI)	~ 1	15q26.1	FANCI
J (FANCI/BRIP1)	~ 2	17q23.1	BRIP1
L (FANCL)	~ 0,2	2p16.1	FANCL
M (FANCM)	~ 0,2	14q21.3	FANCM
N (FANCN/PALB2)	~ 0,7	16p12.1	PALB2
O (FANCO/RAD51C)	~ 0,2	17q22	RAD51C
P (FANCP/SLX4)	~ 0,2	16p13.3	SLX4

Disqueratosis congénita

Subtipo de DC	% de pacientes	Cromosoma	Proteína
Recesiva ligada al X	30	Xq28	DISQUERINA
Autosómica dominante	< 5	3q26	TERC
	< 5	5p15	TERT
	10	14q11	TIN2
Autosómica recesiva	< 1	15q14	NOP10
	< 1	5p15	TERT
	< 1	5q35	NHP2
No caracterizada	40-50	?	?

Anemia de Diamond- Blackfan (DBA)

Subtipo de DBA	% de pacientes	Cromosoma	Proteína
Autosómica dominante	25	19q13.2	RPS19
	2	10q22-23	RPS24
	1	15q25.2	RPS17
	7	1p22.1	RPL5
	5	1p35-36.1	RPL11
	3	3q29	RPL35A
	1	2p	RPS7
	7	6	RPS10
	3	12	RPS26
No caracterizada	40-50	?	?

Síndrome de Schwachman-Diamond (SDS)

Subtipo de SDS	% de pacientes	Cromosoma	Proteína
Autosómica recesiva	> 90	7q11	SBDS
No caracterizada	< 10	?	?

Neutropenia severa congénita (NCS)

Subtipo de NCS	% de pacientes	Cromosoma	Proteína
Autosómica dominante	50-60	19p13.3	ELA2
	< 1%	1p22	GF11
Autosómica recesiva	10-15	1q21.3	HAX1
No caracterizada	30-40	?	?

Modificada de Dokal et al 2010².

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Parikh and Bessler. Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes. *Curr. Opin. Pediatr.* 2012;24:23-32.
- 2- Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2010 Aug;95(8):1236-40.
- 3- Kee Y, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. *J Clin Invest.* 2012 Nov 1;122(11):3799-806.
- 4- Mason P.J. and Bessler M. The genetics of dyskeratosis congenita. *Cancer genet.* 2011. December;204(12):635-645.
- 5- Lipton JM, Ellis SR. Diamond-Blackfan anemia: diagnosis, treatment, and molecular pathogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Apr;23(2):261-82.
- 6- Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A. Shwachman-Diamond syndrome: a review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Apr;23(2):233-48.
- 7- Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 May 19;6:26. ■

MESA REDONDA II

Actualización en hemopatías no neoplásicas

MICROANGIOPATÍA POSTRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

Rafael Cabrera, Ana Lario y Rafael Forés

Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. UAM

Micoangiopatía trombótica (MAT)

La MAT se define por la asociación de anemia hemolítica microangiopática, trombopenia (plaquetas $<100 \times 10^9/L$) y manifestaciones de isquemia relacionadas con la formación de trombos ricos en plaquetas en la microcirculación.

Formas clínicas:

- 1) Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT)
- 2) Síndrome Urémico-Hemolítico (SUH)
- 3) MAT secundaria, en la que se encuentra la MAT-Postrasplante (MAT-PT)

PTT

En la PTT hay déficit de ADAMTS 13 (mutaciones del gen o anticuerpos). Este hecho permite vWF de muy alto peso molecular (ULvWF), que promueven la agregación plaquetaria en la microcirculación (G1b), causando trombosis microvascular, isquemia tisular y anemia hemolítica microangiopática (AHMA).

El recambio plasmático (RP) elimina Ac anti-ADAMTS, aporta proteasa normal y elimina ULvWF. Produce remisión en 80-90% de los casos, que son fatales si no se tratan.

Los Ac. Anti-ADAMTS pueden suprimirse con altas dosis de corticoides y rituximab.

SUH

Ocurre tras gastroenteritis por toxina shiga (STEC-HUS. Shiga toxin Escherichia coli). El SUH atípico ocurre por activación incontrolada de la vía alternativa del sistema del complemento (C'), hecho que ocurre por anomalías en sus proteínas reguladoras o auto Ac contra estas proteínas entre las que se encuentra el factor H.

La exposición a agentes potencialmente tóxicos del endotelio podrían iniciar la activación del C' que produciría daño vascular renal.

Histológicamente se observa hinchazón del endotelio, separación de la membrana basal y microtrombos ricos en fibrina.

Clínicamente cursa con fracaso renal anúrico.

El tratamiento se hace con RP, inmunosupresores (corticoides) y rituximab, lo que tiene una eficacia solo de un 50-60% (transitoria). El eculizumab, AcMo humanizado IgG anti C5 bloquea la fase final del C' y el complejo citolítico de membrana (MAC) resultando eficaz.

MAT Secundaria

La MAT secundaria pueden ocurrir en: HTA maligna, trasplante de órgano sólido (TOS), TPH (autólogo y alogénico), tumores metastásicos, medicaciones (ciclosporina A, tacrolimus, IFN- α), situaciones en la que puede ocurrir daño endotelial importante.

El daño endotelial ocurre preferentemente a nivel renal. El nivel de ADAMTS13 es normal ($>10\%$). Hay pobre respuesta al recambio plasmático.

MAT-Postrasplante

Criterios diagnósticos (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN)).

Los siguientes criterios son necesario (todos):

- Esquistocitos > 2 / campo de gran aumento en frotis de sp.
- Trombopenia ($< 50 \times 10^9/L$ o \downarrow del 50% de contajes previos).
- \uparrow LDH brusca y persistente.
- \downarrow Hb o \uparrow de necesidades transfusionales.
- \downarrow haptoglobina sérica.
- Coombs directo e indirecto negativo.

Afecta principalmente al riñón. Histológicamente es idéntica al SUH atípico: hay engrosamiento de las paredes de los capilares, separación endotelial de la basal, luces vasculares ocluidas, esquistocitos y depósito de fibrina.

Pueden afectarse otros órganos (pulmón y TGI) pero menos frecuentemente.

Incidencia 7% (frecuencia muy variable en la literatura) (Ruutu et al. 2002).

Más frecuente en alogénico (también hay casos en autólogo).

Factores que causan daño endotelial, con pérdida de integridad, generación de estado pro-inflamatorio y pro-trombótico que conduce a MAT:

- 1) Regímenes de acondicionamiento: Mieloablativos (TBI y busulfán) y de intensidad reducida (fludarabina)
- 2) Inhibidores de Calcineurina: La ciclosporina y tacrolimus usados en TPH y TOS, producen disminución de la producción de VEGF (la disminución de VEGF se asocia con daño endotelial, EICH y menor supervivencia). La combinación de Tacrolimus con sirolimus aumenta el riesgo de desencadenar MAT.
- 3) Las infecciones (*Aspergillus* sp, CMV) producen niveles aumentados de PAI-1, aumento de trombomodulina y aumento de citoquinas inflamatorias. El adenovirus, parvovirus B 19 y BK (expresan una tirosin-quinasa que inhibe el VEGF).
- 4) Enfermedad Injerto contra Huésped aguda. El daño tisular producido por la EICHa causa liberación de citoquinas y disminución del VEGF. Estas citoquinas hacen más susceptibles a la apoptosis a las células endoteliales. La MAT-PT requiere la suspensión del inhibidor de la calcineurina y por otro lado la EICH requiere mayor inmunosupresión.
- 5) La Hemoglobina libre producida en la AHMA se une al Óxido Nítrico disminuyéndolo, lo que causa vasoconstricción por contracción del músculo liso y estado protrombótico.
- 6) Otros factores de riesgo son la edad avanzada, la enfermedad primaria avanzada, el empleo de DNE y donantes no histocompatibles y el uso de G-CSF postrasplante.

Una vez producido el daño endotelial, aumenta el PAI-1 (inhibe la lisis del coágulo) y aparecen células endoteliales circulantes que tienen propiedades inflamatorias y trombóticas.

Complemento

La MAT-PT es histológicamente idéntica al SUH atípico, en el que el daño del endotelio renal se produce por acción incontrolada del C'.

En 4/6 pacientes con MAT-PT hematopoyético se han identificado Ac anti factor H que respondieron a RP y rituximab (Laskin, 2011).

Se ha identificado el primer caso de MAT-PT hematopoyético en el que el daño renal estaba mediado por Ac., con depósito difuso de C4d en los capilares glomerulares, hecho que indica depósito de Ac y activación de C' (Mii, 2011).

Por tanto, es posible que Ac contra Ag expresados en el endotelio inflamado produzcan daño de éste y consecuentemente activación del C'.

Todo esto indicaría que la MAT-PT es probablemente un SUH atípico.

Pronóstico

A pesar del tratamiento la mortalidad es 60-90%.

Los pacientes que no fallecen, pueden evolucionar a IR crónica e HTA.

Entre los factores pronósticos desfavorables se han propuesto los siguientes:

- 1) Inicio precoz de la MAT-PT
- 2) Uso de ciclosporina
- 3) Desarrollo de insuficiencia renal o alteración del SNC.

La mortalidad con 0 factores es del 12%, con 1 factor del 26% y con 2-3 factores del 85%.

Tratamiento

1) Considerar si existen posibles condiciones causales como infecciones o EICH.

2) Suspender la ciclosporina (FK-506 o sirolimus). Esta debe ser la 1ª medida y reemplazarla por medicación inmunosupresora alternativa. El Tacrolimus menos tóxico para el endotelio.

3) Iniciar recambio plasmático (RP). Es poco útil (respuestas: 0-49%). Ventajas: acelera la eliminación de la ciclosporina. Si se confirma el papel nocivo del C', el RP reemplazaría las proteínas del C' defectuosas o eliminaría los Ac inhibidores anti-FH o las citoquinas inflamatorias. Inconvenientes: infecciones, trombosis del catéter, sangrado, etc. Mi opinión es que debe realizarse durante unos días hasta tener un nivel de CyA indetectable, valorar respuesta y tener resultado ADAMTS13.

4) Para conseguir disminuir el nivel de Ciclosporina rápidamente puede administrarse Rifampicina durante unos 3 días.

5) Anti CD-25. AcMo humanizado anti-receptor IL-2. Basiliximab 20 mg días 1 y 4 x 2-3 semanas (sustituye al inhibidor de la calcineurina y si hay EICH contribuye a su tratamiento).

6) Defibrótico. Polideoxiribonucleótido derivado de mucosa intestinal porcina con acción antitrombótica, antiinflamatoria y trombolítica, sin efectos anticoagulantes sistémicos significativos. Inhibe la apoptosis de la célula endotelial mediada por el TNF- α , del PAI-1, la función del t-PA endógeno.

De 12 pacientes tratados se obtuvieron 5RC y 3 RP (Corti y col., 2002).

MESA REDONDA II

Actualización en hemopatías no neoplásicas

<MICROANGIOPATÍA POSTRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO>

7) Rituximab. En pacientes con depósito demostrado de C4d o auto-Ac anti FH ha sido eficaz (Au, 2007). De 15 casos de MAT-PT tratados con Rituximab 12 respondieron.

8) Eculizumab. Dado el potencial papel del C' en la MAT-PT, que parece ser un SUH atípico, puede tener efecto beneficioso. En el EBMT de Ginebra 2012 (Murphy T, et al. 2012) se presentó la primera comunicación de la que tengo conocimiento de la utilidad del eculizumab en MAT-PT. Se trataba de paciente de 51 años sometido a TPH alogénico que desarrolló EICH y MAT-PT con insuficiencia renal. Se suspendió la CyA y se inició RP, que se suspendió tras 6 días por ineficaz y porque el nivel de ADAMTS13 era normal (41%). La función renal se deterioró y precisó hemodiálisis.

Debido al beneficio previamente comunicado con eculizumab en un caso de trasplante renal con rechazo agudo humoral y MAT (Chandran S et al. 2011), se administró éste en una dosis de 900 mg/s x 4 s. A las 2 semanas dejó de precisar diálisis y mejoró de manera importante la cifra de esquistocitos.

9) Otros tratamientos. IgG iv in vitro inhibe la aglutinación de las plaquetas por el plasma de PTT (Moore, et al. 2007).

10) Vincristina serie corta de pacientes con MAT-PT (Mateos, et al. 2006).

11) Estudios en marcha con fármacos que modulan la respuesta inflamatoria endotelial como las estatinas (Chello 2005).

12) Se emplean otros fármacos: anti-TNF (etanercept), trombomodulina recombinante y ácido eicosapentaenoico.

BIBLIOGRAFIA:

Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Ruutu T, et al. Br J Haematol. 2002 Sep;118(4):1112-9.

Laskin BL, et al. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. Blood. 2011 Aug 11;118(6):1452-62.

Mii A, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated with chronic humoral graft versus host disease after hematopoietic stem cell transplantation. Pathol Int. 2011 Jan;61(1):34-41.

Corti P, et al. Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2002 Mar;29(6):542-3.

Au WY, et al. Successful treatment of thrombotic microangiopathy after haematopoietic stem cell transplantation with rituximab. Br J Haematol. 2007 Jun;137(5):475-8.

Murphy T, et al. The successful treatment for transplant-associated thrombotic microangiopathy with eculizumab. 37th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation, 2012; 47:Suppl 1, April 2012, P-632.

Chandran S et al. Eculizumab for the treatment of de novo thrombotic microangiopathy post simultaneous pancreas-kidney transplantation--a case report. Transplant Proc. 2011; 43(5): 2097-101.

Moore, et al. Intravenous immunoglobulin as an adjunct to plasma exchange for the treatment of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura. Vox Sang. 2007; 93(2): 173-5.

Mateos, J. et al. Vincristine is an effective therapeutic approach for transplantation-associated thrombotic microangiopathy. Bone Marrow Transplant. 2006; 37(3): 337-8.

Chello M, et al. Effects of atorvastatin on arterial endothelial function in coronary bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2005; 28(6): 805-10. ■

MESA REDONDA III

Actualización en aspectos clínicos relacionados con la anticoagulación

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO ¿CUÁNDO? ¿CÓMO?

Dra. Ana M^a Rodríguez Huerta

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

INTRODUCCIÓN:

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es un desorden autoinmune caracterizado por la presencia constante de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) en pacientes con tromboembolismo arterial o venoso y/o morbilidad obstétrica vascular.

El concepto de Síndrome Antifosfolípido ha ido evolucionando en función de datos observacionales y gran parte del diagnóstico se basa en el consenso y no en pruebas sólidas. En la Conferencia de Sydney(1) se establecieron por consenso los criterios de laboratorio para el diagnóstico definitivo de SAF, que son: positividad en al menos uno de estos ensayos de aFL: anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgG o IgM, anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I ($\alpha\beta$ 2GPI) IgG o IgM y anticoagulante Lúpico (AL).

La positividad debe ser confirmada, al menos una vez más, transcurridas 12 semanas (Tabla 1).

Durante casi tres décadas se ha hecho un esfuerzo continuo por estandarizar los ensayos de los distintos aFL, sin embargo, todavía hoy día existe una variabilidad interlaboratorio significativa (2).

Por otra parte, la positividad de los aFL no predice el riesgo de recurrencia, y desconocemos si estamos detectando la población de autoanticuerpos responsable de las manifestaciones clínicas. Con frecuencia personas sin clínica de SAF tienen resultado positivo en uno ó más de estos ensayos. Por la alta incidencia de trombosis y morbilidad obstétrica en la población general, se necesitan ensayos específicos que detecten los aFL responsables (3).

Por ahora no es posible la implementación de ensayos de otros autoanticuerpos aFL, considerados "no criterio" de SAF, porque la utilidad clínica y el valor diagnóstico de estos test siguen siendo inciertos(2).

Todavía hay problemas con el diagnóstico "preciso" de los pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

Tabla 1.- Criterios de consenso de SAF de Sídney

Síndrome Antifosfolípido (SAF): Consenso Internacional de Sídney	
Criterios clínicos	-Trombosis venosa, arterial o de los pequeños vasos, en cualquier localización. Excluida la tromboflebitis superficial. -Complicaciones obstétricas: muerte fetal intrauterina, 3 ó más abortos antes de la semana 10, insuficiencia vascular placentaria con parto prematuro antes de la semana 34.
Criterios del laboratorio	Anticuerpos antifosfolípidos confirmados en 12 semanas -Ac anticardiolipina (aCL) IgG y/o IgM a título moderado o alto (>40 GPL o MPL ó > 99 percentil) -Ac anti β 2 glicoproteína I ($\alpha\beta$ 2GPI) IgG y/o IgM (con título > 99 percentil) -Anticoagulante Lúpico (AL)
<i>El SAF está presente si encontramos, al menos, un criterio clínico y un criterio de laboratorio</i>	

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS (aFL):

Son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos frente a proteínas plasmáticas unidas a fosfolípidos aniónicos. Inicialmente se pensó que iban dirigidos contra los fosfolípidos de las membranas celulares (cardiolipina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol y ácido fosfátidico), pero la evidencia ha demostrado que son las proteínas plasmáticas, como la β 2-glicoproteína I (β 2GPI) y la protrombina, unidas a fosfolípidos, los antígenos dominantes reconocidos por los aFL en los pacientes con SAF (2).

MESA REDONDA III

Actualización en aspectos clínicos relacionados con la anticoagulación

<DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO ¿CUÁNDO? ¿CÓMO?>

Los aFL se detectan por: **a) Inmunoensayo:** aCL, a β 2GPI, antiprotrombina, antifosfatidilserina, antifosfatidilinositol, y otros Ac frente a complejos proteína-fosfolípido y **b) Pruebas de coagulación:** Anticoagulante Lúpico (AL).

Tanto los inmunoensayos, como las pruebas de coagulación, tienen interferencias y limitaciones que dificultan la detección de aFL. Los inmunoensayos, pueden verse interferidos por Ac heterofilos humanos, Ac anti-animales, factor reumatoide, o por altos niveles de Igs, y los test de AL se afectan por la presencia de fármacos anticoagulantes o plaquetas residuales en el plasma (2,4). Algún estudio ha puesto en evidencia la gran variabilidad en los resultados de aFL entre laboratorios y la presencia de un número considerable de resultados falsos positivos y falsos negativos (2). Por todo ello, se recomienda una selección adecuada de los pacientes.

SELECCIÓN DE PACIENTES PARA EL ESTUDIO DE aFL:

La determinación de aFL debe limitarse a los pacientes que tienen una significativa probabilidad de tener SAF. El Subcomité de aFL de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) ha emitido recomendaciones sobre la selección de pacientes para las pruebas de AL, que pueden ser razonablemente aplicadas a los inmunoensayos(5) (Tabla 2).

Tabla 2.- Selección de pacientes para estudio de aFL

Baja probabilidad	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes mayores con trombosis venosa y/o arterial
Moderada probabilidad	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes asintomáticos con APTT prolongado• Mujeres con abortos precoces de repetición• Pacientes jóvenes con ETV secundaria
Alta probabilidad	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes jóvenes con ETV espontanea• Trombosis arterial en pacientes jóvenes (<50 años)• Pacientes con trombosis en lugares inusuales.• Mujeres con pérdidas fetales tardías.• Trombosis o complicaciones obstétricas en pacientes con enfermedades autoinmunes (LES, PTI, AHAI ...)

CUÁNDO REALIZAR EL ESTUDIO DE aFL:

Los test del AL, basados en pruebas de coagulación, son sensibles a la presencia de fármacos anticoagulantes. Lo recomendable es sustituir los antivitaminas K por HBPM, y realizar los test de AL a lasemana de la interrupción(5).

El estudio del AL no está recomendado durante el episodio trombótico agudo; además de la interferencia del tratamiento, la actividad del AL puede estar enmascarada por el aumento de los factores reactantes de fase aguda, como el factor VIII(5).

En el embarazo, el aumento de los factores podría enmascarar la presencia de AL débiles. Habría que establecer los rangos de normalidad en esta situación.

ENSAYOS DE LOS aFL “CRITERIO” DE SAF:

aCL y a β 2GPI.- En el inmunoensayo los aCL se unen a la cardiolipina saturada con β 2GPI y los a β 2GPI se detectan con β 2GPIhumana en ausencia de fosfolípidos (6). Los aCL pueden ser inducidos por fármacos, infecciones o elevarse como reactantes de fase aguda inespecíficos. Estos aCL son transitorios y no relacionados con trombosis (7). Los aCL tienen una elevada sensibilidad diagnóstica de SAF pero baja especificidad. Por el contrario, los a β 2GPI son más específicos pero menos sensibles.

En el 13º Congreso Internacional sobre aFL (2010 Galveston, TX) se aprobó la guía de consenso para el estudio de los aCL y a β 2GPI(6) (Tabla 3). Para estos ensayos debe establecerse el valor de corte normal utilizando el 99 percentil de la población sana. Niveles débilmente positivos o indeterminados de aCL y a β 2GPI (entre el 95 y 99 percentil) no deben considerarse significativos(6).

Tabla 3.- Resumen de recomendaciones para los ensayos de aCL y aβ2GPI

Características del ensayo	Recomendaciones
Muestra	Suero: evitar inactivación por el calor. No hemolizadas ni lipemicas Plasma pobre plaquetas. Considerar el factor de dilución del anticoagulante
Isotipo de Ac	Recomendado IgG e IgM para aCL y aβ2GPI Recomendado Isotipo IgA aCL/ aβ2GPI cuando los anteriores son negativos y hay sospecha clínica de SAF
Antígeno	aCL: Cardiopina (bovina o humana) saturada con β2GPI aβ2GPI: solo β2GPI humana con alta carga negativa. No fosfolípidos
Cuantificación resultados	aCL: Unidades GPL/MPL y determinar los rangos: Positivo débil (entre 95 y 99 percentil) /Positivo Moderado (>40 GPL/MPL ó > 99 percentil) y Positivo Alto. aβ2GPI: no disponibles unidades de medida universal. El desarrollo de unidades internacionales facilitaría la uniformidad y comparación de resultados.
Calibración	Utilizar calibrador comparado y validado frente al estándar primario Incluir una curva de calibración multipunto en cada serie
Controles positivos/negativos	Recomendación importante: utilizar controles con un valor aproximado en el punto de corte de positivo débil a positivo moderado. Utilizar un control negativo con valores por debajo del límite del ensayo. Incorporar un control positivo externo
Cálculo del punto de corte	Los fabricantes reportan los puntos de corte: percentiles 95 y 99. Los laboratorios que utilizan kits comerciales deben validar/ verificar los puntos de corte proporcionados por el fabricante"
Interferencia F. Reumatoide	Puede afectar las pruebas y debe de ser indicado en los comentarios
Informe de resultados	Debe incluir negativo, "indeterminado", positivo moderado y positivo alto. Incluir comentarios que ayuden a la interpretación de los resultados

Los ensayos aβ2GPI están peor estandarizados. El desarrollo de una unidad estándar internacional facilitaría la uniformidad y comparabilidad entre los laboratorios y limitaría la interpretación errónea de los resultados (2,6).

En un estudio multicéntrico se demostró que los Ac IgG frente al dominio 1 de la β2GPI estaban asociados más a trombosis y complicaciones obstétricas, que los aβ2GPI convencionales (3), aunque se necesitan más estudios prospectivos para confirmar este hallazgo.

Anticoagulante Lupico: Es un grupo heterogéneo de aFL que prolongan "in vitro" las reacciones de coagulación dependientes de fosfolípidos. Actúan como inhibidores inespecíficos que son neutralizados por fosfolípidos en exceso. Estos autoanticuerpos heterogéneos (típicamente IgG y/o IgM) se dirigen directa y específicamente contra una variedad de proteínas de unión a fosfolípidos, entre las cuales se encuentra la **β2GPI y la protrombina** (2). Estos autoanticuerpos adquiridos pueden causar SAF o cursar de forma totalmente asintomática. Además, el AL puede ser transitorio en relación con ciertos medicamentos e infecciones (5,8).

Los métodos para identificar AL están sujetos a un gran número de variables (reactivos, concentración y composición de fosfolípidos, instrumentos, tiempos de coagulación utilizados), lo que condiciona la exactitud de los resultados. **No hay un test "gold estándar"** (2). En 2009 el subcomité de AL/aFL (SSC) de la ISTH propuso recomendaciones para estandarizar el diagnóstico del AL (5). (Tabla 4)

MESA REDONDA III

Actualización en aspectos clínicos relacionados con la anticoagulación

<DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO ¿CUÁNDO? ¿CÓMO?>

Tabla 4.- Recomendaciones para el diagnóstico del AL.

<p>Recogida de la muestra en ausencia de tratamiento anticoagulante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sangre venosa en 0,109 M citrato sódico 9:1 • Doble centrifugación. No filtración • Congelar el plasma a -70°C si se pospone. Descongelar inmersión a 37°C en 5 min
<p>Dos pruebas para la detección del AL basadas en diferentes ensayos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TVVRd: debe considerarse el test principal. • Un TTPa sensible (sílice como activador y baja concentración de fosfolípidos). • Establecer el rango de normalidad de ambas pruebas en cada laboratorio <p><i>Expresión de los resultados:</i> se expresan en Ratio: valor paciente /valor PPN*</p> <p><i>Interpretación de resultados:</i> Test de escrutinio potencialmente sugestivo de AL: Ratio superior al rango de referencia local del laboratorio.</p>
<p>Pruebas confirmatorias de la presencia del AL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizar los mismos test de escrutinio usando alta concentración de fosfolípidos (FL). • Utilizar fosfolípidos hexagonales para aumentar la concentración de FL • Las plaquetas no son recomendadas como fuente de fosfolípidos. • Establecer el rango de normalidad de ambas pruebas en cada laboratorio <p><i>Expresión de los resultados:</i> se expresan en Ratio: valor paciente / valor PPN*</p>
<p>Expresión de los resultados de AL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ratio Normalizado dRVVT: Ratio escrutinio dRVVT/Ratio confirmatorio dRVVT • Ratio Normalizado aPTT sensible: Ratio escrutinio aPTTs/Ratio confirmatorio aPTTs • Establecer el rango de normalidad de ambas pruebas en cada laboratorio
<p>Interpretación de los resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ac Lúpico POSITIVO: Ratio Normalizadosuperior al rango de referencia local del laboratorio. • Ac Lúpico NEGATIVO: Ratio Normalizado dentro del rango de referencia local del laboratorio.
<p>Informe de los resultadoso conclusión del estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de Ac Lupico: una o dos pruebas positivas. Confirmar en doce semanas • Ausencia de Ac Lupico: Las dos pruebas negativas

*PPN: pool de plasma normal

En resumen, el estudio del anticoagulante lúpico exige: 1) Realizar dos pruebas de escrutinio que exploren diferente vía de la coagulación y que utilicen baja concentración de fosfolípidos; se recomiendan, el tiempo del veneno de víbora de Russell diluido (TVVRd) y un TTPa sensible a AL. 2) La presencia de AL debe confirmarse con la misma prueba de escrutinio utilizando alta concentración de fosfolípidos. 3) Para cada una de las pruebas hay que establecer el rango de normalidad en cada laboratorio situando el valor de corte por encima del percentil 99 de la distribución.

El SSC propone realizar pruebas integradas, que incluyan la detección y confirmación en un solo procedimiento, y expresar los resultados en Ratio Normalizado.

Los estudios de mezclas han sido parte del diagnóstico de laboratorio del AL, pero en general, están pobremente estandarizados, y pueden no detectar los AL débiles.

El AL puede interferir con las pruebas de factores e inducir resultados falsamente disminuidos. Sin embargo, algunos pacientes podrían presentar verdaderas deficiencias, o un inhibidor frente a un factor específico, y la presencia del AL dificultaría el diagnóstico en el laboratorio. Este problema se puede resolver realizando los estudios de factores e inhibidores específicos con un reactivo de TTPa que sea insensible al AL(8)

VIII CONGRESO ANUAL

Asociación Madrileña
de Hematología y Hemoterapia

AMHH

18/19
ABRIL
2013
MADRID

Perfil de los Ac Antifosfolípidos (aFL): En la Conferencia de consenso de Sídney, los expertos establecen perfiles de positividad de los aFL en función del riesgo de desarrollar eventos relacionados con el SAF: 1: Triple positividad (AL, aCL y a β 2GPI positivos). 2: Doble positividad (aCL y a β 2GPI, en ausencia de AL). 3: Un solo aFL positivo. Varios estudios han demostrado que los pacientes con triple positividad tienen alto riesgo de un primer evento trombótico y de recidiva(7).

aFL "NO CRITERIO" DE SAF: Algunos pacientes con manifestaciones clínicas de SAF no presentan AL ni anticuerpos aCL o a β 2GPI de clase IgG o IgM. Para esta situación, se ha propuesto el término SAF seronegativo. En algunos casos, el diagnóstico podría aclararse estudiando los aFL no incluidos en los criterios de consenso o aFL "no criterio". De estos, se recomienda estudiar en primer lugar, los anticuerpos aCL y/o a β 2GPI de clase IgA(6). Otros aFL "no criterio" son los Anticuerpos antifosfatidilserina(aFS) y los todavía en fases preliminares de investigación, Ac contra el complejo protrombina-fosfatidilserina, Ac anti-dominio 1 de la β 2GPI y Ac anti-vimentina/cardiopolina(2).

CONCLUSION:

El diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido es difícil debido a la limitada especificidad de los ensayos disponibles para la detección de Anticuerpos Antifosfolípidos(aFL) clínicamente relevantes. Las guías de consenso dan las recomendaciones para el estudio de los aFL. El cumplimiento de sus directrices ayudará a la estandarización de las técnicas y a la mejora en la variabilidad interlaboratorio de los resultados.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006;4(2):295-306.
- 2- Willis R, Harris EN, Pierangeli SS. Current international initiatives in antiphospholipid antibody testing. *Semin. Thromb. Hemost.* 2012;38(4):360-74.
- 3- De Laat B, Pengo V, Pabinger I, Musial J, Voskuyl AE, Bultink IEM, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. *J. Thromb. Haemost.* 2009;7(11):1767-73.
- 4- Lakos G. Interference in antiphospholipid antibody assays. *Semin. Thromb. Hemost.* 2012;38(4):353-9.
- 5- Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J. Thromb. Haemost.* 2009;7(10):1737-40.
- 6- Lakos G, Favalaro EJ, Harris EN, Meroni PL, Tincani A, Wong RC, et al. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):1-10.
- 7- Galli M. Interpretation and recommended testing for antiphospholipid antibodies. *Semin. Thromb. Hemost.* 2012;38(4):348-52.
- 8- Rand JH, Wolgast LR. Dos and don'ts in diagnosing antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:455-9. ■

MESA REDONDA III

Actualización en aspectos clínicos relacionados con la anticoagulación

ANTICOAGULACIÓN PERIOPERATORIA SEGÚN LA GUÍA ACCP 2012. “LECTURA CRÍTICA”

Susana Asenjo Correa
Hospital Clínico San Carlos

INTRODUCCION:

El manejo perioperatorio de los pacientes anticoagulados es un problema clínico frecuente. Cada año un 10% de los pacientes en tratamiento anticoagulante oral a largo plazo precisan de su interrupción para una cirugía o procedimiento invasivo. Es un problema complejo, pues mantener la anticoagulación incrementa el riesgo de sangrado y su interrupción puede aumentar el riesgo de tromboembolismo (TE) en estos pacientes.

Pese a la magnitud del problema, son escasos los ensayos clínicos bien diseñados en este campo. La mayoría son estudios observacionales con grupos heterogéneos de pacientes. Por lo tanto, no existe evidencia de buena calidad en que basar nuestra práctica, lo que se refleja en las guías en unas recomendaciones de bajo grado y en la clínica, en una gran variabilidad en el manejo.

En Febrero de 2012 se publicó la novena edición de las guías ACCP.¹ Esta edición apuesta por un mayor rigor metodológico y, como consecuencia de una revisión más crítica de la evidencia, se ha reducido de forma general el grado de las recomendaciones que en su mayoría son de grado 2C.

El manejo perioperatorio de los pacientes anticoagulados se basa en una valoración del riesgo de presentar un evento TE frente al riesgo hemorrágico perioperatorio. A partir de esta valoración, se debe determinar si es preciso suspender el tratamiento anticoagulante para un determinado procedimiento y, en caso de suspensión, si es preciso utilizar terapia puente (TP).

La TP se define como la administración de un anticoagulante de acción corta, fundamentalmente heparina de bajo peso molecular (HBPM) vía subcutánea o heparina no fraccionada (HNF) vía intravenosa, durante el tiempo en que los antivitaminicos K (AVK) se suspenden para una cirugía o procedimiento y mientras el INR no alcanza el rango terapéutico después de la cirugía.

VALORACION DEL RIESGO TROMBÓTICO Y HEMORRÁGICO

En la valoración del riesgo TE hay que considerar el riesgo propio del paciente y el de la cirugía.

No existen esquemas validados de estratificación del riesgo TE del paciente. La guía nos propone un esquema (Tabla 1) basado en la indicación de la terapia anticoagulante y la presencia de comorbilidades. Es empírico, basado principalmente en evidencia indirecta y no ha sido validado prospectivamente, pero es útil clínicamente.

Por otro lado, la cirugía mayor, incluida la laparoscópica, tiene un efecto protrombótico conocido. Teóricamente incrementa el riesgo de TEV postoperatorio en unas 100 veces y datos recientes indican que también puede incrementar el riesgo de TE arterial (TEA), que sería 10 veces mayor al calculado a partir de modelos matemáticos.² Ciertos tipos de cirugía se asocian, además, a un mayor riesgo trombótico (by-pass aortocoronario, reemplazamiento valvular cardíaco, endarterectomía carotídea).

La hemorragia, aunque tratable, tiene un impacto clínico considerable y hace que se retrase el reinicio de la anticoagulación aumentando el riesgo TE.

En la valoración del riesgo hemorrágico, hay que considerar el propio de la cirugía y el del paciente. En la guía ACCP, identifican un grupo de cirugías y procedimientos (Tabla 2) que se asocian a un alto riesgo hemorrágico en el contexto de anticoagulación perioperatoria. Incluyen cirugías de alto riesgo hemorrágico en general y también procedimientos de aparente bajo riesgo, pero que con TP sí lo tienen.

En la guía no se hace referencia al riesgo hemorrágico propio del paciente. Recientemente se ha publicado que el score HAS-BLED es útil para predecir el sangrado perioperatorio. Otro estudio propone un nuevo score de riesgo hemorrágico durante la TP (BleedMAP) utilizando 4 variables (historia de sangrado previo, prótesis metálica mitral, cáncer en actividad y reinicio de la heparina en las primeras 24 horas).³ Ninguno de ellos ha sido validado prospectivamente.

En la valoración de la estrategia antitrombótica, hay que tener en cuenta que las consecuencias clínicas de un TEA son más severas que las de un TEV o una hemorragia grave.⁴

Tabla 1 Esquema de estratificación del riesgo de TE sugerido por la guía ACCP

Riesgo tromboembólico	Indicación clínica de tratamiento con AVKs		
	FA	Prótesis metálica	Tromboembolismo venoso (TEV)
Alto (>10% riesgo anual TEA o >10% riesgo mensual de TEV)	Con enfermedad valvular reumática CHADS ₂ de 5 ó 6 Con ictus o TIA reciente (<3 meses)	Cualquier prótesis mitral Prótesis valvulares aórticas de jaula/bola o disco oscilante Con ictus o TIA reciente (<6 meses)	TEV reciente (en 3 meses) Trombofilia severa (deficiencias de PC,PS o AT, ac. antifosfolípido, deficiencias múltiples)
Moderado (5-10% riesgo anual TEA o 5-10% riesgo mensual de TEV)	CHADS ₂ de 3 o 4	Prótesis valvular aórtica bivalva y uno o más de los siguientes factores de riesgo: FA, ictus o TIA previo, HTA, diabetes, ICC, edad >75	TEV en los últimos 3-12 meses Trombofilia no severa (heterocigotos para Factor V Leiden o Factor II G20210A) TEV recurrente Cáncer activo (tratado en los últimos 6 meses o en tratamiento paliativo)
Bajo (<5% riesgo anual TEA o <5% riesgo mensual de TEV)	CHADS ₂ de 0 a 2 (sin ictus ni TIA previo)	Prótesis valvular aórtica bivalva sin FA ni otros factores de riesgo de ictus	TEV hace más de 12 meses y sin otros factores de riesgo

CHADS₂ : ICC, HTA, edad >75 años, diabetes, ictus o TIA

Tabla 2 Cirugías y procedimientos de alto riesgo hemorrágico en el paciente con TP

Cirugía y procedimientos urológicos: resección transuretral de próstata, resección de vejiga, ablación tumoral, nefrectomía, biopsia renal.
 Implantación de marcapasos o desfibriladores
 Resección de pólipos de colon
 Cirugía y procedimientos en órganos muy vascularizados: riñón, hígado y bazo
 Resección intestinal
 Cirugía mayor con lesión tisular extensa: cirugía oncológica, artroplastias, cirugía plástica reconstructiva
 Cirugía cardíaca, intracraneal, espinal

MESA REDONDA III

Actualización en aspectos clínicos relacionados con la anticoagulación

<ANTICOAGULACIÓN PERIOPERATORIA SEGÚN LA GUÍA ACCP 2012. "LECTURA CRÍTICA">

PROCEDIMIENTOS QUE NO PRECISAN DE LA SUSPENSIÓN DE LOS AVK:

Hay una serie de procedimientos que se pueden realizar sin suspender los AVK. En la guía ACCP sólo se hace referencia a procedimientos dentales menores, dermatológicos u oftalmológicos que se asocian a sangrado menor y autolimitado, controlable con medidas hemostáticas locales.

Para los procedimientos dentales menores (exodoncias únicas o múltiples, endodoncias y reconstrucciones menores), se sugieren 2 estrategias: una es el mantenimiento del AVK junto con un antifibrinolítico y la otra la interrupción parcial del AVK, 2 o 3 días antes (Grado 2C).

En los procedimientos dermatológicos menores (excisión de basaliomas o tumores escamosos, queratosis actínicas y nevus) y en la cirugía de cataratas, se sugiere continuar con el AVK (Grado 2C).

INDICACIONES DE LA TERAPIA PUENTE:

La TP se basa en la asunción lógica de que administrar tratamiento anticoagulante durante el periodo de suspensión de los AVK reducirá el riesgo de embolismo. Este beneficio no está totalmente demostrado, ya que no hay estudios randomizados que comparen estrategias con y sin TP y su uso se basa fundamentalmente en estudios observacionales.⁵ En estos, los **pacientes de alto riesgo TE** reciben, en general, dosis terapéuticas de HBPM. Las tasas publicadas de TE y hemorragia perioperatorios con esta estrategia son de 1-2% y 3% respectivamente. Hay menos estudios y más antiguos sobre TP con HNF, con tasas de TE más variables (0-5%). Estudios recientes han evaluado dosis intermedias de HBPM con buenos resultados. No hay ningún estudio en pacientes de alto riesgo en que no se use algún tipo de TP. Por lo tanto, en los pacientes de alto riesgo **la guía ACCP 2012 sugiere utilizar TP** (grado 2C).

En los **pacientes de riesgo intermedio**, se han estudiado dosis terapéuticas de HBPM, intermedias y en algunos estudios, especialmente los más recientes, la no utilización de TP. Hay que señalar que muchos de estos pacientes que no recibieron TP correspondían a los de menor riesgo TE. Las tasas de TE publicadas con todas estas estrategias son de en torno al 1%.⁶ En base a estos datos, la guía no hace una recomendación específica sobre TP en estos pacientes, lo que representa un cambio con respecto a la edición anterior, en la que se recomendaba la TP con un grado 2C. Actualmente se aconseja una **valoración individualizada** de cada caso y considerar la TP si la cirugía es de bajo riesgo hemorrágico y el no utilizarla en procedimientos de alto riesgo.

En los **pacientes de bajo riesgo**, se han evaluado desde dosis terapéuticas a bajas. Hay también estudios en pacientes con FA y ETV sin TP. Un estudio prospectivo evaluó no hacer TP en prótesis aórticas de bajo riesgo. Las tasas de embolismo en los pacientes que no recibieron TP fueron menores al 1% y, por lo tanto, se sugiere la **no utilización de TP** en estos pacientes (grado 2C).

MANEJO PERIOPERATORIO DE ANTICOAGULADOS:

La guía sugiere que seguir un protocolo estandarizado puede ayudar a un manejo más eficiente de los pacientes. La mayoría de los estudios sobre manejo perioperatorio de anticoagulantes se han hecho con warfarina y hay pocos datos relevantes con acenocumarol.

Se recomienda **suspender la warfarina unos 5 días** antes de la cirugía (Grado 1C). Basta con suspender el acenocumarol unos 3 días antes.

La medición del INR la víspera de la cirugía no tiene rango de recomendación en la guía, pero permite corregir a tiempo un INR >1.5 con la administración de dosis bajas de vitamina K (1-2 mg v.o.).

Se recomienda el **reinicio de los AVK a las 12-24 horas** de la cirugía siempre y cuando hay una hemostasia adecuada (Grado 2C).

Al hablar de TP, no hay establecida una pauta única. No existen ensayos randomizados que comparen la eficacia de diferentes intensidades de TP en la prevención del TEA. Aunque las dosis bajas de HBPM o HNF son eficaces en la prevención del TEV postquirúrgico, con la evidencia disponible actualmente no sabemos si lo son en la prevención del TEA. La guía ACCP está a favor del uso de **dosis terapéuticas de HBPM en la TP** por ser el régimen más ampliamente estudiado y más utilizado en la práctica clínica.

VIII CONGRESO ANUAL

Asociación Madrileña
de Hematología y Hemoterapia

AMHH

18/19
ABRIL
2013
MADRID

Dada su vida media de eliminación, se sugiere **administrar la última dosis terapéutica de HBPM 24 horas antes** de la cirugía (Grado 2C) y si se usa HNF, parar la perfusión 4-6 horas antes (Grado 2C). La HNF resulta especialmente útil en los pacientes con IR severa, en los que se debe evitar la HBPM.

Datos observacionales indican que el reinicio de la heparina terapéutica a las 12 a 24 horas tras la cirugía, multiplica por 4 el riesgo de hemorragia grave postoperatoria y que si se retrasa su reinicio o se sustituye por dosis bajas, la incidencia es del 2 al 4%. Por ello, la guía sugiere que **no se debe reiniciar la anticoagulación a un tiempo fijo** tras la cirugía, sin valorar el riesgo hemorrágico previsible o que la hemostasia esté asegurada. **En cirugías que no son de alto riesgo hemorrágico, se sugiere reiniciar las dosis terapéuticas de HBPM aproximadamente a las 24 horas. Pero en una cirugía de alto riesgo hemorrágico, se sugiere no reiniciarla hasta pasadas 48-72 horas y siempre y cuando haya una hemostasia adecuada** (Grado 2C). La HNF deberá reiniciarse teniendo en cuenta las mismas consideraciones que con la HBPM, sin bolo y a la misma velocidad de infusión.

EL FUTURO:

Actualmente hay dos amplios estudios prospectivos randomizados controlados con placebo en marcha en los que se utiliza HBPM como TP. En el estudio PERIOP-2, pacientes con prótesis metálicas o FA y un factor de riesgo de TE reciben TP con dosis terapéuticas de HBPM en el preoperatorio y se aleatorizan a recibir TP o placebo en el postoperatorio. En el estudio BRIDGE, pacientes con FA valvular o no y al menos un factor de riesgo, se aleatorizan a recibir TP pre- y postoperatoria con dosis terapéuticas de HBPM o placebo.⁴

CONCLUSIONES:

El manejo perioperatorio de los pacientes anticoagulados se basa fundamentalmente en estudios observacionales. No hay ensayos randomizados, ni brazos placebo y pocos grupos control y por ello todas las recomendaciones de la guía ACCP tienen un bajo nivel de evidencia.

Se ha mejorado en la terapia puente, sobretudo en la reducción de los efectos adversos, pero continúa sin respuesta la cuestión fundamental, si es necesaria. De ahí la importancia de los estudios randomizados en marcha que nos proporcionarán información sobre si la TP reduce el riesgo de TEA perioperatorio y si es segura y quizás sobre los subgrupos de pacientes y procedimientos en los que puede ser beneficiosa.

BIBLIOGRAFIA:

1- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of thrombosis (9th Edition). Chest 2012; 141 (2 Suppl): e326S-350S.

2- Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. Blood. 2012 Oct 11;120(15):2954-62.

3- Ortel TL. Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:529-35

4- Spyropoulos AC. Pro: "Bridging anticoagulation is needed during warfarin interruption in patients who require elective surgery". Thromb Haemost. 2012 Aug;108(2):213-6.

5- Douketis JD. Contra: "Bridging anticoagulation is needed during warfarin interruption when patients require elective surgery". Thromb Haemost. 2012 Aug;108(2):210-2.

6- Darvish-Kazem S, Douketis JD. Perioperative management of patients having noncardiac surgery who are receiving anticoagulant or antiplatelet therapy: an evidence-based but practical approach. Semin Thromb Hemost. 2012 Oct;38(7):652-60. ■



presentaciones

MESA REDONDA III

Actualización en aspectos clínicos relacionados con la anticoagulación

MANEJO CLÍNICO DEL PACIENTE ONCOLÓGICO CON TROMBOSIS

Dra. Gabriela Salvatierra Calderón

Hospital U. Rey Juan Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una complicación frecuente en el paciente oncológico y representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en esta población, repercutiendo negativamente en la calidad de vida y el pronóstico de este grupo de pacientes (1).

La relación entre la trombosis y el cáncer está claramente establecida. La ETV puede ser un signo de neoplasia oculta. En series de pacientes hospitalizados por trombosis venosa profunda (TVP) bilateral, 25% presentaban un antecedente de neoplasia, mientras que el 26% fue diagnosticado de cáncer durante el ingreso. Se estima que un 10-20% de pacientes no oncológicos que debutan con un episodio de ETV idiopático son diagnosticados de cáncer en los 3 años posteriores al evento (2).

La ETV es la segunda causa de muerte en el paciente oncológico. Se estima que este grupo de pacientes presenta un riesgo 5-6 veces mayor de padecer ETV que la población general. La verdadera incidencia de trombosis en el paciente oncológico está probablemente subestimada, ya que en datos obtenidos de series de autopsias se evidencia trombosis en un 50% de los casos, muy por encima del 4-20% estimado en estudios anteriores. Pese a la alta incidencia e impacto de la ETV en el paciente oncológico, muchos de ellos no reciben el tratamiento profiláctico adecuado (1).

El paciente oncológico presenta mayor riesgo de recurrencia de ETV que los individuos con otras patologías y asocia, además, un mayor índice de complicaciones hemorrágicas (3).

Profilaxis de ETV en el paciente oncológico:

La trombosis asociada al cáncer puede retrasar o interferir con el tratamiento quimioterápico (QT), motivar ingresos no programados y hospitalización prolongada. El empleo de una profilaxis antitrombótica adecuada minimiza la morbilidad y mortalidad en el paciente oncológico (3).

a) Paciente hospitalizado: El paciente oncológico hospitalizado por problemas médicos o complicaciones derivadas del tratamiento de su enfermedad de base presenta un elevado riesgo de ETV. Diversos estudios randomizados han evaluado el beneficio de la profilaxis antitrombótica en el paciente médico hospitalizado aunque ninguno de ellos se ha realizado de forma específica en el paciente oncológico. En el estudio MEDENOX (12,4% pacientes oncológicos) los pacientes fueron aleatorizados a recibir bien profilaxis con Enoxaparina (20 ó 40mg) o bien placebo. El análisis del subgrupo de pacientes oncológicos demostró que los que recibieron 40mg de Enoxaparina tuvieron una reducción significativa ($p < 0.001$) de ETV frente a placebo (5,5% frente a 14,9%) (1).

En base a estos resultados y teniendo en cuenta el mayor riesgo de ETV, diversas sociedades científicas recomiendan **la profilaxis antitrombótica en todos los pacientes oncológicos hospitalizados** en ausencia de contraindicaciones para la misma. Se recomienda el uso de HBPM en pauta de alto riesgo por su seguridad, biodisponibilidad y forma de administración. En pacientes con contraindicaciones para la profilaxis farmacológica está indicado el empleo de medidas mecánicas (4).

b) Paciente ambulatorio en tratamiento quimioterápico: En este grupo de pacientes no se recomienda la profilaxis antitrombótica de forma sistemática. En los pacientes que reciben tratamiento con Lenalidomida o Talidomida asociado a dosis altas de Dexametasona o QT se recomienda, según consenso de expertos, HBPM a dosis profilácticas de alto riesgo o dicumarínicos (INR 2-3) (5).

La Guía NCCN y otras sugieren considerar la profilaxis en el paciente ambulatorio cuando asocie otros factores de riesgo como son el antecedente de ETV previa, inmovilización, tratamiento hormonal o inhibidores de la angiogénesis (6,9).

Recientemente se ha validado una escala de estratificación del riesgo de ETV asociado a QT (Tablas 1 y 2). Varios estudios de calidad ponen de manifiesto que, aplicando esta escala, los pacientes de alto riesgo tienen una tasa acumulada de ETV del 17.7% en 6 meses (4). Actualmente hay en marcha un ensayo de profilaxis con Dalteparina en pacientes considerados de alto riesgo según esta escala, que ayudará a identificar grupos de pacientes ambulatorios que podrían beneficiarse de la profilaxis antitrombótica (2,4).

Tabla1: Escala de Estratificación de riesgo de ETV asociado a tratamiento QT

Características del paciente	Puntos
Tumor primario	
- Muy alto riesgo (Estómago, páncreas)	2
- Alto riesgo (Pulmon, Linfoma, ginecol/genitourinario, excl.prostático)	1
- Bajo riesgo (Mama, colorrectal, cabeza y cuello)	1
Recuento de plaquetas previo al inicio de tto QT >350.000/ μ L	1
Niveles de Hb <10g/dL o uso de factores estimulantes de colonias eritroides	1
Cifra leucocitaria >11.000/ μ L previo inicio del tto Qt.	1
Indice de masa corporal >35kg/m ²	1

Tabla2: Grupos de riesgo e incidencia de ETV según modelo de riesgo anterior

Grupo de riesgo	Puntuación total	Incidencia de ETV
Bajo riesgo	0	0,3%
Riesgo intermedio	1-2	2%
Alto riesgo	\geq 3	6,7%

c) Cirugía oncológica: Todos los pacientes sometidos a cirugía mayor oncológica deben recibir profilaxis antitrombótica, la cual debe ser iniciada en el preoperatorio o tan pronto como sea posible en el postoperatorio. Esta debe prolongarse durante, al menos, 7-10 días. La profilaxis extendida durante 4 semanas debe ser considerada en pacientes sometidos a cirugía oncológica abdominal o pélvica (8).

d) Paciente oncológico portador de un catéter venoso central: No existe evidencia de que la profilaxis sea eficaz para reducir los eventos trombóticos asociados a catéteres, por lo que no se recomienda la profilaxis sistemática en este contexto (9).

Manejo y tratamiento de ETV en el paciente oncológico

El tratamiento estándar de la ETV en el paciente oncológico es la HBPM o la HNF durante los primeros 5-7 días. Posteriormente, la HBPM es el fármaco de elección ya que está demostrado que disminuye el riesgo de recurrencia. En los pacientes oncológicos, el empleo de antagonistas de la vitamina K (AVK) puede ser problemático debido a las interacciones farmacológicas, la malnutrición, la toxicidad gastrointestinal de la QT o la disfunción hepática. Una revisión sistemática de la Cochrane analiza HBPM frente a AVK a largo plazo en pacientes con ETV y cáncer. En los 6 estudios aleatorizados valorados no se encontraron diferencias significativas en relación a la supervivencia, sangrados ni neutropenia, identificándose únicamente una disminución relevante (53%) del riesgo de ETV recurrente a favor de HBPM (10).

En relación a la tromboprofilaxis secundaria tras un primer episodio de ETV, la HBPM administrada durante al menos 6 meses es el tratamiento de elección. Se valorará continuar el tratamiento más de 6 meses, en pacientes con muy alto riesgo de recurrencia (pacientes con enfermedad tumoral activa, metastásica o que continúen tratamiento quimioterápico) (1).

MESA REDONDA III

Actualización en aspectos clínicos relacionados con la anticoagulación

<MANEJO CLÍNICO DEL PACIENTE ONCOLÓGICO CON TROMBOSIS>

No está claro si deben mantenerse dosis terapéuticas de HBPM durante todo el período de anticoagulación. En el estudio CLOT se trató a los pacientes con dosis terapéuticas de Dalteparina durante el primer mes, seguido de una dosis del 75-80% de la inicial durante los 5 meses siguientes. Sin embargo, otros estudios se han llevado a cabo con dosis terapéuticas durante 3 meses. No existen estudios comparativos de dosis de HBPM en el tratamiento de la ETV en el paciente oncológico. La decisión de administrar dosis reducidas tras el episodio inicial debe realizarse de forma individualizada. En las guías disponibles actualmente, no queda claro el momento en que debe reducirse la HBPM o si se debe reducir.

Tampoco hay datos concluyentes sobre el manejo de la HBPM en presencia de trombopenia post QT en estos pacientes. En el ensayo CLOT se suspendía la HBPM si la cifra de plaquetas disminuía por debajo de 50.000/ μ L, y se reducía la dosis con recuentos de 50.000-100.000/ μ L. Aunque es imposible conocer el riesgo de sangrado en el seno de trombopenia post quimioterapia, parece apropiado reducir la dosis de HBPM con recuentos de plaquetas inferiores a 50.000/ μ L, aunque no queda claro el porcentaje de la dosis de HBPM que debe reducirse (3).

El uso del filtro de vena cava inferior puede considerarse cuando exista una contraindicación para la anticoagulación o ante un TEP recurrente a pesar de una correcta anticoagulación (5).

El tratamiento de la ETV recurrente en el seno de tratamiento anticoagulante continua siendo un tema controvertido, ya que ninguna de las recomendaciones terapéuticas se basan en evidencia científica de adecuada calidad. Se han descrito tasas de recurrencia de ETV en el seno de tratamiento anticoagulante con HBPM en torno a un 10%. En el caso de recurrencia de ETV debe descartarse progresión de la enfermedad neoplásica de base. Entre las estrategias propuestas se incluyen: el cambio a HBPM si el paciente estaba con AVK, el aumento a dosis terapéuticas de HBPM si el paciente recibía dosis reducida, un aumento del 20-25% de la dosis terapéutica previa con monitorización anti Xa, teniendo como objetivo unos niveles de 1,6-2,0 U/mL en pacientes con administración diaria y 0,8-1,0 U/mL en aquellos que reciben HBPM cada 12 horas. Algunos estudios incluso sugieren el cambio de HBPM a dicumarínicos, o el aumento del rango terapéutico del INR (3-3.5) en caso de anticoagulación previa con AVK (3).

Los nuevos anticoagulantes orales representan una opción terapéutica interesante en el paciente oncológico, pero hasta la fecha, no se dispone de información concluyente que apruebe su uso extendido en este grupo tan heterogéneo de pacientes (8).

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Muñoz AJ, Viñolas N, Cubedo R, Isla D. SEOM guidelines on thrombosis in cancer patients. *Clin transl Oncol* 2011; 13:592-596.
- 2- Khorana AA. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Ann Oncol* 2009; 20:1619-1630.
- 3- Hogg K, Carrier M. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Ther Adv Hematol* 2011; 0 (0): 1-14.
- 4- Lyman GH. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin in medical patients with cancer. *Cancer* 2009; Dec; 5637-5650.
- 5- Robert F. The potential benefits of low molecular weight heparins in cancer patients. *Journal of Hematology & Oncology* 2010; 3:3.
- 6- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice. Guidelines in Oncology. Venous Thromboembolic Disease, V1.2013 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/vte.pdf.
- 7- Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et.al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013 Jan; 11(1):56-70.
- 8- Susan R. Kahn, Wendy Lim, Andrew S. Dunn, Mary Cushman, Francesco Dentali, etc. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, February 2012; 141:2 suppl e195S-e226S;
- 9- Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, Kakkar A, Kuderer NM, Levine MN, Liebman H, Mendelson D, Raskob G, Somerfield MR, Thodiyil P, Trent D, Francis CW, American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5490-5505.
- 10- Akl EA, Barba M, Rohilla S, Terrenato et.al. Anticoagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD006650. ■

MESA REDONDA IV

Leucemias agudas: pautas de actuación en la Comunidad de Madrid y discusión a propósito de casos clínicos

CASO1: LMA EN PACIENTE JOVEN CON CARIOTIPO NORMAL

Dra. Pilar Herrera

Hospital U. Ramón y Cajal. Madrid

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es la leucemia aguda que se diagnostica con más frecuencia en adultos y a pesar que son muchos los que alcanzan remisión completa con la inducción, también son la mayoría los que recaen. Existe una gran heterogeneidad en la evolución los pacientes, habiendo unos que curan con la terapia de consolidación mientras que otros requieren TPH alogénico.

En los últimos años se ha producido un avance muy significativo en el conocimiento biológico de la leucemia mieloblástica aguda (LMA) que no se ha visto traducido en una mejora importante de los tratamientos disponibles para la misma. La traslación de todo ese conocimiento biológico a la práctica clínica habitual es compleja pero ha permitido el desarrollo del concepto de terapia adaptada al riesgo. Esto implica la estratificación pronóstica de los enfermos en base a las distintas características clínico-biológicas del paciente y su enfermedad, para poder incrementar la eficacia y eficiencia de los tratamientos habituales. Lo que se persigue con ello es una optimización de las distintas terapias disponibles, aplicándolas de forma razonada según el riesgo de recaída estimado en cada paciente.

A continuación comentaremos los distintos factores con implicación pronóstica que se tiene en cuenta o se podrán considerar en un futuro que ayuden a predecir de forma más exacta la evolución de la LMA y adaptar el tratamiento en función de ese riesgo pronóstico y a la respuesta al tratamiento.

ESTANDARIZACIÓN PRONÓSTICA AL DIAGNÓSTICO

1. FACTORES BIOLÓGICOS DEL PACIENTE

Son varios los factores a tener en cuenta en el momento del diagnóstico:

LMA secundarias: cuando se trata de un diagnóstico tras el antecedente de mielodisplasia, de una citopenia de origen no definida, de otro tipo de alteración hematológica o cuando existe el antecedente de quimioterapia antineoplásica, se asocia a menor tasa de remisiones completas (RC), y a supervivencia global (SG) más cortas¹.

Edad: es un factor muy relevante que afecta tanto para el logro de la RC como al riesgo de recaída, demostrándose que el pronóstico empeora con la edad². Ello se debe por una parte a la menor capacidad del paciente mayor de tolerar la quimioterapia intensiva y por otra a la distinta naturaleza de la LMA, con mayor incidencia de alteraciones citogenéticas adversas y expresión elevada del gen de resistencia múltiple a drogas.

Comorbilidades: ciertas comorbilidades tienen un efecto desfavorable sobre la supervivencia, al asociarse a mala tolerancia al tratamiento y elevado riesgo de complicaciones. Para evaluarlo se describió un sistema de clasificación de Chalon Comorbidity Index (CCI)³ que asigna diferente peso a antecedentes patológicos y enfermedades asociadas; la limitación de esta clasificación es que asume que cada comorbilidad tiene el mismo impacto y en su conjunto no aporta información relevante. Sorror y col⁴ han validado el índice de comorbilidad específico en el terreno del trasplante (HCT-CI), en pacientes con LMA que recibieron un trasplante de células hematopoyéticas, y concluyen que es importante para la toma de decisiones.

Recuento de leucocitos: Un recuento leucocitario elevado se asocia a una mayor mortalidad durante la inducción, resistencia y frecuencia de recaída⁵. La cifra de leucocitos elevada se asocia a otros factores adversos, como es la presencia de la duplicación interna en tándem del FLT3 (FLT3-ITD). El valor de leucocitos por encima del cual empeora el pronóstico no se ha establecido, lo que limita su aplicación en la práctica clínica para la toma de decisiones.

Otros factores clínicos con significado pronóstico en algunas series son: la afectación extramedular, sobre todo con afectación del SNC, que parece conferir mal pronóstico, así como la presencia de marcadores de alta carga tumoral como hepatoesplenomegalia y/o LDH. Los varones tuvieron menor supervivencia que las mujeres en diversas series⁶. Las variedades de la FAB M6 y M7 suelen tener pronóstico desfavorable, mientras que el impacto del subtipo M5 es controvertido. Ciertos marcadores inmunofenotípicos, como marcadores de células leucémica inmadura y la presencia de CD7, se han asociado a pronóstico desfavorable.

MESA REDONDA IV

Leucemias agudas: pautas de actuación en la Comunidad de Madrid y discusión a propósito de casos clínicos

<CASO1: LMA EN PACIENTE JOVEN CON CARIOTIPO NORMAL>

2. ALTERACIONES GENÉTICAS

La citogenética al diagnóstico, si bien no se disponen de datos definitivos en ningún sentido, es considerada como uno de los factores pronóstico más importantes⁷⁻¹⁰. Los hallazgos a nivel del cariotipo o su contrapartida molecular tienen un altísimo valor predictivo sobre las tasas de RC, la supervivencia libre de enfermedad (SLE), el riesgo de recaída (RR) y la SG. El estudio citogenético, en forma de cariotipo o FISH para las alteraciones más importantes, se ha convertido en una herramienta necesaria para el manejo de la LMA y permite la diferenciación de tres grupos con pronóstico diferente: favorable, intermedio y alto (Tabla 1).

Dejando al margen la LPA, sólo dos alteraciones citogenéticas se asocian a un **pronóstico favorable**, la t(8;21) y la inv(16)^{7,8}. Ambas alteraciones tienen en común que resultan en dos transcritos que engloban los genes encargados de la codificación de los dos heterodímeros del “core binding factor” (CBF), CBF α y CBF β . Dichos transcritos son AML1/ETO y CBF β /MYH11. Prácticamente todos los pacientes con t(8;21) alcanzan RC (98%) y muestran un RR y SG mejor que el resto de grupos⁷⁻⁹. Los pacientes con leucemias CBF tienen un riesgo de recidiva menor al observado en los grupos de riesgo intermedio y alto y parece que se benefician especialmente del tratamiento con altas dosis de citarabina durante la consolidación¹⁰. La presencia de anomalías cromosómicas adicionales no empeora el pronóstico de estos pacientes, con la excepción, probablemente, de la del(9q).

En el extremo opuesto se sitúan los pacientes con **cariotipo de alto riesgo** portadores de alteraciones etiquetadas como de mal pronóstico (supondría el 10% de las LMAs). Estos pacientes muestran un alto índice de resistencia al tratamiento de inducción con una elevada probabilidad de recidiva y en consecuencia una baja SG (5-14%)⁷⁻¹⁰. El grupo HOVON-SAKK ha hecho hincapié en que lo que realmente confiere pronóstico desfavorable, más que el cariotipo complejo es la monosomía (monosomía autosómica junto al menos a otra monosomía autosómica o anomalía estructural)¹¹.

Los pacientes con cariotipo normal o aquellos que son portadores de alteraciones no clasificables en los grupos de riesgo favorable o alto constituyen lo que se conoce como **grupo de riesgo intermedio**. Se trata de un grupo altamente heterogéneo, que comprende a la mayoría de pacientes con LMA⁷⁻¹⁰. Las alteraciones de este grupo intermedio que vayan en compañía de alteraciones de buen pronóstico pasan a ser consideradas como favorables en esos casos y viceversa con las que se acompañan de alteraciones de mal pronóstico. Si bien la supervivencia libre de enfermedad en el grupo de riesgo intermedio es mejor que la observada en el grupo de mal pronóstico, existe una amplia variabilidad en la evolución clínica de estos pacientes. Por ello se hace necesario refinar el pronóstico de este subgrupo mediante el empleo de marcadores moleculares específicos.

3. ALTERACIONES MOLECULARES

La incorporación de marcadores moleculares ha permitido mejorar la estratificación pronóstico de los pacientes con cariotipo normal y se hace necesaria en la actualidad para el manejo clínico de este subgrupo de enfermos¹¹. Pero no sólo es necesaria la identificación de marcadores con valor demostrado a la hora de predecir el riesgo de recidiva, sino también la adecuada estandarización de las técnicas mediante las que se analizan estos marcadores. Las principales alteraciones en los genes y en sus reguladores epigenéticos con valor predictivo se detallan a continuación:

Mutación del c-KIT

Entre el 20-30% de los pacientes de citogenética favorable presentan mutación en el gen Kit¹³. Estas mutaciones tienen un impacto desfavorable debido a un incremento en el riesgo de recaída; la mutación en el exón 17 (D816).es la que confieren un peró pronóstico

Mutación en FLT3

El receptor tirosín kinasa FMS-like (FLT3) pertenece a la familia de los receptores tirosín kinasa de clase 3, conocido también como stem cell kinasa 1 (STK1) o kinasa fetal hepática 2 (flk2). FLT3 se expresa fundamentalmente en las células hematopoyéticas progenitoras y media la diferenciación y proliferación de las mismas. En un 15-30% de los casos se detectan mutaciones que consisten en las duplicaciones internas en tandem de FLT3 (FLT3-ITD). La duplicación afecta a un segmento de la secuencia codificadora del dominio yuxtamembrana, que resulta en la dimerización del receptor y en su activación

constitucional. Aunque existen algunas discrepancias, casi todos los estudios publicados, hasta la fecha coinciden en otorgar un papel pronóstico adverso para la presencia de FLT3-ITD^{14,16}, determinada fundamentalmente por un mayor RR y menor SLE. La interpretación de los resultados de los distintos trabajos en este sentido es compleja, aunque en lo que insisten muchos autores es en que lo realmente importante, es la relación entre los alelos mutados y los germinales¹⁷, con mal pronóstico en los casos con "ratio" elevada (ratio superior a 0.78).

El otro tipo de alteraciones encontradas son las mutaciones puntuales de Asp D835 afectando al dominio tirosín kinasa de FLT3. Estas suceden con una frecuencia en torno al 7% en los pacientes con LMA, aunque puede alcanzar hasta el 14% de los pacientes con cariotipo normal¹⁴, y su relación con el pronóstico está mucho más cuestionada¹⁴⁻¹⁶.

Mutaciones de NPM1

NPM1 codifica para la nucleofosmina, una proteína lanzadera nucleo-citoplasma. La incidencia de mutaciones de NPM1 oscila entre 25 y 53% de las LMA, siendo significativamente más frecuente en los pacientes con cariotipo normal (entre 46 y 67%)¹⁸⁻²¹. Desde el punto de vista de la evolución de los pacientes, la mayoría de trabajos otorgan un papel favorable de las mutaciones de NPM1. Aproximadamente el 40% de los pacientes con NPM1 mutada presentan también FLT3-ITD y el pronóstico favorable se observa fundamentalmente en los pacientes con mutaciones de NPM1 pero sin FLT3-ITD, en los que se alcanzan tasas de remisión en torno al 85% y una SLE (entre el 50 y 60%) y SG (en torno al 50%)^{18,21}, cifras claramente superiores a las observadas en pacientes con mutaciones de NPM1 y FLT3-ITD. Por tanto, las mutaciones de NPM1 definirían un grupo de mejor pronóstico dentro de los pacientes con LMA con cariotipo normal, siempre que no se asocien a mutaciones de FLT3.

Alteraciones de CEBPA (CCAAT enhancer binding protein alpha)

Las mutaciones en el gen CEBPA, se encuentran en aproximadamente en el 10% de las LMA sobre todo en las M1 y M2 de riesgo intermedio. Las mutaciones se asocian a pronóstico favorable; y algunos grupos indican que el buen pronóstico se observa en ausencia de FLT3-ITD²². La mayoría de las mutaciones CEBPA tienen dos mutaciones que involucran la combinación de un gen mutado en N-terminal y en bZIP. Estas dos mutaciones están en dos alelos diferentes. Asimismo, hay mutaciones en CEBPA que sólo muestran una mutación heterocigota y el otro alelo es salvaje. Se ha visto que son las mutaciones bialélicas las que confieren el pronóstico favorable a estos pacientes.

Se ha analizado con gran detalle el perfil de expresión génica y más recientemente el perfil epigenético, lo que ha permitido la identificación de nuevos biomarcadores, algunos de los cuales pueden tener un impacto importante en la práctica clínica. Varias translocaciones recurrentes que se han identificado en pacientes con LMA y algunos ejemplos de ello son: la mutación en genes que codifican para DNA cytosine-5-methyltransferase 3 alpha (DNMT3A), additional sex combs-like 1 (ASXL1), TET methylcytosine dioxygenase 2 (TET2) y Runt-related transcription factor 1 (RUNX1). Además, la secuenciación masiva ha revelado gran heterogeneidad en las mutaciones identificadas, así como en la temporalidad de la evolución clonal en LMA²³.

En resumen podemos ver que el número de marcadores moleculares que se ha relacionado con la supervivencia en la LMA es muy amplio, así como las técnicas empleadas para su estudio. Esto plantea el problema de la elección de aquellos marcadores que deben ser incluidos en los algoritmos terapéuticos tanto por su valor pronóstico como por la fiabilidad y reproducibilidad de la técnica utilizada para su determinación. Lo que es innegable es que conforme el número de marcadores biológicos va en aumento nos enfrentamos a grupos de pacientes cada vez más pequeños, con la consiguiente dificultad a la hora de estandarizar su tratamiento.

ELECCION DEL TRATAMIENTO EN LA INDUCCIÓN

La inducción es la primera fase del tratamiento de la LMA con el objetivo de reducir de forma drástica la carga tumoral y restaurar la hematopoyesis eficaz. El tratamiento estándar es la combinación de antiraclicinas durante tres días con citarabina durante 7 días (3 + 7)²⁴, que consigue una tasa de remisiones es del 65-85% en pacientes menores de 60 años. Sin embargo, aún existen dudas sobre si se puede optimizar este esquema, modificando la dosis de los citostáticos o añadiendo un tercer fármaco:

MESA REDONDA IV

Leucemias agudas: pautas de actuación en la Comunidad de Madrid y discusión a propósito de casos clínicos

<CASO1: LMA EN PACIENTE JOVEN CON CARIOTIPO NORMAL>

EVALUACION DE LA RESPUESTA TRAS LA INDUCCION

El primer objetivo del tratamiento de la LMA es alcanzar RC morfológica debido a que aunque esta no es suficiente en muchos casos, si que es condición indispensable para la curación de la LMA..

1. ACLARAMIENTO DE BLASTOS

La rapidez de la respuesta al tratamiento de induccion tambien conocida como “aclaramiento de blastos”, se ha asociado con el pronostico en términos de RC y supervivencia a largo plazo. Hay estudios con datos de citología en médula ósea²⁸ (Kern), sangre periférica²⁹, estudios por citometria de flujo³⁰ (Kern et al) asi como por biología molecular³¹. El medical Research Council (MRC) observa que mas de un 15 % de Blastos en MO después del primer ciclo de quimioterapia o mas de 5% despues del segundo indica un mal pronóstico. Por su parte el grupo alemán (AMLCG) defiende que la persistencia de blastos en MO o SP en la evaluación del día +16 desde el inicio de la quimioterapia es un marcador de mal pronóstico³².

2. ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) POR CITOMETRÍA DE FLUJO

El concepto de EMR hace referencia a la persistencia tras el tratamiento de una proporción de células leucémicas indetectables mediante los estudios morfológicos habituales. Los análisis multiparamétricos mediante citometría de flujo permiten analizar la respuesta más allá del estudio morfológico y ya demostrado un impacto pronóstico importante en la evolución de la enfermedad. Este impacto pronóstico se muestra tanto en el momento de obtener la RC morfológica como en las fases posteriores de tratamiento³⁵ e incluso en momentos precoces de la inducción³⁶. La combinación de los estudios de EMR con los hallazgos moleculares y citogenéticos puede mejorar la estratificación pronóstico de los pacientes con LMA.

TRATAMIENTO POSTREMISION

En la actualidad, como hemos expuesto, existen marcadores biológicos de la enfermedad y de respuesta al tratamiento inicial a la misma que hacen recomendable la utilización de protocolos de terapia adaptada al riesgo. Tras el uso de esquemas comunes de inducción a la remisión, se procederá a la estratificación pronóstico tras este primer tratamiento, afectando fundamentalmente al tratamiento de consolidación o tratamiento post-remisión.

1. QUIMIOTERAPIA Y TRASPLANTE AUTOLOGO DE PH

En lo que se refiere al tratamiento post remisión con quimioterapia intensiva la administración de un ciclo similar a la inducción seguida por 2-4 ciclos de citarabina altas/intermedias dosis, sería el tratamiento estándar³⁷. A pesar de estos datos, la intensidad de la quimioterapia sigue sin estar clara y hay datos que demuestran que 5 ciclos de citarabina no obtienen mejores resultados que 4 ciclos. De la misma manera datos muy reciente de estudios aleatorizados no encuentran ventaja entre las dosis de 3 g/m² o 1.5 gr/m².

Sobre la base de que la terapia post-remisión en la LMA se basa en la administración de citarabina a altas dosis, se han desarrollado múltiples esquemas de consolidación mediante la administración de fármacos adicionales. De forma general se puede decir que estas variaciones en los esquemas no acaban de tener un impacto significativo en la evolución a largo plazo de los pacientes con LMA.

Otra alternativa es el uso de rescate con progenitores hematopoyéticos autólogo (auto-TPH) de médula ósea o sangre periférica tras la administración de esquemas mieloablativos con quimioterapia o radioterapia. El auto-TPH ha sido analizado fundamentalmente en el contexto de estudios no aleatorizados para el tratamiento de consolidación solo o añadido a esquemas clásicos de quimioterapia. Si bien ofrece un efecto antileucémico mayor que la quimioterapia, los resultados de estos estudios son difíciles de interpretar porque solo un número limitado de pacientes de los planificados se termina llevando a cabo, lo que supone un importante riesgo de selección ³⁸⁻⁴⁰.

2. TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITRES HEMATOPOYÉTICOS

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) permite combinar el efecto antileucémico con el efecto de injerto contra tumor, lo que aumenta la eficacia anteileucémica. Tradicionalmente esta ventaja se ha visto limitada por una mayor mortalidad relacionada con el procedimiento, que oscila entre el 15-25% para el trasplante de hermano HLA idéntico. Este efecto se ve influenciado por la edad del paciente o por el momento que realiza. Este último aspecto es motivo de controversia y lo que hace más importante la estratificación pronóstica para decidir en qué casos se realiza en primera RC y en cuales se reserva para la segunda RC. No existen estudios aleatorizados en los que se realice comparación directa de

quimioterapia frente a alo-TPH, en general se asignan a una u otra opción en función de la disponibilidad de donante⁴¹⁻⁴². Los resultados de algunos de ellos son controvertidos^{41,42}, y a partir de resultados de diversos metaanálisis⁴³ se sugiere que su indicación estaría en los pacientes de citogenética de alto riesgo. Debido a esta disparidad en los resultados existe una amplia variabilidad en el uso de alo-TPH en primera RC. Sobre todo en el grupo de riesgo intermedio, serían los pacientes en que queda aún por definir mejor los casos con indicación de alo-TPH en primera RC.

3. NUEVAS TERAPIAS

Terapia frente a dianas moleculares concretas: El concepto de terapia dirigida a dianas moleculares concretas hace referencia al uso de medicamentos encaminados a bloquear o revertir vías y procedimientos implicados en el proceso de la leucemogénesis mediante su acción sobre dianas moleculares específicas. Si bien esta nueva modalidad de tratamiento ha despertado gran interés, los resultados hasta el momento son muy limitados.

CONCLUSIONES:

A la hora de estimar la probabilidad de respuesta al tratamiento y de supervivencia de un paciente con LMA debe tenerse en cuenta los factores propios del huésped, características clínicas y biológicas de la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento de inducción. La citogenética es hoy en día el factor más importante que nos permite diferenciar entre grupos de pronóstico muy distinto. A ello se ha unido ciertos marcadores moleculares, como las duplicaciones en tándem de FLT3 (FLT3-ITD) y las mutaciones de NPM1 o CEBP α condicionan de manera importante el pronóstico de los pacientes con cariotipo de riesgo intermedio y su estudio permite diferenciar distintos subgrupos en cuanto al riesgo estimado de recidiva y la supervivencia libre de enfermedad lo que facilitará establecer el tratamiento post. remisión en pacientes jóvenes.

Sin embargo, la indicación de alo-TPH en primera remisión completa en los pacientes de grupo de riesgo intermedio, es un tema todavía no cerrado. Tenemos en nuestro medio, las Guías Terapéuticas para LMA 2010 del grupo Pethema (Tabla 2), que nos permitirán aportar algo de luz sobre este tema. La incorporación de marcadores moleculares que facilite el diferenciar subgrupos dentro de la gran heterogeneidad que supone los casos de riesgo intermedio tanto por su respuesta al tratamiento como por la SG, e identificar a aquellos como tratamiento postremisión.

Los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la LMA han permitido identificar posibles dianas terapéutica. Son muchas las drogas que se encuentran en fase desarrollo y lo mas importante será establecer su verdadero potencial antileucémico y el contexto en que pueden aportar mayor beneficio.

BIBLIOGRAFIA:

1- Larson RA. Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia?. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007 Mar;20(1):29-37.

2- Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, Anderson JE, Petersdorf SH. Age and acute myeloid leukemia. *Blood.* 2006 May 1;107(9):3481-5. Epub 2006 Feb 2.

3- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83

4- Sorrow ML, Giralt S, Sandmaier BM, De Lima M, Shahjahan M, Maloney DG, Deeg HJ, Appelbaum FR, Storer B, Storb R. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood.* 2007 Dec 15;110(13):4606-13.

5- Greenwood MJ, Seftel MD, Richardson C, Barbaric D, Barnett MJ, Bruyere H, Forrest DL, Horsman DE, Smith C,

Song K, Sutherland HJ, Toze CL, Nevill TJ, Nantel SH, Hogge DE. Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2006 Jul;47(7):1245-52.

6- Tallman MS, Kim HT, Paietta E, Bennett JM, Dewald G, Cassileth PA, Wiernik PH, Rowe JM; Eastern Cooperative Oncology Group. Acute monocytic leukemia (French-American-British classification M5) does not have a worse prognosis than other subtypes of acute myeloid leukemia: a report from the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2004 Apr 1;22(7):1276-86.

7- Grimwade D, Walker H, Oliver F et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood.* 1998;92:2322-2333.

8- Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology

MESA REDONDA IV

Leucemias agudas: pautas de actuación en la Comunidad de Madrid y discusión a propósito de casos clínicos

<CASO1: LMA EN PACIENTE JOVEN CON CARIOTIPO NORMAL>

Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. Blood. 2000;96:4075-4083.

9- Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Blood. 2002;100:4325-4336.

10- Grimwade D, Hills RK, Moorman AV et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. Blood. 2010;116:354-365.

11- HOVON-SAKK ha hecho hincapié en que lo que realmente confiere pronóstico desfavorable, más que el cariotipo complejo es la monosomía

12- Schlenk RF, Dohner K, Krauter J et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2008;358:1909-1918.

13- Cairoli R, Beghini A, Grillo G, et col. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study. Blood. 2006 May 1;107(9):3463-8. Epub 2005 Dec 29.

14- Thiede C, Steudel C, Mohr B et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. Blood. 2002;99:4326-4335.

15- Frohling S, Schlenk RF, Breitnick J et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. Blood. 2002;100:4372-4380.

16- Gale RE, Hills R, Kottaridis PD et al. No evidence that FLT3 status should be considered as an indicator for transplantation in acute myeloid leukemia (AML): an analysis of 1135 patients, excluding acute promyelocytic leukemia, from the UK MRC AML10 and 12 trials. Blood. 2005;106:3658-3665.

17- Whitman SP, Archer KJ, Feng L et al. Absence of the wild-type allele predicts poor prognosis in adult de novo acute myeloid leukemia with normal cytogenetics and the internal tandem duplication of FLT3: a cancer and leukemia group B study. Cancer Res. 2001;61:7233-7239.

18- Thiede C, Koch S, Creutzig E et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). Blood. 2006;107:4011-4020.

19- Dohner K, Schlenk RF, Habdank M et al. Mutant

nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. Blood. 2005;106:3740-3746.

20- Schnittger S, Schoch C, Kern W et al. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. Blood. 2005;106:3733-3739.

21- Verhaak RG, Goudswaard CS, van Putten W et al. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance. Blood. 2005;106:3747-3754.

22- Preudhomme C, Sagot C, Boissel N et al. Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA). Blood. 2002;100:2717-2723.

23- Factores pronósticos de leucemia mieloide aguda cap 2 pg 25-57.

24- Ravandi F, Burnett AK; Agura ED et al - Progress in the treatment of acute myeloid leukemia. Cancer 2007; 100: 1900-1910

25- Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, et col. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2013 Mar 21;368(12):1164-5

26- Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, Flaum MA, Bartolucci AA, Omura GA, Gerber MC, Banks PL. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study. J Clin Oncol. 1992 Jul;10(7):1103-11.

27- Kern W et al. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: Review of three randomized trials. Cancer 2006; 107:116-124.

28- Kern et al. Prognostic impact of early response to induction therapy as assessed by multiparameter flow cytometry in acute myeloid leukemia Haematologica 2004 May 89: 528-540

29- Arellano et al early clearance of peripheral blood blasts predicts response to induction chemotherapy in acute myeloid leukemia. cancer. 2012 nov 1;118(21):5278-82.

30- Kern W, Prognostic impact of early response to induction therapy as assessed by multiparameter flow cytometry in acute myeloid leukemia. Haematologica. 2004 May;89(5):528-40.

31- Giacomo Gianfaldoni et al. Early reduction of WT1 transcripts during induction chemotherapy predicts for longer disease free

VIII CONGRESO ANUAL

Asociación Madrileña
de Hematología y Hemoterapia

AMHH

18/19
ABRIL
2013
MADRID

and overall survival in acute myeloid leukemia *Haematologica*. 2010 May; 95(5): 833–836.

32- Buccisano F, et al. The kinetics of reduction of minimal residual disease impacts on duration of response and survival of patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2006 Oct;20(10):1783-9.

33- San Miguel JF, Vidriales MB, Lopez-Berges C et al. Early immunophenotypical evaluation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia identifies different patient risk groups and may contribute to postinduction treatment stratification. *Blood*. 2001;98:1746-1751.

34- Venditti A, Buccisano F, Del Poeta G et al. Level of minimal residual disease after consolidation therapy predicts outcome in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96:3948-3952.

35- Feller N, van der Pol MA, van Stijn A et al. MRD parameters using immunophenotypic detection methods are highly reliable in predicting survival in acute myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2004;18:1380-1390.

36- Kern W, Voskova D, Schoch C et al. Determination of relapse risk based on assessment of minimal residual disease during complete remission by multiparameter flow cytometry in unselected patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2004;104:3078-3085.

37- Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med*. 1994;331:896-903.

38- Autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in the treatment of adult patients under 60 years with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective randomized Dutch-Belgian Haemato-Oncology Co-operative Group (HOVON) and Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) trial. *Br J Haematol*. 2005 Jan;128(1):59-65.

39- Burnett, A.K., Goldstone, A.H., Stevens, R.M.F., Hann, I.M., Rees, J.K.H., Gray, R.G. & Wheatley, K. (1998) Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. *Lancet*, 351, 700–708.

40- Cassileth, P.A., Harrington, D.P., Appelbaum, F.R., et col. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *New Engl J Med* 1998; 339, 1649–1656.

41- Suci S, Mandelli F, de Witte T et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients

younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood*. 2003;102:1232-1240.

42- Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol*. 2002;118:385-400.

43- Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*. 2007;109:3658-3666. (58)

44- Sierra J, Martino R, Sanchez B et al. Hematopoietic transplantation from adult unrelated donors as treatment for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:425-437.

45- Appelbaum FR Hematopoietic cell transplantation from unrelated donors for treatment of patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007 Mar;20(1):67-75. Review

46- Arceci RJ, Sande J, Lange B, Shannon K, et col. Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin in pediatric patients with advanced CD33+ acute myeloid leukemia. *Blood*. 2005 Aug 15;106(4):1183-8. Epub 2005 May 10.

47- van der Heiden PL, Jedema I, Willemze R, Barge RM. Efficacy and toxicity of gemtuzumab ozogamicin in patients with acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2006 May;76(5):409-13. Epub 2006 Feb 15.

48- Garcia-Manero G, Kantarjian HM, Sanchez-Gonzalez B, et col. Phase 1/2 study of the combination of 5-aza-2'-deoxycytidine with valproic acid in patients with leukemia. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3271-9.

49- DeAngelo DJ, Stone RM, Heaney ML, Nimer SD, Paquette RL, Klisovic RB, Caligiuri MA, Cooper MR, Lecerf JM, Karol MD, Sheng S, Holford N, Curtin PT, Druker BJ, Heinrich MC. Phase 1 clinical results with tandutinib (MLN518), a novel FLT3 antagonist, in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Blood*. 2006 Dec 1;108(12):3674-81.

50- Metzelder S, Wang Y, Wollmer E, et col. Compassionate use of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia: sustained regression before and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2009 Jun 25;113(26):6567-71. ■

MESA REDONDA IV

Leucemias agudas: pautas de actuación en la Comunidad de Madrid y discusión a propósito de casos clínicos

CASO 2: LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA DEL ADULTO. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO?

Adolfo de la Fuente, Mónica Estévez

Servicio Hematología. MD Anderson Cancer Center, Madrid

INTRODUCCION:

La leucemia linfoblástica (LLA) supone cerca del 20% de las leucemias agudas del adulto. En las últimas décadas se ha conseguido una mejoría significativa en la supervivencia de los pacientes adultos con este diagnóstico a lo que han contribuido el uso de esquemas intensivos de poliquimioterapia adoptados de pediatría, el empleo de algoritmos de decisión según factores de riesgo, especialmente en cuanto a quién ofrecer un trasplante alogénico, y la mejora de los cuidados de soporte posibilitando hoy día una tasa de supervivencia a los 5 años de hasta un 50% 1-3. Sin embargo estos resultados continúan siendo claramente inferiores a los que se obtienen en el paciente pediátrico y la pregunta ¿Cómo podemos mejorar los resultados en los pacientes adultos con LLA? continúa vigente y desafiante. Con la intención de ilustrar la dificultad del manejo de estos pacientes veremos dos casos clínicos.

CASO CLINICO 1:

Diagnóstico de novo.

Varón de 23 años que consulta en febrero de 2008 por autopalpación de adenopatías no dolorosas de crecimiento rápido en región cervical izquierda. De profesión trapezista, tiene dos hermanos sanos y el antecedente de meningitis bacteriana a los 3 años de edad.

Presentaba ECOG 1, y se hacían evidentes adenopatías en regiones supraclaviculares izquierdas, laterocervicales y axilares bilaterales, hepatoesplenomegalia y petequias en miembros inferiores.

En la analítica se documentó Hb 16 g/dL, trombopenia de 18.000/ μ L y leucocitosis 61.400/ μ L que resultaron ser blastos sin granulación y con alta relación núcleo/citoplasma con el siguiente inmunofenotipo por citometría de flujo: CD45⁺⁺, CD2⁺, CD3⁺, CD10⁺ CD7⁺, TdT + y CD34⁻, CD19⁻, CD20⁻, MPO⁻. El aspirado de médula ósea resultó seco y la biopsia confirmó infiltración masiva por blastos. El cariotipo fue normal y en estudio con sondas FISH descartó alteraciones del gen TP53, reordenamiento del gen MLL(11q23) y la translocación t(9;22). Otros datos de interés en el estudio realizado al diagnóstico fueron: hipofibrinogenemia 99 mg/dL, LDH 2441 UI/L (<500), la documentación de una gran masa mediastínica y conglomerados retroperitoneales en el estudio TAC y el resultado negativo para malignidad tanto por citología y por citometría de flujo en el estudio del líquido cefalorraquídeo.

Con el juicio clínico de Leucemia Linfoblástica T de alto riesgo se propuso tratamiento según esquema PETHEMA alto riesgo 2003, profilaxis del SNC con Citarabina Liposomal y prevención de lisis tumoral. El estudio de médula ósea del día +14 documentó RC con EMR < 0.1%.

Completó el plan de tratamiento destacando como complicaciones dos septicemias por E. coli productor de BLEA. En la actualidad el paciente está vivo y en RC, ha sido necesario la implantación de prótesis de cadera bilateral por osteonecrosis.

Discusión caso 1:

El paciente con leucemia linfoblástica se puede considerar una urgencia hematológica, la realización del estudio adecuado para su diagnóstico que permita el inicio temprano del tratamiento adaptado al riesgo (riesgo estándar, alto riesgo y muy alto riesgo Ph⁺) será fundamental en la evolución del paciente, por lo que es indispensable contar con estudios de citometría de flujo, citogenética y molecular.

Actualmente se reconocen con valor pronóstico las siguientes características: edad, leucocitosis, afectación extramedular, subtipo histológico, citogenética y calidad/velocidad de respuesta al tratamiento.

En el presente caso el estudio realizado permitió el diagnóstico y clasificación de riesgo para poder ofrecer un tratamiento adaptado (PETHEMA alto riesgo) y la respuesta obtenida al día +14 fue RC, lo que sugiere que es potencialmente curable con poliquimioterapia, por lo que proseguimos tratamiento según protocolo, completando consolidaciones y mantenimiento, sin ofrecer trasplante alogénico en 1º RC, supuesto que habría sido necesario considerar si hubiera tenido una respuesta lenta.

La edad ha sido identificada como uno de los factores pronóstico más potentes, en pacientes con edad <45 las estrategias de tratamiento actuales ofrecen un tasa de supervivencia a los 5 años de 75%, mientras que en >65 años es inferior al 10%. El grupo PETHEMA sugiere punto de corte en 30 años.

Citometría de flujo: Típicamente, las LLA de células precursoras B expresan CD10, CD19 y CD34 en su superficie junto con la dioxinucleotidiltransferasa terminal (TdT) nuclear, mientras que la LLA de células precursoras T por lo general expresan CD2, CD3, CD7, CD34 y TdT.

El estudio citogenético resulta fundamental, siendo necesario no solo para diagnosticar los casos de LLA Ph+ sino también alteraciones como t(4;11), -7, +8 identificadas como de valor pronóstico 4. La LLA L3 está relacionada con una variedad de translocaciones que comprometen la translocación del protooncogén c-myc al locus del gen de inmunoglobulinas (t[2;8], t[8;12] y t[8;22]).

Molecular: Muchos pacientes con constancia molecular del gen de fusión bcr-abl, que caracteriza el Ph1, no exhiben un cromosoma anormal en el análisis citogenético. El bcr-abl se puede detectar solo por hibridación fluorescente in situ (FISH) o reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa (PCR-TI), debido a que muchos pacientes tienen una proteína de fusión diferente de la que se encuentra en la LMC (p190 vs p210).

En el ASH 2012 se han presentado estudios que sugieren que en las LLA-T el estado mutacional de NOTCH1, RAS y PTEN tiene valor pronóstico (abstracts 881 y 294).

La recomendación vigente es tratar a los adultos jóvenes con LLA Ph- con poliquimioterapia intensiva y posterior mantenimiento. Una vez iniciado el tratamiento, el estricto cumplimiento del protocolo, con especial atención a la asparaginasa que se ha reconocido como esencial durante la inducción de la LLA 5, la profilaxis del SNC, y el mantenimiento, permiten alcanzar tasas de RC del 80% con una incidencia de muerte relacionada con el tratamiento del 2%, resultados similares a los presentados en series pediátricas 6.

Identificar a aquellos pacientes que tienen una respuesta lenta o de baja calidad (EMR media por citometría de flujo) nos permitirá reconocer los casos en los que se debe plantear trasplante alogénico en primera RC.

En el congreso ASH 2012 se ha presentado datos del uso de Nelarabina en 1º línea combinado poliquimioterapia en LLA-T (abstract 1501), que podría mejorar la efectividad sin observar toxicidad inesperada.

Además la introducción en fecha próxima en los esquemas clásicos de tratamiento de nuevos anticuerpos monoclonales como blinatumomab o la disponibilidad de nuevos inhibidores de la tirosinkinasa para las LLA Ph+ como ponatinib mejorará sin duda el pronóstico de estos pacientes.

CASO CLINICO 2:

Recaída en paciente de edad avanzada.

Paciente de 70 años de edad diagnosticado de Leucemia Linfoblástica B en recaída. Su historia hematológica comienza en julio de 2006 cuando es diagnosticado de LLA- B común, realizó tratamiento según esquema R-HyperCVAD y triple intratecal alcanzando RC. Tras un periodo libre de enfermedad de 32 meses se documentó recidiva de su enfermedad. Fue tratado según esquema LALOLD de PETHEMA sin respuesta. Toxicidad a destacar Aspergilosis pulmonar probable en 2006.

En junio de 2009 presenta ECOG 2, refiere astenia y dolor lumbar, y presenta los siguientes hallazgos en el estudio que se realizó: Hemograma: Leucos 400/ μ L; Hb. 10.2 g/dL; plaquetas 6.000/ μ L. Estudio de coagulación y Bioquímica sin alteraciones. Estudio de médula ósea infiltración por blastos (90%) de tamaño mediano, con citoplasma claro, con vacuolización y MPO negativa. Inmunofenotipo por citometría de flujo: CD34+, CD20+ débil, CD19+, CD10+ CD22+, TdT + débil. Sin alteraciones citogenéticas a destacar.

Con el juicio clínico de Leucemia Linfoblástica B refractaria se propuso tratamiento de rescate con Citarabina-Clofarabina-Rituximab. El día +21 se realizó aspirado de médula ósea compatible con RC con EMR positiva. Como toxicidad



presentaciones

MESA REDONDA IV

Leucemias agudas: pautas de actuación en la Comunidad de Madrid y discusión a propósito de casos clínicos

<CASO 2: LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA DEL ADULTO. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO?>

destacable sufrió IFI por *Fusarium spp* que exigió tratamiento quirúrgico y tratamiento con antifúngicos. Tras breve periodo ambulatorio recibió ciclo consolidación con idéntico esquema. El día +45 se documentó progresión de su leucemia.

Discusión caso 2:

Pese a las mejoras conseguidas en la LLA del adulto, los pacientes que necesitarán tratamiento de rescate continúan siendo más del 50%, porcentaje que asciende considerablemente en los pacientes de edad avanzada. Las posibilidades de supervivencia de los pacientes con LLA en recaída/refractaria se verán condicionadas principalmente por dos factores, alcanzar RC y posibilidad de recibir un trasplante alogénico, única opción de tratamiento potencialmente curativa. El hecho de que los actuales protocolos de inducción incluyan la mayoría de los agentes terapéuticos activos en LLA limita considerablemente nuestras opciones a la hora de ofrecer un protocolo de rescate; los resultados que encontramos en distintas series no superan el 30% de RC. Al problema de las resistencias cruzadas habrá que sumar posibles comorbilidades y estigmas de la primera línea que limitaran aun más las opciones de tratamiento. Como podemos ver la necesidad de nuevas estrategias de tratamiento es clamorosa y en este sentido en el congreso ASH 2012 se han presentado estudios con nuevos fármacos para LLA B, como Blinitumomab e Inotuzumab con resultados prometedores (abstracts 670, 671, 2612).

En el presente caso se realizó tratamiento de rescate basado en Clofarabina, análogo de las purinas de segunda generación, aprobado para el tratamiento de LLA infantil en recaída/refractaria y con resultados esperanzadores en estudios realizados en adultos.

El paciente alcanzó RC pero sufrió una IFI, este hecho sumado a su edad (70 años) limitaba considerablemente las posibilidades de realizar un trasplante pero en cualquier caso no disponía de hermano HLA compatible. Se optó por administrar un segundo ciclo de consolidación que redundó en mayor toxicidad y no ofreció mejora en cuanto a tiempo libre de progresión ni supervivencia.

La opción de nuevas estrategias y agentes como los monoclonales mencionados (blinitumomab e Inotuzumab) podría mejorar las perspectivas de los pacientes adultos con LLA en recaída/refractaria.

BIBLIOGRAFIA:

1-Bassan R, Hoelzer D: Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 29:532-543, 2011

2- Gökbüget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2009;46(1):64-75.

3- Faderl S, O'Brien S, Pui CH, et al: Adult acutelymphoblastic leukemia: Concepts and strategies. *Cancer* 116:1165-1176, 2010

4- Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, et al: Biology,risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias:An update. *J Clin Oncol* 29:551-565, 2011

5- Boissel et al. Should Adolescents with Acuter Lymphoblastic Leukemia be treated as old children or young Adults?

Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 Trials. *J Clin Oncol* (2003), 21:5, 774-7806 Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefitis achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation isless effective than conventional consolidation/maintenancechemotherapy in all patients: final results of the InternationalALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008;111: 1827-1833.

6- Wetzler M, Dodge RK, Mrózek K, et al.: Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: the cancer and leukemia Group B experience. *Blood* 93 (11): 3983-93, 1999. ■

CASO 3: LMA EN PACIENTES > 60 AÑOS: ¿TRATAR O CUIDAR?

Julio García Suárez

Hospital Universitario Príncipe de Asturias

La leucemia mieloide aguda (LMA) en la población de edad constituye un reto de primera magnitud. Su incidencia aumenta dramáticamente a partir de los 55 años [1]. En los países occidentales estamos asistiendo a un envejecimiento de la población, un fenómeno sin precedentes en la historia de la humanidad. Lamentablemente, todavía no disponemos de ninguna terapia eficaz para la LMA en pacientes > 60 años (LMA>60). A los 2 años, la supervivencia es inferior al 20% y empeora a medida que aumenta la edad, sobre todo en mayores de 85 años [2]. Las dificultades para conseguir mejorar los resultados son su mayor susceptibilidad a la toxicidad relacionada con el tratamiento (MRT) y su mayor resistencia a la quimioterapia (QT). Esto es, en parte, debido a la mayor incidencia de alteraciones citogenéticas desfavorables (cariotipo complejo con ≥ 3 alteraciones, cariotipo monosómico, del 5/7 y mutaciones de FLT3-ITD) [3]. Además, un 40% de las LMA>60 derivan de SMD, por lo que hay pocas células madre normales disponibles para la recuperación hematológica tras la QT y resulta en mayor número de complicaciones, hospitalizaciones y muertes.

A continuación, describimos un caso típico de LMA > 60 para identificar los factores pronósticos (riesgo de resistencia y mortalidad tóxica), y así, clarificar la estrategia terapéutica de forma individual ("adaptada al riesgo") de esta enfermedad y población tan heterogéneas.

En Enero de 2012 un hombre de 77 años fue diagnosticado en nuestro servicio de Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipo 1 (AREB-1). Se inició tratamiento con 5-Azacitidina (AZA 75 mg/m²/d x 7 días, pauta 5-2-2) sin mejoría de los requerimientos transfusionales. En Mayo-2012, tras 4 ciclos de AZA, muestra una cifra de leucocitos: 2.1 x10⁹/l (Neutrófilos: 0.1 x10⁹/l),

Plaquetas: 24 x10⁹/l, LDH 602 U/l (vn 230-450) y una función renal normal. El examen de médula ósea confirmó el diagnóstico de LMA con displasia multilinea (40% blastos). El estudio citogenético/FISH mostró una doble trisomía de los cromosomas 8 y 21 (46, XY, +8, +21). El paciente presentaba un buen estado funcional, un ECOG de 2/4 y un HCT-CI (Sorrer) de 2.

¿Cuál es la estrategia de tratamiento más apropiada para este paciente?

Aunque se ha instalado una sensación de nihilismo en gran parte de los clínicos, se ha demostrado que conseguir la RC se traduce en beneficios a corto y medio plazo: reducción del número de días en el Hospital (desde el 53% al 23% de los días de supervivencia [4], mejora de la calidad de vida y aumento de la supervivencia global (18 meses en los pacientes que alcanzan RC vs 3 meses en los que no la alcanzan) [5]. Es importante señalar que la LMA>60 con frecuencia se presenta de forma más indolente y oligoblástica y no requiere tratamiento inmediato. En los estudios publicados esta forma de presentación suele ser tratada con QT menos intensiva (ej. Hipometilantes), al contrario que la LMA>60 proliferativa que suele ser tratada con QT intensiva. Este hecho dificulta la interpretación de los resultados obtenidos con los distintos tratamientos.

Una vez conseguida la RC, el segundo objetivo es reducir la elevadísima tasa de recaídas (hasta el 80%) mediante un tratamiento post-remisión que incluya nuevas combinaciones de agentes y/o Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH), preferiblemente alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida (alo-AIR).

Selección del tratamiento de inducción: la toxicidad de la QT es un problema menor comparado con la resistencia

El Registro Sueco de LMA>60 se considera la fuente de información más válida en la actualidad en esta población de enfermos. Los datos globales de este trabajo avalan el empleo de QT intensiva, con una mortalidad precoz (< 30 días) significativamente inferior a la observada con QT menos intensiva (15% vs 35%, respectivamente; p<0.001).

La corriente de pensamiento imperante sostiene que debemos realizar un tratamiento de inducción adaptado al riesgo; para ello hay que integrar el riesgo de mortalidad precoz y el riesgo de resistencia a los diferentes tipos de tratamiento [6]. En primer lugar, el paciente geriátrico es muy heterogéneo por lo que es prioritario identificar factores predictivos de MRT. No hay una definición estándar de pacientes aptos para recibir QT más o menos intensiva. Además, asignar un tratamiento u otro basados exclusivamente en la edad cronológica es difícil de justificar ya que se ha demostrado que la edad es un factor subrogado de otras co-variables [7]. En la actualidad, nos guiamos por modelos pronósticos que permiten identificar factores predictivos de MRT como el HCT-CI (hematopoietic cell transplantation comorbidity index), el Score del MDACC o del grupo Español [6,7]. Así, los pacientes con un HCT-CI ≥ 3 no deberían recibir QT intensiva ya que esta se asocia con una mortalidad precoz elevada (35-50%).

MESA REDONDA IV

Leucemias agudas: pautas de actuación en la Comunidad de Madrid y discusión a propósito de casos clínicos

<CASO 3: LMA EN PACIENTES > 60 AÑOS: ¿TRATAR O CUIDAR?>

Más recientemente, se ha descrito que el análisis geriátrico integral (edad funcional) puede ser una herramienta muy útil en la toma de decisiones. Así, se ha observado que hasta el 40% de los pacientes con un buen ECOG (0-1) tienen un mal estado funcional cuando se aplica un análisis geriátrico [8].

Al igual que en LMA<60, la citogenética constituye el factor biológico predictivo de resistencia al tratamiento más importante en los pacientes con LMA>60 tanto de novo como secundaria. Los pacientes con citogenética adversa muestran unos resultados pobres (< 30% de RC) tanto con QT intensiva convencional como con QT menos intensiva basada en hipometilantes. Sin embargo, los pacientes con citogenética intermedia o favorable exhiben mejores tasas de RC con QT intensiva (55-80% vs 0-32% con QT menos intensiva basada en hipometilantes; $p < 0.006$) [8,9] (Tabla 1). No debemos olvidar que los pacientes tratados con hipometilantes necesitan una mediana de 4 ciclos para alcanzar RC; por tanto la LMA proliferativa no se beneficia del tratamiento epigenético con AZA o Decitabina [9].

Una vez integrados los factores de riesgo específicos del paciente y de la LMA (algunos autores sugieren que en las formas no proliferativas se puede esperar los resultados citogenéticos sin que por ello empeore el pronóstico) se debe optar por la mejor terapia de inducción posible (ver algoritmo en Figura 1). Los pacientes con un Score de morbilidad aceptable (ej. HCT-CI 0-2) y con citogenética no adversa son candidatos a QT intensiva. El régimen de inducción óptimo no ha sido definido todavía. Los estudios multicéntricos no han demostrado que haya un esquema superior al esquema clásico 3+7, pero está claro que hay que mejorar los resultados (50% de RC y SG 2 años < 10%) [7,10]. El esquema FLAG ± Idarubicina se ha empleado en pacientes entre 20-74 años con LMA resistente o en recaída, con una tasa de RC alentadora (55%) en pacientes con citogenética no-adversa, si bien los resultados fueron decepcionantes en pacientes con citogenética adversa (15% de RC). Datos recientes de estudios no controlados en LMA>60 de novo y secundaria sugieren que el esquema FLAG, sobre todo en infusión continua, consigue una más que aceptable tasa de RC, especialmente en pacientes con citogenética intermedia (hasta 85% de RC con un solo ciclo) (Tabla 1) [11].

No se recomienda QT intensiva en los pacientes con un Score de morbilidad elevado (mortalidad precoz >30% en pacientes con HCT-CI ≥ 3) ni en casos con citogenética adversa (tasa de RC < 30%). Aunque algunos autores sugieren que estos pacientes se pueden beneficiar de tratamiento continuado con hipometilantes, los resultados son, también, pobres, con una mediana de supervivencia de 4 meses [7,10].

El paciente presentado en la viñeta, presenta un riesgo aceptable de mortalidad con QT intensiva (HCT-CI: 2; riesgo de mortalidad precoz entre 10-20%). Además, la probabilidad de alcanzar RC con QT intensiva es relativamente alta (55% con el clásico 3+7 y entre 60-70% con esquemas basados en Fludarabina). El antecedente de SMD tratado con AZA puede ser considerado un factor adverso para alcanzar RC en este paciente y, además, puede retrasar de forma significativa la recuperación hematopoyética tras la QT intensiva. En base a nuestra política de tratamiento en estos casos, el paciente recibió terapia de inducción intensiva según el esquema FLAG: Fludarabina 25 mg/m²/d días 1-4; Ara C: 200 mg/m²/d días 1-4 comenzando 3.5 horas después de finalizar Fludarabina; y Filgrastim 5 µg/kg/d días -1 hasta 4. Igualmente podría haber recibido el esquema 3+7 clásico como recomiendan las guías ELNet 2010. El día +26 se observó recuperación medular (N > 0.5 x 10⁹/L y Pla_q > 20 x 10⁹/L) y el día +30 se documentó RC incompleta (plaquetas < 100 x 10⁹/L). Durante la fase de aplasia desarrolló una IFI posible pulmonar que se controló con Anfotericina B Liposomal. El día +40 recibió el alta hospitalaria.

Selección del tratamiento post-remisión

El objetivo del tratamiento post-remisión es eliminar las células leucémicas residuales y reducir la alta tasa de recaídas. Sin embargo, ningún estudio prospectivo controlado ha establecido con claridad el beneficio de dicho tratamiento en los pacientes con LMA>60 [19]. Se han estudiado 4 estrategias para reducir la recaída: 1) Consolidación con QT intensiva corta (< 3 ciclos); 2) Consolidación con QT de moderada intensidad y larga duración (6-12 ciclos); 3) Terapia epigenética de mantenimiento con AZA o Decitabina; y 4) TPH autólogo o alo-AIR.

Varios estudios controlados sugieren que la administración de una consolidación con QT de moderada intensidad durante 6-12 ciclos es más eficaz y menos tóxica que un número reducido de ciclos de consolidación intensiva, con una SG a los 3 años del 20-25% vs 10-15%, respectivamente. Sin embargo, en pacientes con citogenética adversa los resultados son muy malos con ambas estrategias (SG a los 3 años < 5%) [10,12]. Estos estudios muestran ciertas limitaciones; en primer lugar están sesgados ya que la cohorte incluida en los estudios solo representa al 30% de los pacientes iniciales; además, los pacientes incluidos tenían pocas comorbilidades y solo una minoría presentaban una citogenética adversa.

La Terapia epigenética de mantenimiento con AZA o decitabina ha sido estudiada en series pequeñas, con un beneficio marginal tanto en pacientes con citogenética adversa como intermedia (SG a los 2 años del 10-15%) [9,13].

La realización de un alo-AIR o un TPH autólogo son opciones que debemos considerar en grupos seleccionados de pacientes. Así, un estudio reciente procedente del registro CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Research) sugiere que una pequeña proporción de pacientes entre 60-70 años con LMA en primera RC y citogenética intermedia pueden curarse mediante la realización de un alo-AIR (SG a los 3 años: 32-45% vs 25% con QT). Sin embargo, los resultados en pacientes con citogenética adversa continúan siendo pobres con alo-AIR (SG a los 3 años: 23% vs 13% con QT) [14]. Datos similares han sido, también, observados en otras series con menor número de pacientes. El problema es que el alo-AIR solo es aplicable a una minoría de pacientes (< 5% de cohorte inicial de pacientes en las series publicadas) ya que los pacientes deben tener un Score HCT-CI entre 0-1, una edad inferior a 75 años y disponer de donantes familiares sanos. Además, hay que señalar lo difícil que resulta realizar estudios controlados en estos pacientes y la alta motivación que se necesita para iniciar una búsqueda de DNE.

El TPH autólogo es otra opción a tener en cuenta, especialmente en pacientes con citogenética intermedia (SG a los 3 años del 50% vs 15% en LMA con citogenética adversa) [15]. De forma similar al alo-AIR, el TPH autólogo solo es aplicable a una minoría de pacientes (20%). Las causas más importantes para no realizar un TPH autólogo en estos pacientes son: fallo en alcanzar RC (50%), recaída precoz (10%), toxicidad del tratamiento de inducción o consolidación (10%) y fallo de movilización (10%).

Al igual que el tratamiento de inducción, el tratamiento post-remisión debe adaptarse al riesgo (ver algoritmo en Figura 2). En nuestro paciente, la realización de un TPH en cualquiera de sus formas no es recomendable por su co-morbilidad (HCT-CI=2), edad avanzada (>75 años) y porque había presentado una toxicidad grave durante el tratamiento de inducción (IFI posible pulmonar). Lo más apropiado hubiera sido incluirle en algún ensayo clínico que explore nuevas combinaciones de agentes. Sin embargo, en nuestro entorno no disponemos de ningún estudio de este tipo. Por tanto, nuestra estrategia es administrar de forma ambulatoria 8 ciclos de QT no intensiva cada 6 semanas durante 1 año: ciclos #1, #3, #5 y #7 con AZA (75 mg/m²/d sc días 1-5); ciclos #2, #4, #6 y #8 con AZA como "priming" (días 1-5) seguido de Ara C (75 mg/m²/d días 8-11) o mini-FLAG. El empleo de AZA requiere aprobación como uso compasivo en los casos con blastos > 30%. Entre Julio-12 y Diciembre-12, el paciente recibió los ciclos #1, #2, #3 y #4, sin complicaciones graves. La calidad de vida fué aceptable, con un 22% del tiempo atendido en el Hospital (15.5% en consultas externas/ Hospital de día y 6.8% ingresado en planta). Siete meses después de la RC, el paciente presentó una recaída medular que se rescató con AZA como "priming" (días 1-5) seguido de mini-FLAG. La supervivencia global desde el diagnóstico de la LMA es de 11 meses, a pesar de tratarse de un caso de muy mal pronóstico.

En conclusión, es muy importante evaluar cada caso de forma integral mediante un cuidadoso análisis del estado funcional y de la citogenética molecular para poder avanzar mediante la aplicación de tratamientos específicos en esta enfermedad tan heterogénea.

MESA REDONDA IV

Leucemias agudas: pautas de actuación en la Comunidad de Madrid y discusión a propósito de casos clínicos

<CASO 3: LMA EN PACIENTES > 60 AÑOS: ¿TRATAR O CUIDAR?>

Tabla 1. Tasas de remisión completa y supervivencia global con los diferentes esquemas de tratamiento en pacientes mayores de 60 años con LMA de novo y LMA secundaria, según el riesgo citogenético.

	Citogenética adversa *	Citogenética intermedia*	Citogenética favorable*
LMA de novo			
- QT intensiva-esquema 3/7, RC (SG 2 años) [8]	33% (7%)	55% (24%)	70% (35%)
- QT intensiva-esquema FLAG ± Ida, RC (SG 2 años) [8]	28% (7%)		
- QT menos intensiva**, RC (SG 2 años) [8]	26% (11%)	32% (15%)	0 (NA)
LMA secundaria a SMD			
- QT intensiva-esquema 3/7, RC (SG 2 años) [8]	35% (10-20%)	55% (20%)	-
- QT intensiva-esquema FLAG ± Ida, RC (SG 2 años) [11]	30% (10-20%)	85% (30%)	-

RC: remisión completa + remisión completa con recuperación plaquetaria o leucocitaria incompleta. SG: supervivencia global. NA: no aplicable.

* Citogenética adversa: cariotipo complejo (≥ 3 alter), cariotipo monosómico, del 5, del 7, mutaciones FLT3-ITD; Citogenética intermedia: cariotipo normal, trisomía 8, alteraciones 11q23; Citogenética favorable: t(8;21), inv(16), NPM1+. ** Hipometilantes: 5-azacitidina o decitabina

Figura 1. Propuesta de tratamiento de inducción en LMA>60 de novo y secundaria. Adaptado de Estey E [7].

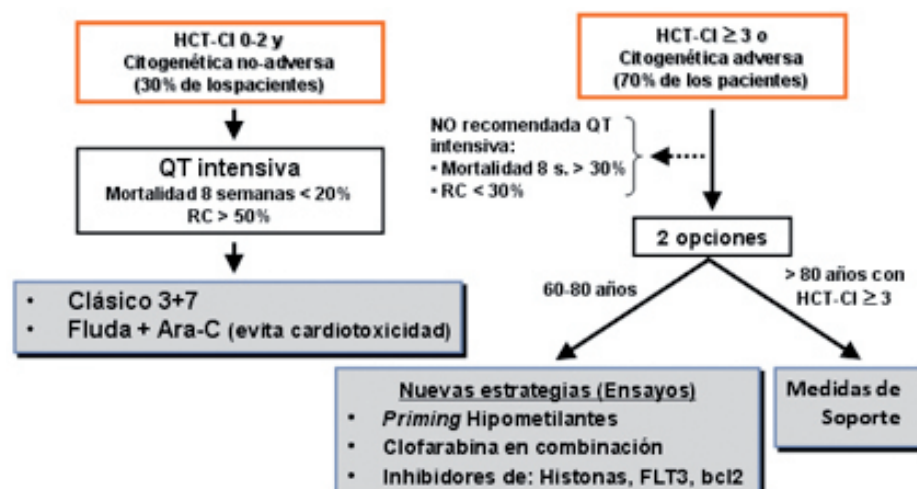
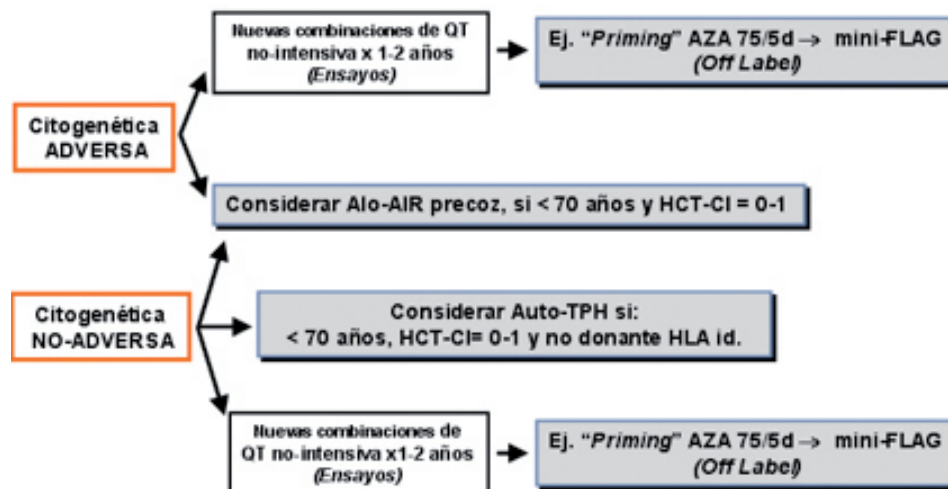


Figura 2. Propuesta de tratamiento post-remisión adaptado al riesgo.



BIBLIOGRAFIA:

- Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann Oncol.* 2007;18 Suppl 1:i3-i8.
- Lang K, Earle CC, Foster T, et al. Trends in the treatment of acute myeloid leukaemia in the elderly. *Drugs & Aging.* 2005;22:943-55.
- Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood.* 2006;107:3481-85.
- Roboz GJ, Wissa U, Ritchie EK, Gergis U, Mayer S, Scandura JM, Christos PJ, Feldman EJ. Are low-intensity induction strategies better for older patients with acute myeloid leukemia? *Leuk Res.* 2012 Apr;36(4):407-12.
- Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, Racevskis J, Dewald GW, Ketterling RP, Bennett JM, Rowe JM, Lazarus HM, Tallman MS. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009 Sep 24;361(13):1249-59.
- Swords R, Santini V. In elderly patients with AML, which patients should be considered fit or unfit for standard induction therapy? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012:74-5.
- Estey E. What is the optimal induction strategy for older patients? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2011 Dec;24(4):515-22.
- Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Ellis LR, Levitan D, Pardee TS, Isom S, Powell BL. The feasibility of inpatient geriatric assessment for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Oct;59(10):1837-46.
- Quintás-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, Brandt M, Faderl S, Pierce S, Borthakur G, Garcia-Manero G, Cortes J, Kantarjian H. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood.* 2012 Dec 6;120(24):4840-5.
- Pollyea DA, Kohrt HE, Medeiros BC. Acute myeloid leukaemia in the elderly: a review. *Br J Haematol.* 2011 Mar;152(5):524-42.
- Ferrara F, Palmieri S, Izzo T, Criscuolo C, Riccardi C. Continuous sequential infusion of fludarabine and cytarabine for elderly patients with acute myeloid leukaemia secondary to a previously diagnosed myelodysplastic syndrome. *Hematol Oncol.* 2010 ; 28 (4): 202-8
- Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet.* 2013 Feb 9;381(9865):484-95.
- Grövdal M, Karimi M, Khan R, Aggerholm A, Antunovic P, Astermark J, et al. Maintenance treatment with azacitidine for patients with high-risk myelodysplastic syndromes (MDS) or acute myeloid leukaemia following MDS in complete remission after induction chemotherapy. *Br J Haematol.* 2010 Aug;150(3):293-302.
- Farag SS, Maharry K, Zhang MJ, Pérez WS, George SL, Mrózek K et al. Comparison of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation with chemotherapy in patients age 60-70 years with acute myelogenous leukemia in first remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Dec;17(12):1796-803.
- Ferrara F, Palmieri S, Pedata M, Viola A, Izzo T, Criscuolo C, Mele G. Autologous stem cell transplantation for elderly patients with acute myeloid leukaemia conditioned with continuous infusion idarubicin and busulphan. *Hematol Oncol.* 2009 Mar;27(1):40-5. ■

MESA REDONDA V

Simposio de Banco de Sangre. En memoria del Dr. Alfonso Gómez-Pineda

SITUACIÓN DE LA DONACIÓN DE CORDÓN EN LA COMUNIDAD DE MADRID ¿CÓMO MEJORAR?

Dr. Richart. Dra. Barbolla.

Banco de Sangre de Cordón Umbilical. CT Madrid

INTRODUCCIÓN:

La definición de la donación de sangre de cordón umbilical (SCU) se establece a partir de los requisitos generales (ONT) que admiten como posibles donantes a aquellas mujeres sanas que no tengan riesgo de transmitir ninguna enfermedad infecciosa ni genética y que manifiesten su deseo de ser donantes y den a luz en una maternidad acreditada por la autoridad sanitaria como competente para la recogida de SCU.

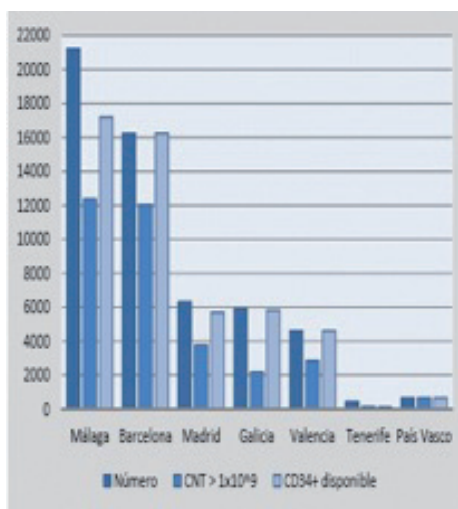
Dicha donación, así como el posterior tratamiento de la misma (transporte, selección, procesamiento, etc) debe seguir las recomendaciones y requisitos establecidos por la legislación vigente. Actualmente, el marco legal de referencia se constituye a partir de la Directiva Europea 2006/17/CE que aplica las normas de calidad y seguridad en la donación, obtención, evaluación, procesamiento, preservación, almacenamiento y distribución de células y tejidos humanos recogidas en la Directiva 2004/23/CE. Estos contenidos han sido adaptados a nuestra propia legislación estatal (RD 1301/2006) y autonómica (LMC 2006/175 y LMC 2006/206).

En los años 2006 y 2007 a instancias de la ONT y de las reuniones del Consejo interterritorial se crea el Plan Nacional de Sangre de Cordón Umbilical que sin tener carácter de ley se convierte, no obstante, en referente obligado para tratar de armonizar los criterios y procedimientos relativos a este tipo de donación y procesamiento de progenitores hematopoyéticos. Dicho Plan establece además unos objetivos cuantitativos para el territorio español de 60.000 unidades en 2013 y su reparto correspondiente por comunidades autónomas (8.000 en el caso de Madrid).

En nuestro país existen un total de siete bancos públicos de SCU situados en: Andalucía, Canarias, Cataluña, Galicia, Madrid, País Vasco y Valencia a los que queda referenciada la donación de las restantes CC.AA. Dichos bancos centralizan la información de sus unidades en el registro único de progenitores hemopoyéticos (REDMO).

REDMO inició su andadura en 1991 con el registro de donaciones de médula ósea, para extender más adelante su actividad a los restantes progenitores.

En 1994 se firma el Acuerdo Marco con el Ministerio de Sanidad y ya en 2002 con las distintas CC.AA una vez transferidas



Bancos públicos SCU

Fuente: Memoria anual REDMO 2012

las competencias sanitarias. REDMO ocupa un papel central en el empleo de las unidades al ser registro de toda la información de las mismas en el territorio español y canal de las peticiones de progenitores efectuadas dentro y fuera de nuestro país. A tal fin, REDMO se encuentra integrado en los registros internacionales BMDW (Bone Marrow Donors Worldwide) e IMDIS (International Marrow Donor Information System).

2. Actividad del Banco SCU de Madrid.

El Banco de SCU de la Comunidad de Madrid está físicamente ubicado en el Centro de Transfusión. Su actividad se remonta a 1997, año en el que se procesa y almacena la primera unidad hasta llegar a las 6500 que existen en la actualidad. En 1998 se inicia el registro de unidades de nuestro banco en REDMO y al año siguiente se emplea la primera unidad de SCU del CT para trasplante de un paciente madrileño.

Otros hitos que marcan la historia de nuestro Banco son el traslado en 2004 de las instalaciones a nuestra actual ubicación, la llegada en 2005 de 2177 unidades de SCU tras el fin de actividad del, hasta entonces, otro depósito público de SCU en el Hospital 12 de Octubre, la expansión de la donación de SCU a toda la CM a lo largo de 2009-10 mediante acuerdos de colaboración con todas las maternidades públicas y el desarrollo de mejoras en el banco a lo largo de 2011-12 para conseguir la acreditación del mismo. Actualmente, y dentro del nuevo Plan elaborado al respecto desde la ONT, se están intensificando las actuaciones dentro de la donación de progenitores hemopoéticos en médula ósea que representa otra de las áreas de trabajo del CT de Madrid.

A 31 de diciembre de 2012, el banco de SCU de la CM dispone de un total de 6500 unidades almacenadas y listas para su aplicación clínica. En los últimos 3 años, las cifras de donación de SCU permanecen estables en torno a 4.000 donaciones/año y con un procesamiento promedio de unas 450 en cada ejercicio. Estas tasas de procesamiento relativamente bajas se justifican a partir de unos rigurosos criterios de calidad en la selección de las unidades a congelar en las que exigimos que no existan errores de procedimiento (unidades estériles, acompañadas por el consentimiento informado correctamente completado y de dos tubos de sangre materna para realizar estudio serológico y almacén de seroteca, enviadas y procesadas antes de 48 horas tras el parto) así como un volumen mínimo de 60 ml de SCU y una celularidad mínima de 1.200 millones de células nucleadas totales.

Una vez almacenadas, se envían los datos biológicos que identifican a cada unidad a la base de datos de REDMO, siendo éste el punto de partida para su uso clínico posterior. Estos datos incluyen los resultados del tipaje HLA, recuentos celulares convencionales y por citometría de flujo (CD34), cultivos microbiológicos y su identificación en los casos de aislamientos positivos así como las serologías convencionales (HIV-VHB-VHC) y aquellas de reciente exigencia en los últimos años (HTLV, toxoplasma,...) que con frecuencia obligan a emplear la seroteca de las unidades previamente almacenadas.

3. Indicaciones actuales del trasplante SCU.

Las indicaciones terapéuticas aceptadas para la SCU se agrupan en cuatro grandes categorías:

- 1- Neoplasias oncohematológicas. Constituyen el mayor porcentaje de indicaciones en la casuística general y en particular del CT-Madrid.
- 2- Insuficiencias medulares: aplasia M.O., Fanconi, etc
- 3- Inmunodeficiencias: combinada severa, Wiscott-Aldrich,...
- 4- E. metabólicas: mucopolisacaridosis, adrenoleucodistrofia,...

La petición parte desde el hospital donde se trata al paciente, quien la envía a su registro nacional (en España, REDMO) el cual a su vez contacta con los registros internacionales. El solicitante recibirá un listado de unidades compatibles que han sido seleccionadas en base a los siguientes criterios:

- 1- Celularidad precongelación (CNT > 2 x 10⁷ / kg y CD34 > 1.5 x 10⁵ / kg)
- 2- Compatibilidad HLA (A y B ; DRB1)
- 3- Grupo sanguíneo
- 4- Banco de procedencia y año de congelación
- 5- CFU-GM
- 6- Otros datos: ampliación de serología, despistaje hemoglobinopatías,...

A partir de ahí, el hospital solicitante envía una petición de informe completo de la unidad/es de su preferencia al banco de SCU y una vez recibido el mismo establece la selección y petición final de la unidad.

De acuerdo con esta sistemática, observamos como en nuestro centro han sido enviadas para trasplante desde que

MESA REDONDA V

Simposio de Banco de Sangre. En memoria del Dr. Alfonso Gómez-Pineda

<SITUACIÓN DE LA DONACIÓN DE CORDÓN EN LA COMUNIDAD DE MADRID ¿CÓMO MEJORAR?>

comenzamos la actividad un total de 212 unidades (70 a pacientes nacionales y 142 al extranjero) siendo, como indicábamos anteriormente, la mayoría para patología onco-hematológica: 57 LAM, 56 LAL, 16, SMD, 8 Linfomas no Hodgkin y 3 Linfomas Hodgkin.

En la estadística nacional, el trasplante de SCU tuvo un incremento notable entre 2006 y 2011, con un discreto retroceso en 2012, en paralelo con la actividad total trasplantadora en la que ocupa el segundo lugar tras el trasplante de progenitores de sangre periférica.

A lo largo de los últimos años, nuestro banco ha experimentado un incremento de actividad a partir de la incorporación de nuevas maternidades al programa (totalizan 25, actualmente) con un aumento tanto en las unidades donadas (promedian 4000 / año) como procesadas y almacenadas (en torno a 500 en los últimos 3 años). Sin embargo, esta mayor actividad no ha encontrado paralelismo en la solicitud/emisión de informes de las unidades de SCU ni en su salida a trasplante. Por este motivo, así como por nuestro interés en implantar mejoras en el sistema de calidad, es por lo que hemos iniciado el proceso de acreditación por el CAT.

3.1 Relación con las maternidades.

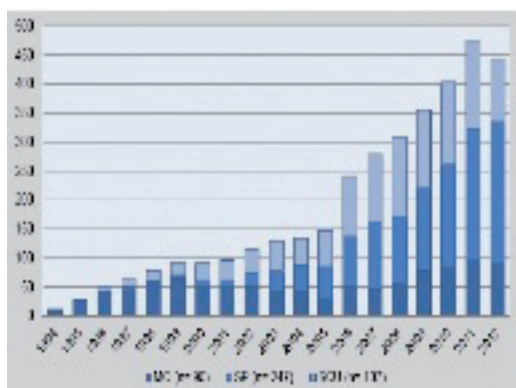
El CT mantiene contacto habitual con todas las maternidades incluidas en el programa de donación de SCU. Ello comporta la mutua obligación de intercambio de información, datos estadísticos de la donación y del procesamiento de SCU, así como las incidencias y mejoras al respecto que sean detectadas. Esta relación se establece a través de los responsables de los equipos de extracción en cada maternidad así como de sus Servicios de Transfusión que reciben y custodian en las condiciones adecuadas de temperatura las unidades de SCU y se constituyen en eslabón indispensable en la cadena de la donación de SCU.

3.2 Donación dirigida.

Otra área significativa de actividad es la constituida por las donaciones dirigidas (donación para uso autólogo eventual). Se trata de un caso particular dentro de la donación de SCU en el que la sangre donada queda reservada para un familiar de primer grado del recién nacido que se encuentra enfermo por una patología de clara indicación (efectiva o virtual) de trasplante de progenitores. Sería, por ejemplo, el caso del nacimiento de un hermano de un niño con una leucemia.

En estas circunstancias, tras la solicitud a nuestro banco por el facultativo responsable del paciente, se analiza si el caso cumple o no con los criterios mencionados, para finalmente procesar y congelar dicha unidad cuyos datos no son enviados a REDMO, sino que queda a disposición privativa del enfermo.

En el período 2009-12 hemos recibido un total de 52 peticiones de este tipo de donación para 48 enfermos. Se aceptaron 41 pacientes y los demás fueron desestimados al ser referenciados a su CC.AA. de origen o, en otros casos, por no estar



Trasplante Progenitores Hematopoyéticos en España

Fuente: Memoria anual REDMO 2012

reconocida la indicación de trasplante para su patología.

Los 41 casos aceptados corresponden a un total de 11 servicios clínicos en los que 3 de ellos acumulan un total de 29 pacientes.

La indicación corresponde a un total de 13 enfermedades siendo la leucemia aguda linfoblástica el motivo más frecuente de petición (17 enfermos), lo cual es lógico dada la exigencia de parentesco y que los padres están en un rango adecuado de edad para la fertilidad.

Dada la singularidad de este tipo de donación, planteamos como política habitual el procesamiento de todas las unidades. Sin embargo, con los criterios habituales, tan sólo 11 de las donaciones hubiesen sido aptas por celularidad y volumen.

Se realiza seguimiento en todos los casos. No obstante, en el contexto de este estudio, sólo disponemos de datos fiables en 20 de los pacientes y observamos que no ha sido empleada ninguna de las unidades y que en 19 de los casos los enfermos permanecen estables respecto al momento de la solicitud, sin datos de progresión en su enfermedad, por lo que podemos concluir, en la experiencia recogida, que se trata de una donación mayoritariamente empleada como argumento terapéutico de reserva.

4. Objetivos.

Una vez revisada la actividad de nuestro banco, podemos ahora plantearnos nuestros objetivos, directrices y áreas de mejora para los próximos años:

- 1- Acreditación del Banco de SCU CM (CAT)
- 2- Formación en las maternidades. Mejora ratios de procesamiento.
- 3- Alcanzar los objetivos cuantitativos establecidos (8.000 uds.)
- 4- Incrementar la calidad de las nuevas unidades almacenadas (mayor celularidad)
- 5- Renovación de las unidades ya congeladas (antigüedad / celularidad)
- 6- Actualización del censo y datos de las unidades ya congeladas (revisión seroteca y controles de calidad).

BIBLIOGRAFIA:

Plan Nacional de Sangre de Cordón Umbilical. <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/plannscu.pdf>

Sangre de cordón umbilical : trasplante de progenitores y calidad de los bancos de cordón. M. Torrabadella. S. Querol. Programa educacional XXI Congreso Nacional de la SETS.

Memorial anual REDMO 2012

http://www.fcarreras.org/es/memorias-anuales_45810

Quality rather quantity: the cord blood bank dilemma. Querol S., Gómez S.G., Pagliuca A., Torrabadella M., Madrigal J.A. Bone Marrow Transplantation. 1 March 2010; doi:10.1038/bmt.2010.7 ■

MESA REDONDA V

Simposio de Banco de Sangre. En memoria del Dr. Alfonso Gómez-Pineda

MOVILIZACIÓN Y RECOLECCIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA

C. Zamora de Pedro, M. Hernández Jodra, G. Moreno Jiménez.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN:

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se considera hoy día una terapia fundamental en el tratamiento de diversas enfermedades, siendo la fuente de células la médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical. En los años 50 el descubrimiento de la existencia de progenitores hematopoyéticos en sangre periférica (PSP) y años después de su capacidad para reconstituir el sistema hematopoyético después de un tratamiento mieloablativo, sentaron las bases para el desarrollo del trasplante utilizando estas células (TPSP) en años posteriores (1). En condiciones basales el número de PSP es muy bajo, por lo que los primeros intentos de trasplante fallaron debido a que la cantidad de células obtenidas era insuficiente. La observación del aumento de PSP en la fase de recuperación tras quimioterapia mieloablativa y el desarrollo de los separadores celulares permitió obtener un producto adecuado para conseguir la reconstitución hematopoyética. El descubrimiento de los factores de crecimiento hematopoyético y de su capacidad para movilizar CPSP fue otro hito en el desarrollo de estos trasplantes en los años 80, que progresivamente fueron sustituyendo a los trasplantes de médula ósea, primero a los autólogos y posteriormente también a los alogénicos. Según datos de la EBMT (2), en el periodo de 1990 a 2010, la fuente de progenitores fue de PSP en un 99% de los autotrasplantes y en 71% de los alogénicos.

El objetivo de este trabajo es revisar los distintos aspectos relacionados con el tratamiento de movilización y con los procedimientos de recolección de los PSP desde su inicio hasta el momento actual

MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

La movilización inducida por la quimioterapia (QT) fue la primera técnica utilizada para incrementar el número de PSP, basándose en la observación de que durante la fase de recuperación post.-QT se producía un incremento de 20 a 80 veces de estas células. Su gran inconveniente es la dificultad para la programación de las aféresis, además del mayor riesgo de toxicidad, de infecciones y hospitalización.

Un gran avance supuso en los años 80 la aparición de los factores de crecimiento, capaces de regular la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas. El factor estimulador de colonias granulocitarias, G-CSF (Filgrastim) se utilizó inicialmente con el fin de mejorar los efectos adversos de la neutropenia secundaria a QT, pero pronto se vió su capacidad para movilizar los PH desde la MO a la SP. Su administración tras QT incrementa el número de PSP entre 100 y 1000 veces respecto a los valores basales, por lo que empezó a utilizarse solo o en combinación con la QT. Requiere una administración diaria, siendo la dosis más aceptada actualmente 10 ug/kg/d, bien sea en una inyección única o mejor fraccionada cada 12 horas. Una gran ventaja del G-CSF es que permite programar con exactitud el comienzo de las aféresis, ya que su efecto movilizador máximo se produce hacia el 4º o 5º día de su administración.

Los efectos adversos ligados a este factor son en su mayoría leves como fiebre, dolores óseos y mialgias, y solo excepcionalmente se han descrito efectos graves, como rotura de bazo. El desconocimiento y temor al posible desarrollo de enfermedades hematológicas a largo plazo de estos fármacos, y las consideraciones éticas consiguientes (3) retrasó su uso en donantes hasta mediados de los años 90. En un estudio multicéntrico español (4) de 1436 donantes, un 51% con un seguimiento de 5 años, no se detectó mayor riesgo de desarrollo de tumores ni enfermedad hematológica.

Otros factores de crecimiento utilizados han sido el G-CSF glicosilado (Lenograstim), con similares resultados y efectos adversos que el G-CSF, el GM-CSF, factor estimulador de colonias granulocito-macrofágicas (sargramostim), con menor capacidad de movilización que el G-CSF, y el Stem Cell factor, rhSCF, (Amcestim), apenas utilizado por el riesgo de reacciones anafilácticas (5). Existe también una forma pegilada del G-CSF (Pegfilgrastim), con la ventaja de tener una acción más prolongada que el G-CSF, de hasta 14 días, y requerir una única dosis, de 6 o 12 mg, y con una eficacia similar para movilización que el G-CSF, pero con un uso hasta ahora muy limitado, quizá determinado por su mayor coste.

Desde la aparición de los factores de crecimiento la mayor parte de los esquemas de movilización utilizados consisten en la administración aislada de G-CSF o menos frecuentemente de G-CSF+ QT, dependiendo la elección del método de la experiencia del centro trasplantador y del diagnóstico y situación clínica particular de cada paciente. Se ha observado que un 5-40% de casos, especialmente pacientes con MM o linfoma, no movilizan suficientemente, condicionando la realización del trasplante. Factores como edad avanzada, el tratamiento con determinados fármacos (fludarabina, melfalan, lenalidomida) o radioterapia extensa, pueden contribuir a esa mala movilización.

Hasta hace pocos años los intentos de removilizar a estos pacientes aumentando las dosis de G-CSF, o combinando con QT o con otros factores de crecimiento, han sido poco eficaces. El mejor conocimiento en los últimos años de los mecanismos implicados en la movilización de PH desde sus nichos medular y endoóseo hasta la sangre periférica ha permitido encontrar nuevos fármacos, como el AMD3100 (plerixafor), que actúa como antagonista de la unión del factor estromal SDF1 (CXCL12) con el receptor CXCR4 (6). Se ha comprobado que este nuevo factor, utilizado junto con G-CSF consigue la movilización hasta en un 60% de pacientes con problemas de movilización. Su elevado coste aconseja un uso racional, (7), reservándose para el caso de malos movilizadores y siguiendo determinados protocolos, la mayoría de los cuales sugieren su aplicación en: 1) pacientes con factores de riesgo, que el día +4 tengan cifras de 2-10 células CD34+/ul, 2) en pacientes que presenten estas cifras el día +5, previsto de inicio de aféresis, o 3) que el producto de aféresis tenga $<0,5 \times 10^6/\text{kg}$. Su uso está limitado además a pacientes con MM, y linfomas, no siendo aconsejable su uso en pacientes con leucemia por el riesgo de exacerbación de la enfermedad. Los efectos adversos que produce son similares a los del G-CSF y con frecuencia molestias abdominales y diarrea. Sus efectos a largo plazo son todavía desconocidos, por lo que su aplicación en donantes está todavía limitada.

En nuestra experiencia encontramos un 30% de pacientes, con MM o linfoma, no movilizadores (17,7%) o malos movilizadores (12,4%). En el año 2009 se inició el tratamiento con plerixafor, estableciendo un protocolo de uso, consiguiendo la movilización de un 60% de estos pacientes. En un estudio posterior se observó que la movilización utilizando plerixafor, fue eficaz en un 87% de los pacientes con factores de riesgo y en un 50% de los pacientes sin factores de riesgo conocidos(8).

A pesar de la ayuda del plerixafor, todavía se observa una proporción de pacientes que, sin tener factores de riesgo, y por causas hoy día desconocidas, algunas quizá determinadas genéticamente, no son capaces de movilizar. Por ello hay que esperar que las investigaciones en curso consigan encontrar otro fármaco útil para estos pacientes: inhibidores alternativos de CXCR4, inhibidores de VLA-4 (natalizumab), la combinación de bortezomib con G-CSF en pacientes con MM, la utilización de hormona paratiroidea +G-CSF, etc.

RECOLECCIÓN DE PSP: SEPARADORES CELULARES

Para la recolección de PSP se utilizan aparatos que, por medio de la centrifugación, permiten separar los distintos componentes celulares de la sangre, específicamente la fracción linfomonocitaria, que se encuentra en la capa leucocitaria. Hay separadores de flujo discontinuo (Haemonetics MCS+) y de flujo continuo, como el Fresenius AS-104, el Baxter Amicus, CS-3000 + Plus (Baxter), Cobe Spectra y, más recientemente, la Spectra Optia (Terumo). En nuestro medio los más utilizados han sido la CS-3000 y la Cobe Spectra. Las diferencias entre ellos radican en: la posibilidad de única o doble punción, el grado de automatización, el volumen extracorpóreo, el tiempo total de proceso, el volumen del producto final, la cantidad de células recogidas y la pureza de las mismas.

Para conseguir una correcta separación de los componentes celulares los aparatos de aféresis necesitan un flujo continuo y homogéneo, lo cual requiere un buen acceso venoso, siendo necesario recurrir a la colocación de un catéter venoso central cuando las venas periféricas no son adecuadas. En general los procedimientos de aféresis son bien tolerados, siendo la mayoría de los efectos adversos asociados leves, derivados de la hipocalcemia producida por la infusión de citrato. Habitualmente dan lugar a parestesias periorales, que pueden tratarse mediante la administración de calcio oral o la infusión continua de calcio durante el procedimiento. Otros problemas como hipotensión, náuseas, vómitos, arritmia o hemólisis son mucho más raros. La utilización de catéteres centrales comporta riesgos añadidos, relacionados con su inserción, como neumotórax, enfisema pulmonar, infecciones o trombosis del catéter.

Para obtener un número suficiente de PSP es necesario procesar grandes volúmenes sanguíneos, siendo lo más habitual entre 2 y 3 volemias por cada procedimiento, aunque hay grupos que prefieren las leucoaféresis de grandes volúmenes (LGV), en las que se procesa entre 4 y 6 volemias, utilizando en estos casos heparina junto al ACD, con el fin de disminuir la cantidad de citrato infundida al paciente (9). En las LGV parece producirse una mayor movilización de PH a la sangre periférica que en las aféresis estándar, especulándose que la heparina pueda influir también, ya que una molécula de adhesión que se fija a la heparina (PECAM-1, CD31) parece ejercer una importante acción en la movilización de células periféricas. Las LGV tienen la ventaja de que permitirían obtener más PH y reducir el número de aféresis, pero el inconveniente de un mayor tiempo de proceso y una trombopenia post-aféresis más pronunciada que en las aféresis estándar.

La colección de SP en niños, sobre todo en los de peso menor de 20 kg, puede dar lugar a problemas hemodinámicos y metabólicos debido a su pequeña volemia, ya que el volumen extracorpóreo durante la aféresis puede ser superior al 15% de la volemia del paciente. Este problema puede prevenirse, en el caso de utilizar la Cobe Spectra, realizando el cebado de la misma con hematíes leucorreducidos y radiados. En nuestra experiencia, en un estudio realizado en 19 niños, 10 de ellos con

MESA REDONDA V

Simposio de Banco de Sangre. En memoria del Dr. Alfonso Gómez-Pineda

<MOVILIZACIÓN Y RECOLECCIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA>

peso inferior a 20 kg, se realizaron un total de 28 aféresis, siendo bien toleradas y los efectos adversos leves, la mayor parte de ellos relacionados con el citrato.

La determinación del día de inicio de la recolección de células ha ido cambiando a lo largo de los años, a medida que se ha conocido mejor la relación entre células en sangre periférica del paciente y células recolectadas, y que se ha podido disponer de técnicas capaces de determinar con más exactitud la presencia de estas células. El tipo de tratamiento de movilización es determinante, ya que en los pacientes movilizados solo con G-CSF las aféresis se inician en un plazo fijo, habitualmente al 4º o 5º día del comienzo del tratamiento, mientras que en los movilizados sólo con QT es más difícil determinar el día exacto de comienzo. En los primeros años los criterios más frecuentemente utilizados fueron un número de leucocitos >1000/ul, el porcentaje de linfocitos-monocitos de 30-35% y un nº de plaquetas >70x10⁹/l, pero ninguno de estos criterios era claramente predictivo.

Un gran avance ha sido el conocimiento de que las CPH expresan en su superficie el antígeno CD34 y poder disponer de técnicas para cuantificarlas. En nuestra experiencia, en un estudio de 190 aféresis encontramos una clara correlación entre el nº de CD34+/ul en sangre periférica y CD34+ del producto final de aféresis ($r=0,89$), pero no con las CMN/ul ($r=0,30$)(10). Diversos trabajos parecen indicar que debe haber al menos una cifra de células CD34+ superior a 5/ul para que la recolección sea mínimamente eficaz. En nuestra experiencia encontramos que por debajo de esa cifra en ningún caso se obtienen al menos 0,5x10⁶CD34+/kg, mientras que con cifras superiores a 30 CD34+/ul el contenido de todas las aféresis es superior a 1x 10⁶ CD34+/kg. Algunos autores han sugerido el empleo de fórmulas que permitan predecir la cantidad de células que se van a obtener en un proceso, lo que ayudaría a tomar decisiones individualizadas en cada paciente. La disponibilidad hoy día del plerixafor para los malos movilizadores ha hecho que en los protocolos de uso se haya establecido una cifra más alta, de >10 CD34+/ul para decidir el inicio de aféresis.

Aunque la determinación del nº de unidades formadoras de colonias (CFU-GM) es un buen indicador de repoblación medular, la lentitud en obtener los resultados de estas técnicas hace que no puedan utilizarse como parámetro para determinar el inicio de las aféresis ni el número a realizar.

El nº de aféresis a realizar está determinado por la obtención de una cantidad suficiente de células, basándose en un principio en el recuento de células mononucleadas, oscilando entre 2 y 8x10⁸/kg el número considerado necesario para conseguir el implante. Actualmente se determina por el nº de células CD34+/kg, considerándose un mínimo de 2x10⁶ células CD34+/kg para conseguir un trasplante eficaz, aunque muchos consideran que cifras de 5x10⁶ células CD34+/kg serían las óptimas, ya que se asocian a una recuperación más rápida de los neutrófilos y las plaquetas. En el caso de los trasplantes alogénicos se considera un mínimo de 4x10⁶ CD34+/kg.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Motabi IH, DiPersio JF. Advances in stem cell mobilization. *Blood Reviews* 2012, 26: 267–278.
- 2- Passweg JR, Baldomero H, Gratwohl A, et al., and for the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). The EBMT activity survey: 1990–2010. *Bone Marrow Transplantation* 2012, 47: 906–923.
- 3- McCullough J and Kahn J. T Hematopoietic growth factors—use in normal blood and stem cell donors: clinical and ethical issues. Summary of a conference. *Transfusion* 2008, 48: 2008-2025.
- 4- De la Rubia J, de Arriba F, Arbona C, et al. Follow up of healthy donors receiving granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection. Results of the Spanish Donor Registry. *Haematologica*. 2008, 93: 735-40
- 5- Bensinger W, DiPersio JF and McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplantation* (2009) 43, 181–195.
- 6- Mohty M, Duarte RF, Croockewit S et al. The role of plerixafor in optimizing peripheral blood stem cell mobilization for autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2011, 25: 1-6
- 7- Bik To L, Levesque JP and Herbert KE. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blood* 2011, 118(17): 4530-40.
- 8- Tenorio Nuñez MC, Zamora de Pedro C, Hernández Jodra M, et al. Experiencia de un protocolo de movilización con plerixafor para trasplante autólogo. LIV Reunión nacional de la SEHH, 2012
- 9- Gasóvá Z, Marinov I, Vodvárkova S, et al. PBPC collection techniques: standard versus large volume leukapheresis (LVL) in donors and in patients. *Transfusion and Apheresis Science* 2005, 32: 167–176.
- 10- Cancelas JA, Hernandez-Jodra M, Zamora C, et al. Circulating Stem Cell collection in lymphoma after mobilization with cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor for autologous transplantation. *Vox Sang* 1994,67:362-367 ■

PRODUCCIÓN DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS (PRP) EN EL BANC DE SANG I TEIXITS DE CATALUNYA (BST)

Ramon Salinas Argente, Luciano Rodriguez Gomez, Aurora navarro Cantullera

Banc de Sang i Teixits. Barcelona

INTRODUCCIÓN:

El Plasma Rico en Plaquetas (PRP) es un producto biológico, autólogo (el origen del producto surge del propio paciente que posteriormente lo recibe), no tóxico ni alergénico. Se obtiene mediante el centrifugado de la sangre disponiendo sus componentes-hematíes, leucocitos, plaquetas y proteínas-en diferentes fracciones según el gradiente de su densidad. El PRP tiene múltiples aplicaciones terapéuticas y cada vez es más frecuente su utilización, si bien no existen estudios concluyentes que demuestren objetivamente mejores resultados que otros tratamientos. En la actualidad, el PRP se utiliza principalmente en cirugía como coagulante, sellando y compactando de injerto óseo, pero cada vez es más frecuente su uso como tratamiento regenerativo y antiinflamatorio.

CARACTERÍSTICAS DEL PRP:

Las características del producto PRP son:

- Inductor y Conductor de la regeneración fisiológica.
- Aumenta la vascularización de los tejidos.
- Aumenta la producción de matriz celular.
- Efecto antiinflamatorio que facilita el proceso de regeneración.
- Autólego, no inmunogénico.
- No tóxico y se reabsorbe en días.

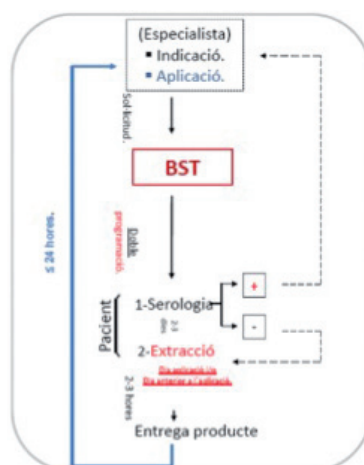
TIPOS DE PRP Y ESTADO ACTUAL:

El PRP se puede presentar en diferentes formatos según el procesamiento que se realice y el tratamiento al que esté destinado. Así se han publicado experiencias con la producción del gel de plaquetas, el plasma rico en factores de crecimiento, las plaquetas liberadas o el lisado de plaquetas.

Actualmente en muchos centros no existe un protocolo definido que determine en qué casos es necesario utilizar el PRP (en ocasiones es difícil de prescribir con anterioridad al tratamiento) y cuáles son las especificaciones que debe tener el producto a suministrar para cada patología. Además no existen investigaciones concluyentes que den evidencias claras de si los productos con características diferentes tienen mejor o peor resultado ante una patología.

Los especialistas que utilizan el PRP para diferentes indicaciones incluyen traumatólogos, otorrinolaringólogos, cirujanos estéticos, cirujanos generales etc. Estos profesionales provienen tanto de centros públicos como privados. No en todos los casos pero si ahora ya en muchos, quieren desarrollar ensayos clínicos para comprobar la eficacia del producto respecto de otros tratamientos al alcance.

Producción de PRP en el BST



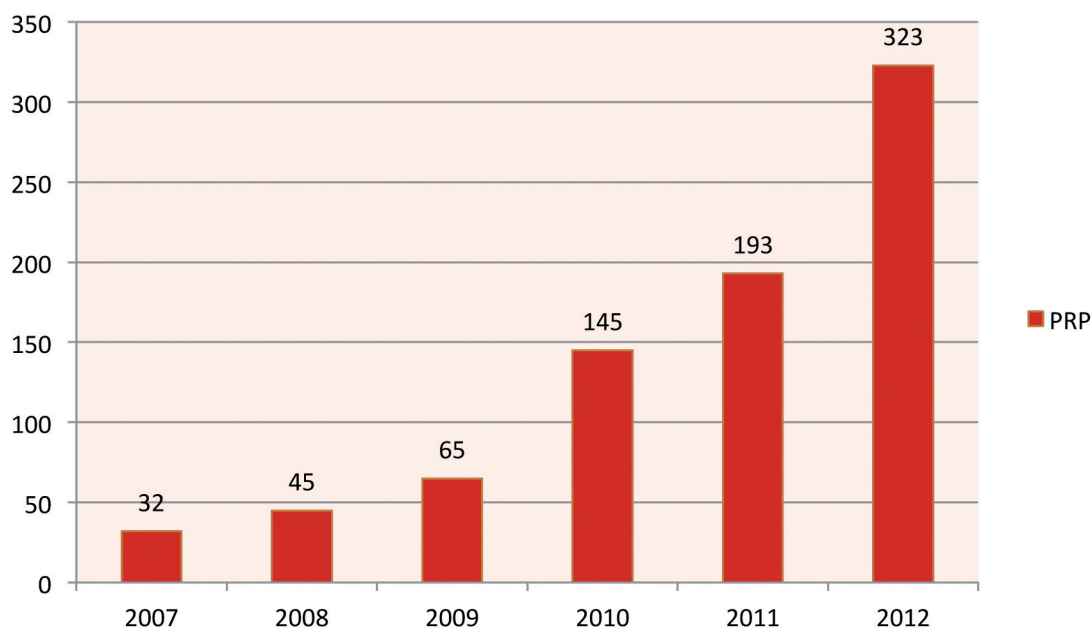
<CONTINÚA EN LA SIGUIENTE PÁGINA>

MESA REDONDA V

Simposio de Banco de Sangre. En memoria del Dr. Alfonso Gómez-Pineda

<PRODUCCIÓN DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS (PRP) EN EL BANC DE SANG I TEIXITS DE CATALUNYA (BST)>

Actividad producción PRP en el BST



CONCLUSIONES

Es importante recalcar que no existen estudios concluyentes sobre cuáles son los productos PRP más eficaces dada la subjetividad a la hora de evaluar la mejora del paciente. El BST participa en dos estudios de investigación que, si bien aún no tienen resultados concluyentes, sí que apuntan a algunos resultados significativos en algunas indicaciones.

Different preparation methods to obtain platelet components as a source of growth factors for local application. R. Zimmermann; R. Jakubietz; E. Strasse; A. Schlegel; J. Wiltfang; R. Eckstein. *Transfusion* 2001; 41:1217-1224

Establishing proof of concept: Platelet-rich plasma and bone marrow aspirate concentrate may improve cartilage repair following surgical treatment for osteochondral lesions of the talus. N.A. Smith; C.D. Murauski; A. Haleem; C.P.Hannon; I.Savage-Elliot; J.G.Kennedy. *World J Orthop* 2012; 3(7):101-108. ■

MESA REDONDA VI

Aspectos específicos del diagnóstico y tratamiento de linfomas no Hodgkin

EL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE EN EL ANCIANO

Dra. Belén Navarro Matilla

Hospital U. Puerta de Hierro. Madrid

INTRODUCCIÓN:

La tendencia actual en el mundo desarrollado es el progresivo envejecimiento de su población. Entre el año 2000 y 2050 la población mundial mayor de 60 años se triplicará.

Es bien conocido que el envejecimiento está asociado al desarrollo de neoplasias. A partir de 2020, el 70% de los tumores se diagnosticarán en pacientes mayores de 65 años. Por otro lado, la incidencia de linfomas se incrementa con la edad; ya en la actualidad, más del 50% de los diagnósticos se hacen en mayores de 60 años, siendo la década de los 70 la que acumula la máxima incidencia.

De todos los linfomas, el más frecuente en general, y también en el anciano, es el difuso de célula grande B, que supone un 40% de todos los nuevos diagnósticos.

¿Cuándo consideramos a un paciente anciano?

Tradicionalmente, y sobre todo en ensayos clínicos, el corte se establece en los 60-65 años o bien cuando el paciente no es subsidiario de recibir un trasplante.

En el linfoma agresivo, es probable que la edad de corte más adecuada sean los 65 años, si bien las comorbilidades, los síndromes geriátricos y la dependencia son realmente frecuentes a partir de los 75 años.

Diferencias entre el LDCGB del joven y del anciano

Las características clinicobiológicas, la histología, las alteraciones genéticas y el comportamiento en general de estos tumores no varían con la edad. La peor respuesta en estos pacientes, no se debe a la enfermedad en sí, sino a la imposibilidad en muchos casos de completar un tratamiento óptimo.

Dentro de los tres tipos de LDCGB que se diferencian por perfiles génicos de expresión, el activado (ABC) es más frecuente en el anciano, el mediastínico primario es muy raro en estos pacientes y el del centro germinal (CG) tiene una media de edad 8 años más joven que el ABC(1).

Existe un linfoma específico de esta edad, recogido como entidad en la última clasificación de la WHO: "LDCGB del anciano asociado al VEB".

Se trata de un linfoma con una clara distribución geográfica en países orientales como Japón y muy poco frecuente en nuestro medio. Se diagnostica en pacientes con una media de edad de 71 años siendo más del 20% mayores de 90. Su pronóstico es malo, tratándose en muchos casos del subtipo ABC.

Se ha intentado relacionar con una especie de "senescencia" del sistema inmune.

Valoración geriátrica integral. Escala CGA(2)

Dentro de la población de pacientes ancianos podemos diferenciar tres grupos: El paciente "FIT" o con buen estado funcional, de menos de 70 años al que le ofrecemos un tratamiento estándar similar al del joven, el paciente "frágil" que no va a tolerar más tratamiento que el puramente paliativo y el resto de pacientes a los que debemos realizar una valoración geriátrica lo más completa posible, para tomar la decisión de qué tratamiento ofrecerles.

Esta valoración integral debería incluir:

1- El estado funcional: ECOG, Karnofsky.

2- Las comorbilidades. Más del 60% de pacientes mayores de 70 años y más del 85% de los mayores de 80 presentan comorbilidades y éstas suponen por sí mismas un valor pronóstico independiente.

Se utilizan distintas escalas de comorbilidad como la CCI (Charlson Comorbidity Index) o la escala CIRs (Cumulative Illness Rating Scale) que valoran desde la reserva hematopoyética que suele estar disminuida, a la función renal o hepática que son fundamentales para la metabolización adecuada de fármacos.

3- La polimedicación, que es una clara consecuencia de la comorbilidad.

4- La capacidad para la realización de actividades de la vida diaria: (ADL e IADL).

MESA REDONDA VI

Aspectos específicos del diagnóstico y tratamiento de linfomas no Hodgkin

<EL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE EN EL ANCIANO>

5- El estado cognitivo: Valora la presencia de síndromes geriátricos como la demencia (más de un 50% de mayores de 85 años tienen algún grado de demencia), la depresión (muy frecuente y que disminuye la tolerancia y motivación ante los tratamientos), el delirio, las caídas fortuitas, el vértigo o las fracturas espontáneas.

6- El soporte social: Valora el apoyo familiar, las condiciones de vida o los recursos económicos.

7- Estado nutricional.

Teniendo en cuenta los anteriores parámetros, se puede estimar la “expectativa de vida activa del paciente”, es decir, del período durante el cual la persona anciana es independiente funcionalmente.

Sin embargo, recoger toda esta información supone invertir una cantidad de tiempo del que, con frecuencia, el médico no dispone, por lo que actualmente se está trabajando en la elaboración de guías o test rápidos que permitan evaluar la situación funcional del paciente de forma más ágil.

Índice pronóstico

El IPI descrito inicialmente en 1993 con las 5 variables (edad > o < de 60a, LDH, ECOG, estadio y afectación extraganglionar) y los 4 grupos pronósticos (bajo: 0-1, intermedio-bajo: 2, intermedio-alto: 3 y alto: 4-5) se ha intentado modificar para adaptarlo a tiempos más actuales.

Así, se diseñó en la época post Rituximab el R-IPI o IPI revisado que utiliza las mismas variables pero sólo diferencia tres grupos de riesgo (muy bueno: 0, bueno: 1-2 y malo: 3 a 5). No es útil en pacientes ancianos porque no detecta ninguno en el grupo de buen pronóstico al ser éste de 0.

El IPI ajustado por la edad (aaIPI) obvia la edad y la afectación extranodal y diferencia tres grupos de riesgo. Es el más usado en jóvenes.

Por último, se ha diseñado un E-IPI o elderly IPI que considera la edad a partir de los 70 años y diferencia 4 grupos de riesgo. Sus autores defienden que en estos pacientes discrimina mejor los distintos grupos de riesgo y es capaz de detectar más pacientes de bajo riesgo (4).

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE ANCIANO

Pretratamiento:

Consiste en la administración de PREDNISONA 60mg/m² durante 5-7 días(3). Es de vital importancia antes de iniciar cualquier esquema de quimioterapia ya que permite que el primer ciclo se tolere mucho mejor y que se produzcan menos efectos secundarios derivados del mismo.

Además, el paciente con importante deterioro del estado general (por la enfermedad, no por edad o comorbilidades) y alta carga tumoral debería permanecer ingresado los días posteriores al diagnóstico recibiendo tratamiento de soporte, hipouricemiantes y una adecuada hidratación para prevenir el síndrome de lisis tumoral.

Tratamiento de soporte:

El riesgo de neutropenia e infección se incrementa con la edad afectando al 40% de los ancianos frente al 18% de los jóvenes, por lo que es fundamental la utilización de G-CSF de forma profiláctica. Las guías EORTC para el uso de G-CSF recomiendan su utilización en ancianos desde el 1er ciclo R-CHOP.

Si el tratamiento elegido es R-CHOP 14 es imprescindible la utilización de Pegfilgastrim para poder cumplir los plazos. La mayor posibilidad de desarrollar infecciones hace necesaria así mismo la profilaxis antiinfecciosa frente a bacterias, virus y P. Jiroveci. También se puede plantear frente a hongos si las neutropenias son prolongadas.

En pacientes muy ancianos es conveniente, al finalizar la prednisona del ciclo, sustituirla por hidrocortisona que evite la deprivación esteroidea o bien hacer una pequeña pauta descendente(1).

Uso de antraciclinas:

La edad avanzada predispone a una mayor cardiotoxicidad por antraciclinas. En los pacientes con antecedentes cardiológicos o FE<50% es imprescindible su sustitución; las posibilidades son varias: Etopósido, dexrazosano..., pero la más ampliamente utilizada es la doxorubicina liposomal no pegilada (Myocet®).

En los últimos años se han publicado varios trabajos sobre su uso en ancianos que demuestran adecuada eficacia con baja toxicidad cardiaca como "R-COMP" (edad media 72a OS 72% RG 71% y cardiotoxicidad grave en el 4%), "R-COMP-14" (edad media 73a, RG 68% y cardiotoxicidad grave en el 17%) o "R-CMyOP" con Myocet® a dosis intermedias (30mg/m²) para pacientes frágiles.

Tratamiento en el paciente con adecuado estado funcional (FIT) y bajo riesgo (estadios I y II no bulky, IPI bajo).

El grupo francés GELA publicó en 2002(5) el 1er estudio aleatorizado CHOP vs R-CHOP en mayores de 60 a y en 2010(6) el seguimiento del mismo a largo plazo. A día de hoy, nadie pone en duda que el tratamiento de elección es R-CHOP, el dilema sigue estando en la intensidad de dosis: cuántos ciclos administrar (4 o 6), cada cuánto tiempo (14 o 21) y si debemos o no consolidar con RT tras la QT.

El estudio RICOVER-60(7), con 1222 pacientes, concluye que incluso en los de bajo riesgo, el mejor esquema es R-CHOP 14 x 6 y alegan para no administrar tratamientos acortados, la mayor tasa de recaídas cuando los tratamientos se acortan a 3-4 ciclos. Cabe reseñar que en este estudio se incluyeron pocos pacientes mayores de 70 años y con IPI alto.

El grupo francés publicó en 2007(8) un estudio en pacientes mayores de 60 a y bajo riesgo comparando CHOP-x 4 vs CHOP x 4 + RT concluyendo que la RT no aportaba mejores resultados.

Sin embargo, los canadienses de British Columbia abogan por un tratamiento acortado a 4 ciclos añadiendo o no RT en función del resultado de un PET realizado tras 3 ciclos(9).

Tratamiento en el paciente FIT y alto riesgo

El estándar sigue siendo R-CHOP 21 x 6 ciclos.

- Los grupos alemanes desde el estudio RICOBER-60(7) siguen apostando por R-CHOP 14 x 6 ciclos.

Sus estudios posteriores se centran en cuál es la dosis de Rituximab adecuada: El DENSER-R-CHOP14 concluyó mejores resultados con 12 dosis frente a 8 en pacientes con IPI alto (3 a 5) (RC 83% vs 78% y SLE 74% vs 65%). En ASCO 2012 presentaron un trabajo que demuestra la influencia del sexo y el peso (mejores resultados en mujeres de < de 60kg) en la farmacocinética y por tanto, en el aclaramiento del Rituximab concluyendo la necesidad de individualizar las dosis para optimizar los resultados.

Sin embargo, los estudios franceses e ingleses, aunque no son completamente comparables, no han demostrado superioridad del R-CHOP 14.

- El grupo GELA presentó en ASCO 2012 el análisis final del estudio LNH03-6B comparando R-CHOP 14 y 21 x 8 ciclos en 602 pacientes de entre 60 y 80 años (media 70) y aIPI≥1 concluyendo que no existen diferencias significativas entre ambos grupos ni en eficacia ni en toxicidad.(10)

- El grupo inglés presentó en ASCO 2009 resultados de 1080 pacientes de más de 61 años randomizados a R-CHOP21 x 8 vs R-CHOP14 x 6 concluyendo igualmente que ambos regímenes tenían similar toxicidad y eficacia.(11)

La opción de añadir RT en este grupo de pacientes también es controvertida: se ha utilizado en masas bulky al diagnóstico (hay estudios que demuestran que no aporta beneficio) y en masas residuales PET + tras finalizar tratamiento.

Pacientes de más de 80 años

La presentación y los factores pronósticos son similares a los de pacientes más jóvenes, sin embargo, las comorbilidades, los síndromes geriátricos y una función hemopoyética disminuida dificultan el tratamiento y empeoran los resultados.

El GELA publicó en 2011 un estudio con 150 pacientes de entre 80 y 95 años (media 83) y ECOG≤2, tratados con R-miniCHOP 21 obteniendo RC y RCi del 62% y supervivencia a 2 años del 59% con toxicidades aceptables.(12)

Tratamiento del paciente frágil

Son pacientes de más de 85 a, sin autonomía para el manejo diario, y con una importante dependencia. En general, y siempre a criterio del médico, son candidatos únicamente a tratamientos paliativos como Rituximab en monoterapia (efecto limitado y de muy corta duración), Bendamustina (resultados controvertidos) o PEP-C oral.(3)

Recaída o refractario

El pronóstico de estos pacientes es muy malo.

-Una mínima proporción son candidatos a trasplante tras un tratamiento de rescate tipo DHAP, ESHAP o ICE. Los acondicionamientos deben ser poco agresivos y la mortalidad relacionada con el procedimiento es alta.

-Regímenes con gemcitabina y platino como R-DHA0x o R-GemOx-14 han demostrado eficacia y aceptable tolerancia en estas situaciones.

-RT local en masas sintomáticas.

MESA REDONDA VI

Aspectos específicos del diagnóstico y tratamiento de linfomas no Hodgkin

<EL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE EN EL ANCIANO>

-Ensayos clínicos con nuevos fármacos que prometen escasa toxicidad y mayor especificidad antitumoral por ir dirigidos a dianas terapéuticas: Ac monoclonales (GA 101, Ofatumumab), agentes biológicos como inmunomoduladores/ antiangiogénicos (lenalidomida, everolimus, rapamicina) o inhibidores de tirosin-kinasas (BTK, fostamatinib, PI3K, etc).

Recientemente, se han publicado buenos resultados clínicos con el empleo de Ibrutinib en pacientes con LDCGB activado recidivante/refractario.

CONCLUSIÓN:

El LDCGB tiene una importante prevalencia en el paciente anciano aunque la mayoría de los ensayos clínicos tengan como población diana al paciente joven.

Necesitamos herramientas sencillas y de rápida valoración del paciente anciano así como ensayos clínicos específicos de esta población que nos permitan decidir el tratamiento más adecuado en cada caso y así alcanzar la máxima respuesta con la menor toxicidad posible.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Pfreundschuh M, et al. Blood 2010;116:5103-5110
- 2- Balducci L, Beghe C. Crit Rev Oncol Hematol. 2000;35 (3):147-154.
- 3- Sarkozy C, et al. Clin Cancer Res Published Online First January 21, 2013.
- 4- Advani RH, et al. Br J Haematol. 2010;151:143-51.
- 5- Coiffier B, et al. N Engl J Med. 2002; 346:235-42.
- 6- Coiffier B, et al. Blood. 2010; 116:2040-5.
- 7- Pfreundschuh M, et al. Lancet Oncol. 2008;9:105-16.
- 8- Bonnet C, et al. J Clin Oncol. 2007; 25:787-92.
- 9- Sehn LH, et al. Annals of Oncol. 2011;Lugano [Abstract 028].
- 10- Delarue R, et al. ASCO 2012. Abstract 8021.
- 11- Cunningham D, et al. ASCO: J Clin Oncol; 2009.
- 12- Peyrade F, et al. Lancet Oncol. 2011; 12:460-8. ■

MESA REDONDA VI

Aspectos específicos del diagnóstico y tratamiento de linfomas no Hodgkin

LINFOMAS Y VIRUS

Dra. M^a. Ángeles Pérez Sáenz

Hospital U.Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Aproximadamente el 12% de todos los cánceres humanos están asociados a virus oncogénicos. Los linfomas constituyen un grupo heterogéneo y en algunos subtipos la evidencia epidemiológica apunta hacia una causa infecciosa. Los mecanismos de patogénesis nos permiten agrupar los virus asociados a linfomas en 3 grupos:

- Aquéllos capaces de transformar linfocitos infectándolos directamente y que alterando las funciones celulares promueven la división celular. Ej: virus de Epstein Barr (EBV), herpesvirus humano 8 (HHV-8) y virus linfotrópico humano tipo I (HTLV I).
- Los que inducen una depleción profunda de linfocitos CD4 y ocasionan un síndrome de inmunodeficiencia, como el VIH.
- Los que generan estimulación crónica como es el caso del virus de la hepatitis C.

El virus de Epstein Barr fue el primer virus implicado en oncogénesis, es capaz de transformar linfocitos y se ha asociado a diversos subtipos de linfoma de Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH) (tabla 1). En los individuos sanos infectados (cerca del 90% de la población global) la replicación viral y proliferación de células B transformadas esta suprimida por una inmunidad celular T competente. Los pacientes con defectos en la inmunidad celular congénita, adquirida o yatrogénica están en riesgo de desarrollar un linfoma asociado a EBV (tabla 2).

El HTLV-1 es un retrovirus endémico en el sur de Japón y en el Caribe donde la infección ocurre en la infancia y confiere un riesgo acumulativo del 5% de desarrollar un subtipo raro de LNH: leucemia-linfoma T del adulto.

El HHV 8 causante del sarcoma de Kaposi está presente en casi el 100 % de los linfomas de cavidades y está asociado a la enfermedad de Castleman multicéntrica, que evoluciona a linfoma plasmablastico en un alto % de casos.

El virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) causa LNH principalmente a través de una profunda inmunosupresión celular que genera disrregulación de la activación y proliferación de células B, además de estimulación antigénica crónica. El EBV es el virus oncogénico más frecuentemente implicado en los LNH asociados a VIH y está presente hasta en el 40% de los casos.

Hay 3 grupos de linfomas asociados a VIH:

1. LNH sistémicos que suponen el 80% de los casos : Linfoma B difuso de célula grande (EBV+ en el 50%), linfoma de Burkitt (EBV+ en el 30% de los casos.) linfoma de Hodgkin y linfoma plasmablastico.
2. Linfomas primarios de SNC (15% del total) expresan EBV en casi en el 100% de los casos.
3. Linfomas primarios de cavidades en el que HHV 8 está siempre implicado.

En la medida en que la terapia antiretroviral combinada ha restablecido la inmunidad celular, la incidencia global de linfomas asociados a VIH ha descendido significativamente, excepto en el linfoma de Burkitt y en el linfoma de Hodgkin, menos condicionados por la cantidad de células CD4.

El *virus de hepatitis C* está implicado en el desarrollo de LNH principalmente a través de la estimulación crónica del sistema inmunitario. La infección por VHC se asocia a un trastorno linfoproliferativo de bajo grado: la crioglobulinemia mixta, que puede evolucionar a LNH.

La regresión de linfomas asociados a VHC tras terapia antiviral probablemente representa el mayor argumento a favor del papel del virus en la linfomagénesis. La participación del VHB está menos explorada pero también se sospecha que pueda haber un mecanismo similar.

De los 3 mecanismos de linfomagénesis: transformación linfocitaria, inmunosupresión y estimulación antigénica; los 2 primeros colaboran de forma sinérgica, como es el caso del virus VIH junto a EBV o HHV 8; sin embargo, la inmunosupresión puede resultar antagónica para aquellos agentes que intervienen mediante estimulación antigénica crónica y precisan de una mínima inmunocompetencia (VIH y VHC). No se ha demostrado un mayor riesgo de LNH en población VIH y VHC positivos o en receptores de trasplante de órgano solido VHC positivo.

MESA REDONDA VI

Aspectos específicos del diagnóstico y tratamiento de linfomas no Hodgkin

<LINFOMAS Y VIRUS>

Los avances recientes en la quimioinmunoterapia de los linfomas han mejorado la tasas de curación, sin embargo, esto no es tan evidente en algunos de los linfomas asociados a infección vírica; los linfomas VIH-EBV+, los linfomas de cavidades, el linfoma plasmablastico, LNH T/NK nasal y la leucemia-linfoma T del adulto que continúan causando una gran morbimortalidad. Por otra parte, los síndromes linfoproliferativos asociados a herpes virus (EBV y HHV-8) representan un reto en el seguimiento multidisciplinario de pacientes con trasplantes de órgano sólido y de progenitores hemopoyéticos.

Las terapias dirigidas frente a la latencia viral ofrecen la ventaja de explotar la presencia del virus oncogénico para eliminar las células tumorales infectadas. Este concepto está emergiendo en ensayos clínicos y promete avances en nuestro conocimiento y terapia de neoplasias asociadas a virus.

TABLA 1

LINFOMAS B ASOCIADOS A EBV EN INMUNOCOMPETENTES	EBV+
Linfoma de Burkitt endémico	100 %
Linfoma de Burkitt esporádico	20-30 %
Linfoma de Hodgkin clásico	40 %
Linfoma B, difuso de célula grande asociado a inflamación crónica	~70 %
Linfoma B, difuso de célula grande asociado a la edad	100 %
Granulomatosis linfomatoide	100 %
LINFOMAS T ASOCIADOS A EBV EN INMUNOCOMPETENTES	EBV+
Linfoma T angioinmunoblástico	>90 %
Linfoma T/NK extranodal, tipo nasal	100 %
Leucemia de células NK agresiva	>90 %

TABLA 2

LINFOMAS ASOCIADOS A EBV EN INMUNODEPRIMIDOS	EBV+
Enf. linfoproliferativa post-transplante (células B)	>90 %
Enf. linfoproliferativa post-transplante (células NK/T)	>70 %
Linfoma de Burkitt (VIH)	25–35%
Linfoma de Hodgkin (VIH)	>80%
Linfoma de cavidades	>80%
Linfoma plasmablástico	~70%
Linfoma plasmablástico tipo oral	100%
Linfoma primario de SNC (VIH)	>90%
Linfoma asociado a inmunodeficiencia primaria	>90%
Otros linfomas asociados a inmunodeficiencia yatrogénica	40–50%

BIBLIOGRAFIA:

Engels. E A. Infectious Agents as Causes of Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(3). March 2007.

Carbone A, Gloghini A, Giampietro Dotti A. EBV-Associated Lymphoproliferative Disorders: Classification and Treatment. *The Oncologist* 2008;13:577–585.

Roschewski Mark, MD. EBV-associated lymphomas in adults. *Best Pract Res Clin Haematol* . 2012 March ; 25(1): 75–89.

Du M-Q, Bacon C M, Isaacson P G. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 and lymphoproliferative disorders. *J Clin Pathol* 2007;60:1350–1357.

Dunleavy Kieron and Wyndham H. Wilson. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood*, 2012 ;119 (14):3245-3255.

Carbone A, Cesarman E, Spina M, Gloghini A, Schulz TF. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood*. 2009;113(6):1213-1224.

Ramos JC, Lossos I. Newly emerging therapies targeting viral-related lymphomas. *Curr Oncol Rep* (2011) 13:416-4. ■

MESA REDONDA VI

Aspectos específicos del diagnóstico y tratamiento de linfomas no Hodgkin

LINFOMAS DE DIFÍCIL TIPIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Socorro María Rodríguez Pinilla

Servicio de Anatomía Patológica FJD y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Infanta Elena, Valdemoro, Madrid.

LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el tumor maligno más frecuente de estirpe linfoide constituyendo un tercio de todos los casos de linfomas no Hodgkin diagnosticados cada año. Es una enfermedad muy heterogénea tanto morfológica como clínicamente. Es una enfermedad agresiva y a pesar del uso de quimioterapia (CHOP o CHOP-like regímenes) se consiguen remisiones estables sólo en un 40-50% de los pacientes. El pronóstico de estos pacientes se estima usando el parámetro clínico denominado IPI ("International Prognostic Index").

El uso de "arrays de DNAc" ha conseguido identificar subgrupos pronósticos denominados linfomas de fenotipo centro germinal (GC), de fenotipo activado según el conjunto de genes simulase los presentes en células normales del centro germinal o linfocitos B activados post-centro germinal. Los LBDCG de fenotipo GC tienen mucho mejor pronóstico que los de fenotipo ABC. Esta subclasificación molecular se ha conseguido reproducir utilizando marcadores de inmunohistoquímica en tejido tumoral fijado en formol e incluido en parafina. Así el algoritmo de Hans (CD10, BCL6, MUM1), el algoritmo de Choi (GCTE1, CD10, BCL6, MUM1, FOXP1) o el más reciente algoritmo de Visco (CD10, FOXP1, BCL6) han conseguido reproducir los subgrupos identificados mediante "arrays de cDNA". La concordancia entre ambos métodos es del 71% para los linfomas CG y del 88% para los linfomas no-CG; de un 96% para los CG y un 89% para los ABC o de casi un 95% según el algoritmo de Hans, Choi o Visco, respectivamente.

Tras el uso del Rituximab (Ac monoclonal anti-CD20) ha mejorado sustancialmente el pronóstico de los pacientes con LBDCG tanto de los de fenotipo CG como ABC. El uso actual de estos algoritmos para identificar subgrupos pronóstico es controvertido, existiendo series donde mantienen su significado pronóstico y otras donde se pierde. Sin embargo, sí parecen mantener su significado a la hora de identificar subgrupos respondedores a nuevas terapias como lenalidomida o bortezomib.

Los estudios de citogenética convencional y mutacionales más recientes, también encuentran diferencias entre estos subgrupos. Destacar, la sobreexpresión de BCL2 que es más frecuente en el subgrupo CG y es debido a translocación (14,18). Sin embargo, su significado es pronóstico en el subgrupo ABC donde se correlaciona con amplificación o sobreexpresión tras activación de la vía NF-KB. De igual modo, la sobreexpresión de BCL6 es pronóstica, se correlaciona con fenotipo ABC y se debe generalmente a translocación o mutación de dicho gen. La translocación de C-MYC aparece en un 5-15% de los LBDCG y está asociada con GC y mal pronóstico, sin embargo, la expresión inmunohistoquímica de C-MYC y BCL2 se asocia con mal pronóstico independientemente del subgrupo molecular.

Señalar la dificultad de diferenciar los linfomas post-centro germinal o de fenotipo activado con diferenciación plasmacítica basándonos exclusivamente en el estudio morfológico. Son actualmente entidades clínicas diferentes el LBDCG con diferenciación plasmacítica, el linfoma plasmablastico, el linfoma de cavidades extracavitario (PEL), el LBDCG ALK-positivo y el LBDCG asociado a enfermedad de Castleman. Aunque todas estas entidades presentan rasgos morfológicos comunes, tienen marcadores inmunohistoquímicos característicos y perfiles moleculares diferentes entre sí.

Los estudios moleculares, morfológicos y clínicos diferencian el linfoma de Burkitt y el linfoma B primario mediastínico de los LBDCG convencionales.

Actualmente el libro de la WHO 2008 señala la dificultad de englobar todos los linfomas B dentro de categorías diagnósticas bien establecidas e identifica situaciones con rasgos intermedios entre varias de ellas. Estas entidades podrían reconocerse clínicamente, morfológicamente y molecularmente.

LINFOMA B INCLASIFICABLE CON RASGOS INTERMEDIOS ENTRE LINFOMA DE BURKITT Y LBDCG.

- Son linfomas de estirpe B con características morfológicas o genéticas similares a los LBDCG o LB pero que por razones biológicas o clínicas no pueden incluirse en ninguna de estas dos categorías. Muchos de estos linfomas fueron llamados linfomas Burkitt-like.

- Los estudios de expresión génica les atribuyen características intermedias entre LB y LBDCG.

- Son infrecuentes, suelen ocurrir en adultos generalmente añosos (30%). Son enfermedades agresivas que debutan en estadios avanzados. Suelen presentar afectación extranodal, de la médula ósea, así como de sangre periférica y del sistema nervioso central. No responden a terapias convencionales.

- Se incluyen dentro de este subgrupo:

A. Linfomas con células de menor tamaño y más homogéneas que en los LBDCG o linfomas con células de mayor tamaño y mayor heterogeneidad entre sí que los LB, con alto índice proliferativo, imagen de cielo estrellado y fenotipo de LB.

B. Linfomas con morfología de LB pero con características genéticas o inmunofenotípicas deferentes del LB. Se admite como LB linfomas con cierto grado de expresión de BCL2 (excluir los de expresión intensa).

-No incluir dentro de este subgrupo:

A. LBDCG con alto índice proliferativo.

B. LBDCG con translocaciones del gen C-MYC (5-15%).

C. LB típico sin translocaciones del gen C-MYC (5% de los LB).

D. Linfoma folicular transformados (pueden presentar translocaciones del gen C-MYC).

E. Linfoma linfoblástico (pueden presentar translocaciones del gen C-MYC).

F. Linfoma del manto blástico (pueden presentar translocaciones del gen C-MYC).

-Citogenéticamente:

- Presentan cariotipos complejos.

- 35-50% 8q24 (MYC) translocaciones con genes diferentes a las Inmunoglobulinas(IG).

- 15% translocaciones de BCL2 (linfomas "doble hit").

- En menor porcentaje translocaciones de BCL6 (linfomas "triple hit").

LINFOMA B INCLASIFICABLE CON CARACTERÍSTICAS INTERMEDIAS ENTRE LBDCG Y LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO

- Principalmente localización mediastínica anterior (aunque se han descrito en otras localizaciones), con o sin afectación de ganglios linfáticos supraclaviculares. Pueden afectar pulmón, hígado, bazo y médula ósea. La afectación extraganglionar es rara, al contrario que en los primarios mediastínicos.

- Generalmente varones jóvenes (20-40 años) , aunque se ha descrito en gente de 13 y hasta de 70 años. Principalmente países occidentales.

- Presentan peor pronóstico que el Linfoma B primario mediastínico (LBPM) o que el linfoma de Hodgkin clásico (LHC).

- No tratamiento específico.

- Se incluyen tres situaciones:

A. Linfoma B que presenta características clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas intermedias entre LBPM y LHC.

-Morfología:

Sábanas confluentes de células pleomorfas, con abundantes células tipo Hodgkin o lacunares. Estroma fibroso. Infiltrado de linfocitos, eosinófilos e histiocitos. Abundantes áreas de necrosis sin infiltrado neutrofílico.

-Inmunofenotipo:

MESA REDONDA VI

Aspectos específicos del diagnóstico y tratamiento de linfomas no Hodgkin

<LINFOMAS DE DIFÍCIL TIPIFICACIÓN HISTOLÓGICA>

Positividad: cd20, cd79a, cd30, cd15, pax5, oct2, bob1, cl6 (+/-). EBER 20%. MAL, C-REL/p65, p53.

Negativos: CD10.

B. Linfoma compuesto. Áreas típicas de LBPM y LHC tanto en inmunofenotipo como morfología.

C. Aparición secuencial de formas clásicas de ambos linfomas. Normalmente suele debutar como LHC y posteriormente recidivar como LBPM.

-Genética:

-Se ha encontrado correlación clonal entre ambos componentes.

-Linfomas identificados mediante arrays de expresión.

-No se han encontrado alteraciones concretas relacionadas con la transformación de uno en otro componente. Se sugieren alteraciones epigenéticas ya que tanto los cambios de morfología como de fenotipo son reversibles.

LINFOMA DE HODGKIN PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR (LHPLN) Y LINFOMA B RICO EN CÉLULAS T

Aunque clínicamente son entidades muy diferentes, a veces presentan morfología solapada. Incluso se sugiere la posibilidad de progresión de una a otra entidad, aunque este dato no se confirma molecularmente. La existencia de células dendríticas foliculares residuales, la positividad de las células blásticas (CD20-positivas) con IgD, el fondo de linfocitos B de pequeño tamaño y el roseteo por células T de fenotipo centro folicular (PD1-positivas) es diagnóstica de LHPLN.

LINFOMA B DIFUSO DE CELULAS GRANDES EBV-POSITIVO ASOCIADO A INMUNOSUPRESION POR LA EDAD

- Se trata de una proliferación clonal de células B.

- Aparece en personas mayores de 50 años sin causa conocida de inmunosupresión o evidencia de linfoma previo.

- Se excluyen otras enfermedades EBV-relacionadas como:

-Granulomatosis linfomatoide.

-Mononucleosis

-Linfoma plasmablastico.

-Linfoma de cavidades.

-Linfoma B Difuso de células grandes asociado a enfermedad crónica.

- El envejecimiento del sistema inmune consecuencia de la edad genera cierta tolerancia y disminución de la citotoxicidad a las células EBV-positivas permitiendo su proliferación y supervivencia.

- Son linfomas poco frecuentes (8-10%) de todos los linfomas B difusos de células grandes (LBDCG)

- Son generalmente nodales (66%) y dentro de los extranodales (34%) destacan la afectación de partes blandas, bazo y región amigdalara.

- Se caracterizan por un borramiento total o parcial de la arquitectura del ganglio debido a una proliferación generalmente pseudonodular de células grandes, pleomorfas y polimórficas entre sí con rasgos inmunoblasticos o con diferenciación plasmacítica. Son muy frecuentes las células similares a las células de Reed-Sternberg o células de Hodgkin. Es frecuente la presencia de áreas geográficas de necrosis. Se observan numerosos linfocitos T-citotoxicos acompañantes.

VIII CONGRESO ANUAL

Asociación Madrileña
de Hematología y Hemoterapia

AMHH

18/19
ABRIL
2013
MADRID

- Las células neoplásicas expresan CD20 (100%), CD30(89%), EBER (100%), BCL2 (96%) y un alto índice proliferativo (>50%) en el 84% de los casos. Hay expresión de CD15 en un 95 de los casos.

- El fenotipo según los algoritmos de Hans y Choi es no-centro germinal o activado, respectivamente, en la mayoría de los casos.

- Presentan activación de ambas vías (clásica y alternativa) de NF-KB.

- No suelen presentar reordenamientos de los genes IgH, BCL2, BCL6 ni C-MYC.

- Suelen presentar reordenamientos clonales T (24%).

- El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con el linfoma de Hodgkin clásico. Claves:

- Desorden linfoproliferativo polimorfo con gran densidad de células grandes y amplio grado de diferenciación.

- Alto grado de expresión de marcadores B (CD20-positivo en más del 50% de las células neoplásicas)

- Positividad con EBER en células grandes e intermedias.

- Muy mal pronóstico y pobre respuesta a regímenes terapéuticos convencionales. La supervivencia es inferior a la de los pacientes con LBDCG no EBV-positivos de fenotipo activado e inferior al de los LBDCG no EBV-positivos en mayores de 70 años. Se debe principalmente a que son pacientes:

- De edad avanzada.

- Estadio avanzado al diagnóstico.

- Afectación de más de un territorio extranodal.

- Alto IPI al diagnóstico.

- Presencia de síntomas B.

BIBLIOGRAFIA:

Alizadeh A.A, et al. Nature, 2000.

Hans C.P, et al. Blood, 2004.

Choi W.W.L, et al. Clin Cancer Res, 2006.

Visco C, et al. Leukemia , 2012.

Fu k, et al. J Clin Oncol, 2008.

Johnson N.A, et al. J Clin Oncol, 2012.

Hummel M, et al. N Engl J Med, 2006.

Eberle F.C, et al. Haematologica, 2011.

Quintanilla-Martínez L, et al. J Hematopathol, 2009.

Montes-Moreno S, et al. Modern Pathol, 2012. ■

CASOS DE DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO

Inmunidad y trastorno clonal

SIMPOSIO ORGANIZADO POR EL CLUB CITOLÓGICO DE MADRID (CCHM)

COORDINADOR:

Dr. Luís García Alonso

Hospital U. de Getafe. Madrid

ΠΡΕΣΒΕΥΤΑΧΙΟΝ

Es un honor para mí como citólogo poder organizar este año el simposio de casos. Actualmente, enfocamos la citología desde el moderno prisma del diagnóstico integrado (DI) que combina distintas técnicas biológicas para llegar a un diagnóstico. En este simposio queremos recordar que el DI puede ser insuficiente y que debemos enfocar los problemas mediante un pensamiento integrador (π), que incluya conocer mejor los distintos procesos patogénicos que pueden estar implicados en el desarrollo de una enfermedad en un paciente concreto.

Los hematólogos solemos partir del análisis hematómico y citológico para, posteriormente, seleccionar otras pruebas más especializadas (DI), que, bien dirigidas, son imprescindibles para diagnosticar, clasificar y tratar las enfermedades de las que nos ocupamos. Evaluamos, no obstante, los casos dentro de marcos fisiopatológicos más amplios como por ejemplo el que proponemos en este simposio, Inmunidad y trastorno clonal. Estos marcos nos ayudan a enfocar los problemas derivados de las complejas interrelaciones entre la enfermedad y su evolución en el paciente. Lógicamente, no trataremos igual a un paciente con leucemia secundaria o predispuesta por causas familiares que a un paciente de novo, sano o inmunodeprimido. Si en una anemia concurren varios mecanismos, habrá que dilucidarlos para tratar adecuadamente al paciente. Es decir, no basta el diagnóstico integrado, debemos explorar el marco en que se produce la enfermedad o situación que analizamos. A ello nos referimos con π (PI) que pretende alejar de la tecnificación del DI la tentación de omitir el enfoque global del paciente.

En un esfuerzo por enmarcar los casos que oiremos en la sesión, propusimos este tema y solicitamos desde el CCHM la participación a nuestros colegas de Madrid. Hemos seleccionado cuatro casos y los presentamos bajo epígrafes que dirijan nuestra atención hacia aspectos más concretos del tema propuesto. Lejos de hacer una revisión ordenada o en profundidad, nuestra intención es actualizar y reforzar los mecanismos del pensamiento dirigido al diagnóstico - combinación de π +DI - que desarrollamos hacia la resolución de los problemas que nos plantean los pacientes.

Los ponentes nos plantearán los siguientes casos complejos: un síndrome nuevo que asocia ambos riesgos de forma notable; una anemia que combina mecanismos diversos mielodisplásicos e inmunes; una inmunodeficiencia con esplenectomía y expansiones linfoides; una neoplasia linfóide agresiva en un paciente con alteraciones neurológicas en el seno de un trastorno inmune previo.

Agradezco a la AMHH el habernos dado este espacio y felicito de antemano a nuestros colegas que participarán en la presentación de los casos, como siempre, preparados con un gran esfuerzo y dedicación para el beneficio de todos. Espero que aprendamos y disfrutemos con ellos en este simposio. ■

INMUNODEFICIENCIA Y LEUCEMOGÉNESIS

CASO 1: SÍNDROME MONOMAC

Dra. Sofía Gunko, Dr. Luíís García Alonso
Hospital U. de Getafe. Madrid

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer joven, alérgica a la penicilina e intolerancia al septrim y a los envoltentes de cápsulas. No hábitos tóxicos. Varicela extensa a los 13 años de edad.

A los 19 años ingresó por bacteriemia por *Salmonella* no typhi de evolución tórpida. Se detectó linfopenia severa con inversión CD4/CD8, y CD4 < 200/ μ L. Monocitopenia absoluta. Se descartó infección por VIH. La médula ósea (BMO) mostró una hipoplasia leve granulocítica con algún megacariocito atípico y aislada imagen hemofagocítica. Se descartó tricoleucemia. Dos años más tarde ingresa por fiebre persistente con odinofagia y amigdalitis demostrándose VEB por PCR en sangre. La BMO solicitada por pancitopenia, fiebre y ligera esplenomegalia en la ecografía abdominal, mostró médula reactiva algo hipoplásica con una llamativa expansión de células plasmáticas politípicas, EBER positivas y algunas imágenes de hemofagocitosis. Depósitos de hierro altos sin sideroblastos. Ante un probable síndrome hemofagocítico asociado a VEB se inició tratamiento con IGIV mejorando el cuadro clínico. La paciente desarrolló papiledema. Inició profilaxis con Pentamidina inhalada.

Posteriormente ha presentado cuadros compatibles con eritema nodoso sin agente causal aparente y dolores osteomusculares que se han tratado con AINEs y reposo. Hace tres años exéresis laparoscópica de un teratoma de ovario. Con estos antecedentes, hace un año se sospecha síndrome MonoMAC y se realiza el siguiente estudio:

ANALÍTICA

Bioquímica, EEF de proteínas, inmunoglobulinas, patrón férrico, B12 y ácido fólico normales. Serologías para VIH, Sífilis, Bartonella y Brucella negativos. Leucocitos 4.0 x10⁹/L, Neu 1.7-2.2 x10⁹/L Mon 0.04 x10⁹/L, Hb 140 g/L, VCM 98 fL. Plaquetas 150 x10⁹/L **Morfología:** Monocitopenia absoluta. Neutrófilos con segmentación abigarrada y alteraciones de la granulación con refuerzo y algún elemento hipogranular. Ocasional dacriocito y plaqueta gigante. **Citometría:** LF-CD19 (<1%), NK (<1%), CD4 <200/ μ L, CD4/CD8: 0.66. Ausencia de CDP. Neu-CD56 pos y CD16 débil =28%. Mon-CD14 =0.13%.

Aspirado Medular con escaso grumo de tendencia hipocelular y leves cambios displásicos trilineales sin exceso de blastos. **Citogenética:** Cariotipo normal. **BMO:** Hipoplasia granulocítica y atipia nuclear en megacariocitos. Reticulina pos (+/+++). No aumento de células CD34

Otros estudios: Rx de tórax, Rx de columna y CT Craneal por cefalea sin hallazgos.

Secuenciación GATA2: mutación en el exon 4 del gen GATA2 en heterocigosis. No se ha detectado mutación familiar en sus padres ni en su hermana. Se confirma el origen de novo de la mutación en la paciente. **Estudio HLA:** hermana sana, compatible.

Diagnóstico: Síndrome MonoMAC La paciente con 26 años de edad y buena situación general se somete a un TMO con intención curativa.

DISCUSIÓN

El síndrome MonoMAC (SMM) es un raro desorden genético descrito por primera vez por Vinh y cols en el año 2010.¹ Puede heredarse de manera autosómica dominante o presentarse de forma esporádica o de novo. Se caracteriza por una susceptibilidad aumentada para sufrir infecciones diseminadas por micobacterias, salmonella, hongos y virus como papilomavirus.¹ En sangre es llamativa la monocitopenia severa mantenida y la linfopenia B, NK y de células dendríticas (CDP) como describió Bigley.² Se ha detectado un riesgo alto de desarrollar SMD y LMA así como de padecer cáncer vulvar y de cuello uterino, melanoma maligno, leiomiোসarcoma-EBV y otros. También se ha asociado con proteinosis alveolar pulmonar y procesos autoinmunes. Existe un síndrome similar que cursa con linfedema e infecciones.³ Recientemente se ha demostrado que las mutaciones en el gen GATA2 son las responsables de estos cuadros.^{4,5} Pueden aparecer de forma esporádica o en familias con herencia autosómica dominante.

CASOS DE DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO

Inmunidad y trastorno clonal

<INMUNODEFICIENCIA Y LEUCEMOGÉNESIS. CASO 1: SÍNDROME MONOMAC>

Los casos deben ser sospechados ante una **monocitopenia extrema mantenida** en personas con linfopenia B, NK, CD4 idiopática y de CDP(1,2,7). También deben buscarse entre las neutropenias congénitas leves, en el síndrome de Emberger y en casos familiares de SMD/LAM(3,8,9).

A excepción de algún cuadro como la Ataxia teleangiectasia o el síndrome de Wiskott-Aldrich es poco habitual que los cuadros de inmunodeficiencia se asocien al desarrollo de SMD y LAM pero en el SMM la incidencia en los pacientes o sus familiares es de hasta un 50%(1,2,6). Por otro lado hay otros genes implicados en el desarrollo de casos familiares de SMD/LAM como RUNX1 o CEBPA, que podrían tener relación si bien, en estos no se ha descrito inmunodeficiencia asociada, aunque hay ya casos publicados que comparten mutaciones GATA2 y CEBPA10

En el síndrome MonoMAC se ha descrito una evolución progresiva donde el riesgo de padecer un proceso infeccioso grave o el desarrollo de un cáncer o de una leucemia aguda aumenta según el tiempo de evolución. Estos pacientes deben de ser estudiados, confirmando la mutación en el gen GATA2, y tratados antes de alcanzar fases más avanzadas de la enfermedad o de fallecer por un proceso infeccioso refractario. El único tratamiento curativo descrito hasta la fecha es el trasplante alogénico de médula ósea⁶.

Se describe el caso de una mujer joven con linfomonocitopenia e inmunodeficiencia CD4 idiopática en la que confirmamos el diagnóstico de síndrome MonoMAC.

CONCLUSIONES

- 1- Presentamos el primer caso de síndrome MonoMAC confirmado del que tenemos conocimiento en Madrid.
- 2- La mayoría de estos casos se encuentran clasificados como inmunodeficiencia CD4 idiopática, SMD/LMA familiar, neutropenia congénita leve o síndrome de Emberger.
- 3- La monocitopenia extrema y mantenida durante el seguimiento analítico es clave para poner en marcha la sospecha diagnóstica de estos casos.
- 4- Dada su evolución y pronóstico adverso se debe plantear el TPH, seleccionando un donante sano negativo para la mutación del GATA2.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Vinh DC, Patel SY, Uzel G, et al. "Autosomal dominant and sporadic monocytopenia with susceptibility to mycobacteria, fungi, papillomaviruses, and myelodysplasia". *Blood*. 2010;115(8):1519-29.
- 2- Bigley V, Collin M "Dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency defines the lost lineages of a new GATA-2 dependent myelodysplastic syndrome" *Haematologica*. 2011;96(8):1081-3.
- 3- Ostergaard P, Simpson MA, Connell C, et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nature Genetics*. 2011;43:929-31.
- 4- Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, et al. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood*. 2011;118(10):2653-5.
- 5- Dickinson RE, Griffin H, Bigley V, et al. Exome sequencing identifies GATA-2 mutation as the cause of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *Blood*. 2011;118(10):2656-8.
- 6- Cuellar-Rodriguez J, Gea-Banacloche J, Freeman A et al "Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for GATA2 deficiency". *Blood*. 2011;118:3715-20.
- 7- Chu VH, Curry JL, Elghetany MT, Curry CV. MonoMAC versus Idiopathic CD4+ lymphocytopenia. *Haematologica*. 2012;97(4):e9-e11.
- 8- Pasquet M, Bellanné-Chantelot C, Tavittian S "High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia" *Blood*. 2013;121:822-9.
- 9- Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Nat Genet*. 2011;43(10):1012-7.
- 10- Greif PA, Dufour A, Konstandin NP et al. GATA2 zinc finger 1 mutations associated with biallelic CEBPA mutations define a unique genetic entity of acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120(2):395-403. ■

INMUNOREGULACIÓN Y MIELODISPLASIA

CASO 2: ANEMIA POR PARTIDA DOBLE

Dr. Carlos Soto de Ozaeta

Hospital U. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

CASO CLÍNICO

Mujer de 70 años en tratamiento médico por HTA y osteoporosis y poliartritis bajo control por Atención primaria. Su historia hematológica empieza 5 años atrás, en que ingresa en otro centro por una hemorragia digestiva alta atribuida a la toma de antiinflamatorios no esteroideos. Se transfundieron entonces 3 concentrados de hematíes. En el estudio realizado se detectó **ANA positivos** a título bajo.

Acude a nuestra consulta unas semanas después por anemia discreta con ferropenia que se trató con suplementos de hierro con buena respuesta. En el estudio inicial se confirma ANA + a título 1/160 además de **anti Ro+ y anticardiolipinalgM +débil**, siendo el resto de estudios de autoinmunidad negativos. En control posterior, unas semanas después, se detecta test de **AGHD positivo** (1/16 por IgG y complemento) y Ac irregulares positivos identificándose un posible anti-Kell. En ausencia de anemia y sin datos de hemólisis bioquímica se interpretó como reacción hemolítica tardía postransfusional con posible desarrollo de un aloanticuerpo. En revisiones posteriores sin embargo, el test de AGHD se mantuvo positivo y tras cerca de un año de estabilidad, fue anemizándose progresivamente hasta una Hb. de 9,5 g/dl con elevación de LDH y bilirrubina indirecta y discreto aumento del título del Coombs (1/32). Con el diagnóstico de **Anemia Hemolítica Autoinmune** se inició tratamiento esteroideo con excelente respuesta, iniciando pauta descendente lenta a las 6 semanas con Hb de 12,2 g/dl y negativización de los parámetros de hemólisis. Tres meses después de la suspensión del tratamiento presenta de nuevo anemización, esta vez con mínima elevación de parámetros bioquímicos de hemólisis y del título del Coombs realizando un nuevo ciclo de esteroides. Obtuvo una respuesta discreta, en pocas semanas pero fugaz, suspendiéndose el tratamiento tras pauta descendente lenta

Desde entonces mantuvo una anemia discreta bien tolerada (Hemoglobina en torno a 9,5 g/dl) y en la revisión a los seis meses de suspendido el tratamiento se observa en el frotis la presencia de neutrófilos hiposegmentados. Se realiza un estudio medular que muestra una hemopoyesis aumentada en las tres líneas, destacando una serie eritroide muy hiperplásica y displásica. Displasia también en formas maduras mieloides y abundantes sideroblastos en anillo en la tinción de Perls. El estudio citogenético no mostró alteraciones en 20 metafases estudiadas.

Con el diagnóstico de SMD tipo Anemia refractaria sideroblástica (CRDM según clasificación OMS 2008 y riesgo bajo en el IPSS) se ofreció a la paciente tratamiento con Eritropoyetina y G-CSF que suspendió a las cuatro semanas por intolerancia sin poderse llegar a evaluar el efecto sobre la anemia. Hasta la actualidad, más de un año después del diagnóstico de SMD, mantiene cifras de hemoglobina estables y no ha requerido hemoterapia. El test de AGHD sigue siendo positivo a título bajo y también persisten sin cambios las alteraciones en los test de autoinmunidad.

DISCUSIÓN

Ya en 1986 Mufti et al. advierten la presencia de alteraciones inmunológicas asintomáticas en pacientes con el diagnóstico de SMD y en 1992 Hamblin publica dos casos de anemia hemolítica autoinmune en otro grupo de pacientes. Entre las **manifestaciones clínicas** más frecuentes se describen la vasculitis sistémica o cutánea, artritis, polineuropatía periférica, enfermedad inflamatoria intestinal y otras enfermedades del tejido conectivo como el síndrome de Sjögren, así como citopenias inmunes. Entre los **hallazgos serológicos** se señalan la hipo o hipergammaglobulinemia, positividad del test de Coombs y de otros test de autoinmunidad (antimitocondriales, antitiroideos,...) o del factor reumatoide¹. La incidencia de estos hallazgos parece estar sobre un 10% de los pacientes con SMD y la edad de los mismos es algo menor que en los no afectos, en distintas series publicadas. No se encuentra diferencia entre sexos ni entre subtipos de SMD, ni se asocia a peores factores pronósticos o alteraciones citogenéticas². Los datos de autoinmunidad pueden encontrarse antes del diagnóstico de SMD o más frecuentemente después y no parece que influyan en la supervivencia de los pacientes, aunque en algunas series se postula un efecto deletéreo. La respuesta de las citopenias inmunes al tratamiento esteroideo es habitualmente buena en estos pacientes. Es bien sabido, por otra parte que un hay un subgrupo, que parece definido como de menor edad y con médula ósea "no hiperclular", que consigue mejorar sus citopenias hasta independencia transfusional, aunque sin gran efecto sobre la supervivencia o la evolución a leucemia, con tratamiento inmunosupresor con gammaglobulina antitímocítica +/- ciclosporina y así se reconoce en diversas guías terapéuticas³.

CASOS DE DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO

Inmunidad y trastorno clonal

<INMUNOREGULACIÓN Y MIELODISPLASIA. CASO 2: ANEMIA POR PARTIDA DOBLE>

Una de las claves de la **patogenia** de los SMD está en el aumento de la **apoptosis** de los progenitores hemopoyéticos, especialmente en los estadios más precoces de la enfermedad. Se ha evocado diversos mecanismos para explicarla, como la sobreexpresión de p53 a consecuencia de un defecto ribosomal en pacientes con síndrome 5q- o citoquinas como IL-6, TNF α e IFN γ , vía aumento de la expresión de FAS en células CD34 positivas 4.

Pero hay también cada vez mayor evidencia de **disfunción linfoide**. Sobre todo T. Se ha detectado en **pacientes con mielodisplasia expansiones oligoclonales de linfocitos T citotóxicos capaces de suprimir la hemopoyesis**. Concretamente algunos investigadores encuentran que esos clones T inhiben el crecimiento de colonias de CD34+ portadoras de una trisomía 8 y no de sus compañeras diploides. Aún no se ha reconocido la diana antigénica concreta a la que va dirigida esa respuesta citotóxica aunque hay algunos candidatos como WT-1 (oncogen del tumor de Wilms) que han puesto en marcha ensayos para desarrollo de terapia inmune con vacunas.

Por otra parte en pacientes con SMD de bajo riesgo se observa un aumento de linfocitos Th17, una familia de T CD4+, a imagen de lo que ocurre en pacientes con autoinmunidad y una alteración del cociente de Th17/Treg que se correlaciona con un aumento de la apoptosis¹.

Por último, la relación patogénica entre SMD y manifestaciones autoinmunes no ha sido aún establecida. Se ha postulado la ausencia de expresión de **IRF-1** (factor regulador de Interferón), un gen supresor de tumores implicado además en la maduración y diferenciación linfoide T, como agente protector contra el desarrollo de autoinmunidad en los pacientes con SMD².

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Fozza C, Longinotti M. Are T-cell dysfunctions the other side of the moon in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes?. Eur. Jour. Haematol. 2012;88:380-7.
- 2- Giannouli S, Voulgarelis M, Zintzaras E, Tzioufas AG and Moutsopoulos HM. Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-yr prospective study. Rheumatology. 2004;43:626-32.
- 3- Passweg JR, Giagouinidis AN, Simcock M, Aul C, Dobbstein C, Stadler M, Ossenkoppele G, Hoffman W-K, Schilling K, Tichelli A, Ganser A. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care. Journal of Clinical Oncology. 2011;29:303-9.
- 4- Giannouli S, Kanellopoulou T, Voulgarelis M. Myelodysplasia and autoimmunity. Curr Opin Rheumatol. 2012;24:97-102.
- 5- Aggarwal S, van de Loosdrecht AA, Alhan C, Ossenkoppele G, Wersters TM, Bontkes HJ. Role of immune responses in the pathogenesis of low-risk and high risk MDS: implications for immunotherapy. British Journal of Haematology. 2011;153:568-81.

INMUNODEFICIENCIA E HIPERPLASIA LINFOIDE

CASO 3: LINFOCITOSIS DE ORIGEN INCIERTO

Alfredo Bermejo Rodríguez¹, Paola Sandra Villafuerte Gutiérrez², Juan Carlos Tardío Dovao³

¹Laboratorio de Hematología, ²Hematología Clínica y ³Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 42 años, diagnosticado de Inmunodeficiencia común variable 20 años antes. Esta enfermedad ha motivado infecciones respiratorias de repetición, por lo que sigue tratamiento con inmunoglobulinas vía intravenosa cada 3 semanas desde hace 9 años. El paciente también presenta bronquiectasias y está recibiendo tobramicina inhalada.

Fue también diagnosticado entonces de Púrpura Trombocitopénica Inmune, habiendo sido sometido a esplenectomía hace 7 años por mal control de la cifra de plaquetas. En el momento actual, y sin precisar tratamiento esteroideo, mantiene un recuento de plaquetas habitualmente por encima de 30.000/ μ L.

También está recibiendo tratamiento con 5-ASA por Colitis Ulcerosa. Presenta asimismo una Diabetes Mellitus en tratamiento dietético, y sólo ha requerido insulina en el contexto de tratamiento con esteroides.

HISTORIA ACTUAL

Posteriormente a la esplenectomía, en sucesivos hemogramas de control se ha objetivado una linfocitosis persistente que ha llegado a alcanzar recuentos de hasta 28.000 linfocitos/ μ L. Desde el punto de vista morfológico hay un predominio de linfocitos grandes granulares (21.000 LGG/ μ L), con algunos linfocitos activados y escasas sombras nucleares; la serie roja muestra rasgos compatibles con esplenectomía.

Ante la persistencia y aumento de la linfocitosis, se realizó un estudio de citometría de flujo en sangre periférica, observándose un predominio de linfocitos T supresores y una inversión del cociente de linfocitos T CD4/CD8: 90% de Linfocitos son T CD3+, CD3+CD4+ 15% y CD3+CD8++ 70%; esta población expresa CD5 de baja densidad con pérdida de CD7 y un 3% son CD56 con negatividad para CD16, CD11B, CD57 y CD38. Los linfocitos T γ - δ (con pérdida de CD4 y CD8) son el 8.4%, mientras que los linfocitos B CD19+ son el 3%, policlonales. La población NK supone el 3%. También se valoró el estudio molecular del reordenamiento del TCR gamma región VJ, que era policlonal.

Analíticamente, además de la linfocitosis, el paciente presentaba ligera anemia microcítica (Hb 110 g/L, VCM 81 fL) y trombopenia (33.000 plaq/ μ L). En el estudio bioquímico destacaban hiperglucemia (Glucosa 166 mg/dL) y patrón de hierro mixto ferropénico y de proceso inflamatorio crónico; la LDH era normal. Los valores de inmunoglobulinas eran IgA < 10 mg/dL, IgM < 20 mg/dL e IgG 937 mg/dL (bajo tratamiento con inmunoglobulinas). El test de Coombs directo era negativo.

Hace poco más de 1 año se detecta la presencia de adenopatías axilares bilaterales, por lo que se realiza estudio con TAC (tórax/abdomen/pelvis). En este estudio inicial se objetiva una adenopatía axilar izquierda de 2.5 cm. 9 meses después se aprecia aumento de tamaño de adenopatías axilares bilaterales habiendo aumentado la adenopatía axilar izquierda mayor hasta 3 cm), con conglomerado izquierdo que asciende a región retropectoral superior. Hemos de señalar que en sangre periférica persistía la linfocitosis descrita previamente.

Dada la persistencia y aumento de las adenopatías, se decide realizar biopsia de la adenopatía axilar izquierda. La histopatología muestra un ganglio de arquitectura distorsionada por hiperplasia folicular florida, en la que se observan folículos reactivos junto a otros de gran tamaño con centros germinales progresivamente transformados. Por inmunohistoquímica se aprecia predominio de células B IgM+ e IgD+ con casi total ausencia de IgG e IgA y sin restricción de cadenas ligeras. No EBV. Por PCR no se identifican reordenamientos monoclonales en IgH ni en TCR. Diagnóstico anatomopatológico de Linfadenitis reactiva con transformación progresiva de centros germinales.

CASOS DE DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO

Inmunidad y trastorno clonal

<INMUNODEFICIENCIA E HIPERPLASIA LINFOIDE. CASO 3: LINFOCITOSIS DE ORIGEN INCIERTO>

DIAGNÓSTICO

- 1- En sangre periférica, **Linfocitosis de linfocitos grandes granulares** TCD8, policlonal.
- 2- En ganglio, **Linfadenitis reactiva con transformación progresiva de centros germinales.**

DISCUSIÓN

La Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV) es la inmunodeficiencia primaria de importancia clínica más frecuente, con una prevalencia que oscila entre 1:25.000 y 1:30.000 en los pacientes de raza blanca. Es un defecto inmune genético, aunque la edad a la que se diagnostica oscila entre los 20 y los 40 años. Las sociedades de Inmunología han establecido los siguientes criterios diagnósticos:

- 1- Disminución significativa de los niveles de IgG, IgA y/o IgM.
- 2- El paciente debe tener > 4 años de edad.
- 3- Demostración de ausencia de respuesta de IgG frente a vacunas.

El mecanismo genético que lleva al fenotipo de la IDCV sólo se ha podido establecer en unos pocos casos (mutaciones recesivas). En el resto no se ha podido concretar el mecanismo, aunque en un 8% de casos se han detectado mutaciones en TNFRSF13B, gen que codifica TACI, factor que modula el proceso de conmutación del isotipo de Inmunoglobulinas en las células B.

El tratamiento de esta enfermedad tiene como objetivo prevenir las frecuentes complicaciones infecciosas, y se basa en la reposición con Inmunoglobulinas (vía intravenosa o subcutánea) a dosis de 400-600 mg/kg de peso mensuales. Aparte de las infecciones de repetición, fundamentalmente bacterianas, otras complicaciones frecuentes en estos enfermos son los procesos autoinmunes (sobre todo púrpura trombocitopénica inmune y anemia hemolítica autoinmune), afectación pulmonar crónica, enfermedad gastrointestinal, malabsorción, enfermedad granulomatosa y neoplasias (predominando los linfomas no Hodgkin, seguidos de cáncer de mama y enfermedad de Hodgkin).

Además, un 20% de pacientes con IDCV presentan esplenomegalia o hiperplasia linfoide a nivel cervical, mediastínico y abdominal. Las biopsias ganglionares muestran hiperplasia linfoide atípica o hiperplasia linfoide reactiva, con o sin preservación de los límites del centro germinal; en algunos casos infiltración granulomatosa. Se objetiva ausencia de células plasmáticas, ausencia de VEB y ausencia de clonalidad B o T.

En cuanto a los Linfomas en la inmunodeficiencia común variable, éstos son habitualmente linfomas de células B extranodales. Al contrario que en otras situaciones de inmunodeficiencia, se detectan en la 4ª a 7ª décadas de la vida y son negativos para EBV. Son predominantes los linfomas MALT y marginal, en ocasiones relacionado con H pylori. También se debe destacar que son más frecuentes en situaciones con linfoproliferación policlonal preexistente. En relación al tratamiento, la respuesta es similar cuando se usan protocolos con quimioterapia convencional y rituximab.

Finalmente, se ha descrito en pacientes con inmunodeficiencia común variable (41% de casos) la expansión policlonal de linfocitos grandes granulares, con frecuencia acompañada de esplenomegalia y/o neutropenia. Hay aumento absoluto de linfocitos T CD8 y se acompaña de disminución de ratio T CD4:CD8. Se postulan como causa de este fenómeno la expansión por inflamación crónica y/o infecciones intercurrentes, o bien el estímulo antigénico crónico sobre los linfocitos T. Hemos de señalar que en pacientes esplenectomizados por diversas causas, como en el caso que describimos, también se observa expansión policlonal de linfocitos grandes granulares, igualmente TCD8 y con disminución de ratio T colaboradores: supresores.

El paciente que presentamos manifiesta por tanto 2 fenómenos que se han descrito asociados a su enfermedad de base, la inmunodeficiencia común variable:

- 1- Expansión policlonal de linfocitos grandes granulares, aunque dada la relación temporal creemos que en esta alteración juega un papel muy importante la realización previa de una esplenectomía.

2- Hiperplasia folicular linfoide reactiva.

En ambos casos se plantea el diagnóstico diferencial con procesos linfoproliferativos neoplásicos, habiendo sido finalmente descartados éstos con la realización de los estudios histopatológicos, moleculares y de citometría de flujo oportunos.

CONCLUSIONES

- 1- Los pacientes de IDCV pueden presentar linfocitosis de linfocitos grandes granulares e hiperplasia linfoide de carácter reactivo.
- 2- También se encuentran linfocitosis de linfocitos grandes granulares en los pacientes esplenectomizados.
- 3- Se recomienda proceder a la biopsia ante la aparición de ganglios nuevos y persistentes o ante la sospecha clínica de linfoma.
- 4- La mayoría de los linfomas asociados a la IDCV son de fenotipo B y con frecuencia extranodales, de predominio en tracto digestivo.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Castigli E et al. TAC1 is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nature Genetics*. 2005;37(8): 829-34.
- 2- Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood*. 2010;116(1):7-13.
- 3- Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology*. 2012;(ASH Education Program):301-5.
- 4- Chapel H et al. Common variable immunodeficiency: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008;112(2):277-86.
- 5- Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of the patient with these conditions. *British Journal of Haematology*. 2009; 145:709-27.
- 6- Delia M et al. Common variable immunodeficiency patient with large granular lymphocytosis developing extranodal diffuse large B-cell lymphoma: a case report. *Haematologica*. 2006; 91:(12);e166-e167.
- 7- Gomes Ochtrup ML et al. T and B lymphocyte abnormalities in bone marrow biopsies of common variable immunodeficiency. *Blood*. 2011; 118(2):309-18.
- 8- Holm AM et al. Polyclonal expansion of large granular lymphocytes in common variable immunodeficiency – association with neutropenia. *Clinical and Experimental Immunology*. 2006;144:418-24.
- 9- Kelemen E et al. Permanent large granular lymphocytosis in the blood of splenectomized individuals without concomitant increase of in vitro natural killer cell cytotoxicity. *Clinical and Experimental Immunology*. 1986;63:696-702.
- 10- Sander CA et al. Lymphoproliferative lesions in patients with common variable immunodeficiency. *Am J Surg Pathol*. 1992;16(12):1170-82. ■

CASOS DE DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO

Inmunidad y trastorno clonal

INMUNODEFICIENCIA E HIPERPLASIA LINFOIDE

CASO 4: EL YIN Y EL YANG

M^a Pilar Ricard, Karmele Arribalzaga, M^a José García Bueno, Pilar Martínez, Fco Javier Peñalver, Lucía Villalón

Unidad de Hematología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

CASO CLÍNICO

Mujer china de 44 años, residente en España los últimos 18 años, que ingresa para estudio por parestesias en cara y hemicuerpo izquierdo con pérdida de fuerza transitoria.

Como antecedente, destacan 5 episodios de accidente cerebrovascular transitorio en los 10-12 días previos al ingreso, autolimitados y de causa no aclarada, de 30-40 min de duración aproximada y con sintomatología de parestesias y paresia con diferentes focalidades (hemisferio izdo, MSI, MID, extremidades dchas, cara y cuello con disfasia-afasia, cefaleas con fopsias y diplopía, tinnitus), y con TAC craneal normal. Un mes después, sufre un nuevo episodio de tinnitus con hipoacusia OD. No tenía antecedentes personales ni familiares de anemia y trabajaba en revelado fotográfico convencional.

A la **exploración física** mostraba febrícula, palidez, soplo sistólico funcional, sin adenopatías accesibles, púrpura ni otras alteraciones. **Fondo de ojo** con exudados algodonosos bilaterales (infartos retinianos) en arcadas temporales, sin repercusión visual, ni signos de vasculitis. Otoscopia y audiometría normal. **Datos complementarios:**

Hemograma: Leu 5.96 x10⁹/L, Neu 3.42 x10⁹/L, Linf 1.41 x10⁹/L, Mon 0.71 x10⁹/L, Eos 0.10 x10⁹/L, Bas 0.03 x10⁹/L, RBC 3.03 x10¹²/L, Hb 91 g/L, Hto 26 %, VCM 87 fL, HCM 30 pg, CHCM 345 g/L, RDW (CV) 15%, Pla^q 192 x10⁹/L, Retic 88 x10⁹/L (2.8 %) VSG 85 mm/1h. **Morfología:** refuerzo de la granulación, discreto rouleaux y esferocitos. (Hyper 5.7%). **Estudio de hipercoagulabilidad negativo.**

Bioquímica (BQ) sérica: hierro 38 µg/dL, bilirrubina 0.5 mg/dL, LDH 1421 U/L, GPT (ALT) 81 U/L, GOT (AST) 81 U/L, fosfatasa alcalina 114 U/L, GGT 65 U/L, Vit B12 303 pg/mL, ácido fólico 8.6 ng/mL, ferritina 426 ng/mL, transferrina (TRF) 250 mg/dL, haptoglobina 28.1 mg/dL. Resto normal. **Serologías** VHB, VHC, VIH, CMV y RPR negativas. **ANA y ANCA** negativos. **Marcadores tumorales** negativos. **LCR** normales sin bandas oligoclonales ni datos de inflamación.

Test de sacarosa positivo. Test de Ham positivo. Test de HPN (CMF): patrón de CD14 y CD16 en monocitos y neutrófilos **normal.** **Grupo** A Rh positivo. **Test Coombs** indirecto negativo. **Test Coombs directo** positivo 1+, eluido negativo. Monoespecíficos anti IgG, anti IgA, anti IgM y anti C3d: negativos. **Crioaglutininas** negativas, **crioglobulinas** negativas. **Test de Donath-Landsteiner** positivo.

Arteriografía cerebral y eco-doppler TSA: normales. TAC body: hepatomegalia moderada. **Angio y RMN craneal:** lesiones inespecíficas y bilaterales en sustancia blanca, sugieren la posibilidad de isquemia, vasculitis o enfermedad desmielinizante. **Biopsia arteria temporal y piel** normales, no vasculitis, vasculopatía o colagenopatía.

Se estableció el **Juicio Clínico** neurológico de síndrome de Susac (microangiopatía-endotelopatía selectiva cerebro-cóclea-retiniana) y hematológico de anemia hemolítica autoinmune por hemoglobinuria paroxística a frígore (HPF).

La paciente tuvo una evolución inicialmente favorable, que se siguió de múltiples recurrencias agudas con diversa focalidad neurológica y progresión a encefalopatía aguda. Respondió excelentemente al tratamiento esteroideo en bolus, inmunoglobulinas y ciclofosfamida, y se mantuvo antiagregación, hematínicos y nimodipino.

La anemia mejoró hasta el estado hemolítico compensado con ciclofosfamida (50/75 mg alterno) y prednisona en pauta descendente, junto con AAS y ácido fólico. Siguió estable sin síntomas neurológicos, con alteración transitoria de la BQ hepática.

A los 11 meses del debut neurológico, presentó **síndrome febril sin focalidad**, sin hallazgos en la exploración física salvo hábito cushingoide. **Datos complementarios:**

Hemograma: Leu 5.4 x10⁹/L (fórmula normal), RBC 4.22 x10¹²/L, Hb 139 g/L, VCM 104 fL, HCM 33 pg, Pla^q 221 x10⁹/L. VSG 24 mm/1h. **BQ sérica:** hierro 142 µg/dL, bilirrubina 1 mg/dL, LDH 1658 U/L, GPT (ALT) 72 U/L, GOT (AST) 43 U/L, fosfatasa alcalina 174 U/L, GGT 220 U/L, Vit B12 303 pg/mL, ácido fólico 8.6 mg/mL, ferritina 265 ng/mL, TRF 279 mg/dL, PCR 9 mg/L. Resto normal. **Serologías y marcadores tumorales** negativos.

Rx Tórax normal. **RMN cráneo** sin cambios de tamaño o número de las lesiones de sustancia blanca previas. **TAC body: hepato-esplenomegalia. LOE esplénica** focal en margen anteroinferior del bazo, sólida, levemente expansiva y bien delimitada (**6x4 cm**). **Core biopsia hepática: infiltración intrasinusoidal masiva por proceso linfoproliferativo B de alto grado CD20+ CD5+ EBV-**

Estudio de Médula ósea (MO):

Aspirado MO: Hiper celular, infiltración del 5% por células de gran tamaño, alta relación N/C, citoplasma muy basófilo a menudo vacuolado y núcleo de cromatina granular fina en general redondeado (a veces hendido y/o lobulado) con grandes nucleolos, de morfología compatible con inmunoblastos. Relación mieloeritroide 1.3/1. Mínimos rasgos reactivos y megaloblastoides. **Diagnóstico: MO infiltrada por linfoma difuso de célula grande (LDCG) probable variante morfológica inmunoblástica.**

Inmunofenotipo en MO: Población B Tumoral 3.2% células de gran tamaño y complejidad con marcadores de célula B: CD19, CD79a, CD20+++, HLA-DR++, CD38++. Resto de marcadores con marcadores maduros de línea B, y sin cadenas ligeras.

Citogenética en MO: Fórmula cromosómica 43-44, XX, der(2)t(2;?), i(8)(q10), der(9)t(9;?)(?;?), i(9)(q10), der(12)t(12;?)(p?;?), der(14)t(14;?)(q32;?), +1-3 mar inc[cp5], 83-84, XXX, idemx2 inc[cp5], 46, XX [2]. **Conclusión: 2 clones celulares** relacionados, de cariotipo **extremadamente complejo. La translocación del cromosoma 14 con punto de rotura en 14q32** es compatible con **linfoma de alto grado.**

Biopsia ósea: infiltración intrasinusoidal masiva por una población celular tumoral linfocítica de células grandes, pleomórficas, en ocasiones multinucleadas, CD20 y CD5 positivas (negativas para CD23, ciclina D1, CD30 y ALK). No se observa hemofagocitosis ni presencia de agentes patógenos. **Diagnóstico: Infiltración intrasinusoidal por un proceso linfoproliferativo B (CD20+ CD5+) de alto grado.**

El diagnóstico definitivo fue LDCG B, variante morfológica inmunoblástica (OMS 08), estadio IV-B, IPI de alto riesgo, con afectación hepatoesplénica y medular, sin linfadenopatía ni expresión hemoperiférica, en un contexto de autoinmunidad.

Se inició pretratamiento con dosis altas de dexametasona (DXM). Por mala situación clínica (insuficiencia hepática, colestasis disociada, mal manejo de volumen con tercer espacio y LDH >6000 U/L), se inició quimioterapia (QT) tipo R-CHOP modificado por insuficiencia hepática con bilirrubina de 2.5 mg/dL y pauta descendente de DXM.

A las 2 semanas del primer ciclo, se continuó QT con R-EDOCH y profilaxis SNC con citarabina liposomal IT 50mg + DXM 4mg IT para prevenir aracnoiditis química. **Tras 4 ciclos de QT, la reevaluación mostró respuesta completa:** TAC body: bazo 12 cm, MO con EMR (CMF) < 0,0001 y biopsia hepática sin evidencia histológica de infiltración. Dicha respuesta se mantuvo tras completar 6 ciclos de QT, con PET-TAC negativa. Se intentó movilización con G-CSF y posteriormente con mozovil, sin éxito. **En 24 meses de seguimiento** tras finalizar la QT, las **reevaluaciones sucesivas** han mostrado **remisión completa.** Por hemosiderosis secundaria la paciente sigue un programa de sangrías.

DISCUSIÓN

Se trata de una mujer de 44 años, con **presentación secuencial de hemoglobinuria paroxística a frígore (HPF) y LBCG B.**

La HPF es la forma de **anemia hemolítica autoinmune (AHA)** con hemólisis intravascular por la **criohemolisina bifásica de Donath-Landsteiner (DL)**, IgG con especificidad para el antígeno P, que se une a los hematíes sólo a baja temperatura, induciendo el calentamiento la activación del complemento. Estimada en 2-10% de las AHA, su presentación neurológica es excepcional (1 caso descrito, también oriental)¹

Es alto el riesgo de síndrome linfoproliferativo (SLP) en pacientes con AHA (18% en algunas series), con 4 veces más riesgo que la población general de leucosis linfática crónica (LLC) y 2-3 veces más riesgo de linfomas no Hodgkin B, sobre todo LDCG. El desarrollo de un SLP sería un proceso secuencial con una **fase proliferativa temprana** de estímulo antigénico crónico **previa a la mutación** oncogénica².

El estudio de la asociación entre autoinmunidad, enfermedad inflamatoria crónica y cáncer viene siendo un área importante de investigación. En un estado de activación permanente, los mediadores inmunes (como citocinas, quimiocinas y radicales libres) pueden causar daño tisular, que determina inflamación crónica y mayor riesgo de carcinogénesis, contexto en el que existe estímulo mantenido y rápida proliferación de las células inmunitarias, que puede suponer una linfoproliferación maligna. Otros factores que afectan la actividad inmune, como mutaciones genéticas, exposiciones ambientales y/o tratamientos inmunomoduladores, pueden también favorecer un ambiente carcinógeno³.

La **disregulación inmune** tiene un rol principal en la linfomagénesis, con riesgo de ciertos linfomas tras trasplantes, infecciones, estados inmunodeficientes y trastornos autoinmunes. Éstos se caracterizan por disregulación de varios componentes

CASOS DE DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO

Inmunidad y trastorno clonal

<INMUNODEFICIENCIA E HIPERPLASIA LINFOIDE. CASO 4: EL YIN Y EL YANG>

de la respuesta inmune, con **pérdida de tolerancia** a los autoantígenos⁴. Explicarían estas asociaciones hechos como el estímulo inmune crónico, el tratamiento de los problemas autoinmunes y factores genéticos y/o ambientales comunes.

Un modelo unificador sería que tanto enfermedades autoinmunes como los linfomas resultan de procesos secuenciales que eliminan los controles inhibidores del crecimiento incontrolado de células-B (incluidos linfocitos autoinmunes). Estos **procesos multistep o secuenciales** es probable que involucren mutaciones tanto somáticas como heredadas en dichas rutas biológicas. Posibles mecanismos de progresión de los problemas autoinmunes a linfomas incluyen la disregulación específica e hiperactividad celular B asociada a las enfermedades autoinmunes y el deterioro de la función celular T⁴.

Tanto en enfermedades autoinmunes como en neoplasias hematológicas, **los cambios genéticos o epigenéticos hereditarios o adquiridos** pueden afectar la expresión de diversas citocinas y factores de transcripción, produciendo un desbalance celular T. Los problemas hematológicos estarían ligados a la inmunosupresión, con tolerancia inmune e inmunodeficiencia relativa (linfomas, leucemias y mieloma múltiple)⁵.

La autoinmunidad puede dar lugar tanto a sobreestimulación como a apoptosis defectiva de células B. Diversas infecciones se han asociado con desarrollo de linfoma y probablemente actúan a través de alguna de las mismas vías. Son **determinantes del riesgo de LDCG-B y de linfomagénesis** en general **comunes** a un grupo de **problemas autoinmunes** (Sjögren, AR, SLE y AHAI)⁶ :

- 1- Gravedad y carga inflamatoria (inflamación persistente y activación o estímulo crónicos de linfocitos B, con disregulación e hiperactividad de células B autoinmunes)
- 2- Factores asociados al perfil de citocinas
- 3- Balance de subpoblaciones de células T, con deterioro del control celular T
- 4- Resistencia apoptótica
- 5- Afluencia local de antígeno (Sjögren, enfermedad celiaca).
- 6- Deterioro del control tumoral (uso de agentes citotóxicos e inmunosupresores)
- 7- Susceptibilidad genética
- 8- Alteración general de la función inmunorreguladora

La asociación de trastornos inmunes y linfoproliferación es bidireccional. Se han diferenciado varias categorías de enfermedades inflamatorias y/o autoinmunes en cuanto a la robustez de su asociación con linfoma⁷:

- 1- **consistentemente asociadas:** artritis reumatoide, Sjögren, LES, enfermedad celiaca, dermatitis herpetiforme, tiroiditis de Hashimoto
- 2- **posiblemente asociadas:** psoriasis, enfermedad de Crohn, esclerosis sistémica, sarcoidosis.
- 3- **no convincentemente asociadas:** colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, espondilitis anquilopoyética, vasculitis sistémicas, diabetes mellitus tipo-1
- 4- **como fenómenos paramalignos asociados:** miositis inflamatoria, AHAI.

A destacar la tendencia de los SLP incipientes a manifestarse con fenómenos paraneoplásicos autoinmunes, que pueden dificultar el diagnóstico de la neoplasia subyacente aún desconocida y que pueden preceder en años a su diagnóstico^{6,7}.

La AHAI es el fenómeno autoinmune más asociado a las neoplasias hematológicas, sobre todo a la LLC. Está demostrada la asociación de AHAI y riesgo de linfoma de $\times 5-12$ ($\times 3.3$ para el LDCG), incluyendo todos los subtipos principales. Es posible que ambas entidades compartan similar predisposición genética.

Los LDCG parecen mostrar la asociación más pronunciada y general con autoinmunidad y/o inflamación⁸. Se plantean interrogantes en la línea de si sería el LDCG una enfermedad de la activación inmune sostenida (autoinmune o no), o si sería suficiente para la linfomagénesis determinada carga de inflamación, sea la que sea⁷.

Los linfomas más prevalentes asociados a autoinmunidad son LDCG, marginal y linfoplasmacítico, de origen en una célula B postgerminal que ha sufrido hipermutación somática, consistente con la hipótesis del estímulo crónico de células B y la afluencia de antígeno. El estímulo antigénico crónico provoca y mantiene un estado inflamatorio crónico, que justificaría un mayor riesgo de SLP en los problemas autoinmunes independientemente del tratamiento inmunosupresor, que podría aumentar más el riesgo⁶.

VIII CONGRESO ANUAL

Asociación Madrileña
de Hematología y Hemoterapia

AMHH

18/19
ABRIL
2013
MADRID

Los linfomas B agresivos, particularmente LDCG, se asocian más a trastornos autoinmunes que las formas indolentes como la LLC y el linfoma folicular. Los LDCG se piensa que derivan de linfocitos normales en el estadio del desarrollo del centro germinal, típicamente donde los linfocitos encuentran al antígeno, o estadio posterior⁹. Las translocaciones genéticas en LDCG-B y en otros linfomas desregulan BCL6, represor de la transcripción de muchos genes involucrados en la diferenciación a células plasmáticas, progresión del ciclo celular, respuesta al daño DNA y muerte celular¹⁰.

Los LDCG-B son los linfomas no Hodgkin más frecuentes, aproximadamente 30-40% de los casos nuevos de linfoma y más del 80% de los linfomas agresivos. Esta nomenclatura no se refiere a una única entidad, sino a un grupo heterogéneo de enfermedades a pesar de una apariencia morfológica similar. La clasificación OMS 2008 reconoce esta heterogeneidad, con entidades de presentación clínica, patología, genética y evolución característica. Recientemente el estudio de los perfiles de expresión génica (GEP) identifica subtipos moleculares por sus diferentes rutas biológicas oncogénicas¹⁰.

Finalmente, la disregulación inmune no explicaría la sintomatología neurológica con que debutó nuestra paciente. Se ha sugerido que **el anticuerpo DL puede promover trombosis** por los materiales trombotoplasticos de la hemólisis (fosfatidilserina de las membranas eritroides, mediadores del endotelio y monocitos) y activación plaquetaria subsiguiente. Por otra parte, el secuestro de NO por la hemoglobina libre en plasma con deficiencia funcional de NO promueve la estabilidad del coágulo y la vasculopatía¹.

El **yin y yang** son dos conceptos del taoísmo, que exponen la dualidad de todo lo existente en el universo. Describe las dos fuerzas fundamentales opuestas y complementarias, que se encuentran en todas las cosas.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Kim GM, Kim CH, Kim BS: Multiple cerebral infarction and microbleeds associated with adult-onset paroxysmal cold hemoglobinuria. J Clin Neuroscience. 2009; 16:348-9.
- 2- Hoffman PC: Inmune hemolytic anemia-selected topics. Hematology (ASH) 2009; 80-6
- 3- Franks AL, Slansky JE: Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. Anticancer Res. 2012; 32:1119-36
- 4- Goldin LR, Landgren O: Autoimmunity and lymphomagenesis. Int J Cancer 2009;124:1497-502
- 5- Ngalamika O: Epigenetics, autoimmunity and hematologic malignancies: a comprehensive review. J Autoimmunity. 2012; 39:451-65
- 6- Stern M, Buser AS, Lohri A, Tichelli A, Nissen-Druey C: Autoimmunity and malignancy in hematology - more than association. Crit Rev Oncol Hematol. 2007; 63:100-10
- 7- Smedby KE, Askling J, Mariette X, Baecklund E: Autoimmune and inflammatory disorders and risk of malignant lymphomas-an update. J Intern Med. 2008; 264:514-27
- 8- Goldin LR, Landgren O: Autoimmunity and lymphomagenesis. Int J Cancer. 2009;124:1497-502
- 9- Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Pfeiffer R, Warren JL, et al: population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. Int J Cancer. 2009;125:398-405
- 10- Lenz G, Staudt LM: Aggressive lymphomas. NEJM .2010; 362: 1417-29. ■



presentaciones

MESA REDONDA VII

Ensayos clínicos en hematología, ¿hacia donde debemos ir?

INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y ENSAYOS CLÍNICOS TEMPRANOS EN HEMATOLOGÍA

J Martínez Lopez

Hospital Universitario 12 de Octubre

La investigación traslacional es aquella que acelera la transición del nuevo conocimiento generado en el laboratorio, al enfermo; se realiza cerca del enfermo y generalmente en centros de investigación situados dentro de los hospitales o cercanos a estos. Este tipo de investigaciones consisten en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas, nuevos biomarcadores o la personalización del tratamiento. Básicamente, el poder de la investigación traslacional se basa en la disponibilidad de muestra biológicas, junto a sus datos clínicos; y la interpretación de estos resultados de una forma adecuada.

En los últimos años se ha demostrado que los diferentes grupos de tumores son altamente heterogéneos, e incluso tienen una heterogeneidad clonal, debido a la presencia de diferentes clones que siguen las leyes de la evolución darwiniana. Estos hallazgos hacen que cada vez más tengamos en cuenta las características individuales de cada tumor. Como un ejemplo de investigación traslacional, presentamos dos casos de Leucemia Mieloide Aguda en que se han encontrado dos nuevas mutaciones activadoras en el dominio yuxtamembrana de FLT3. Ambos pacientes progresaron rápidamente y fueron tratados con un inhibidor panquinasa que también inhibe FLT3. El primer de los enfermos respondió a Sorafenib y tras más de un año de tratamiento recayó con un clon que no presentaba la mutación activadora de FLT3. El segundo paciente obtuvo una respuesta parcial transitoria pero a los 6 meses progresó. En este caso observábamos, tras un estudio proteómico, que se había producido un incremento de la fosforilación de las proteínas de la vía MEK/ERK, al ser tratado con Sorafenib; fenómeno similar a lo que ocurre cuando los enfermos con melanoma son tratados con inhibidores de B-RAF. Esta disregulación molecular de la vía MEK podría ser candidata a ser tratada con inhibidores de MEK.

Los ensayos clínicos fase I son aquellos en que se testa un fármaco en primer lugar en humanos, se pueden considerar el último paso de la investigación traslacional. Estos ensayos se centran en estudiar el perfil de seguridad del nuevo tratamiento. En hematología estos se reservan a enfermos que no son candidatos a otras terapias por haber sufrido una o varias recaídas, pero cuya calidad de vida es buena y su esperanza de vida al menos es mayor de seis meses. Las condiciones necesarias para la realización de este tipo de ensayos son diferentes respecto a otro tipo de ensayos. De forma clásica este tipo de unidades han sido dirigidas por farmacólogos clínicos y en ella se probaban los fármacos en sujetos sanos. Sin embargo este tipo de unidades organizada de esta manera, no cubren las necesidades para el desarrollo precoz de nuevos fármacos en hematología. Además cada vez los tratamientos están dirigidos a una enfermedad y muchas veces a subgrupos molecularmente definidos, lo que lo complica aún más. Por este motivo se considera que otra forma de hacer ensayos clínicos tempranos consiste en crear pequeñas unidades integradas dentro la asistencia al resto de enfermos y dirigidas por los médicos que tratan directamente a estos enfermos. Finalmente, las condiciones que requieren este tipo de unidades están reguladas, en concreto en la comunidad de Madrid existe una normativa que regula este tipo de unidades, que aunque es voluntaria, es recomendable tenerla para poder realizar este tipo de ensayos.

BIBLIOGRAFIA:

Martínez-López J, Castro N, Rueda D, Canal A, Grande C, Ayala R. TÍTULO: Use of Sorafenib as an effective treatment in an AML patient carrying a new point mutation affecting the Juxtamembrane domain of FLT3. *British Journal of Hematology*. 2012 Aug; 158(4): 555-558

Bert Vogelstein, Nickolas Papadopoulos, Victor E. Velculescu, Shibin Zhou, Luis A. Diaz Jr., Kenneth W. Kinzler. *Cancer Genome Landscapes*. *Science*. 2013; 339, 1546-54. ■

ENSAYOS CLÍNICOS SIN APOYO DE LA INDUSTRIA. ¿PODEMOS HACERLOS EN NUESTRO ENTORNO?

David Olmos MD PhD

Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, España

Una vez hemos identificado y definido la cuestión científico-clínica que deseamos responder a través de un ensayo clínico es indispensable ocuparse de tres aspectos fundamentales pero interrelacionados:

- El diseño del protocolo.
- El presupuesto del ensayo.
- La/s fuente/s de financiación.

La mayoría de los ensayos clínicos en cualquiera de sus fases (I, II, III o IV) son financiados por la industria farmacéutica y responden a dos tipos: promovidos por la industria o por el investigador. Entre los promovidos por el investigador el espectro de apoyo de la industria oscila desde la cesión del fármaco a coste cero hasta cubrir todos los costes del ensayo clínico, siendo muy escasos los ejemplos de ensayos puramente académicos en los que la industria no presta ningún tipo de apoyo.

En el caso de que decidamos realizar un ensayo clínico sin el apoyo o con una ayuda mínima (cesión del fármaco) por parte de la industria, las dificultades son mayores pero no es imposible. A nivel internacional existen múltiples ejemplos de agencia gubernamentales, asociaciones benéficas e incluso instituciones académicas que proporcionan fondos para la realización de ensayos clínicos a través de convocatorias públicas competitivas.

En nuestro entorno nacional la oportunidades de financiación de ensayos clínicos sin apoyo de la industria es prácticamente nula y a diferencia de otros países europeos carente de tradición. No obstante siempre existe la posibilidad de recurrir a convocatorias internacionales europeas abiertas a esta posibilidad o bien a través de colaboradores de otros países que puedan acceder a ellas.

Cuando apliquemos a estas fuentes es indispensable considerar los siguientes puntos:

- Relevancia de la pregunta y adecuación del diseño.
- Experiencia del equipo investigador.
- Capacidad y soporte de la institución o instituciones implicadas.
- Especificidad de la convocatoria con respecto a la enfermedad en estudio.
- Cantidad de fondos requeridos con respecto a los que proporciona el estudio.
- Posibilidad de combinar varias fuentes de financiación.
- Cesión de la droga por la industria.

En ciertas ocasiones es posible adaptar el diseño, tamaño muestral, protocolo, monitorización y otros muchos aspectos de nuestro estudio para ajustar los costes y que el presupuesto nos cuadre con la financiación. Aunque en muchos casos esto es posible, debemos ser cuidadosos pues un ajuste excesivo puede comprometer las posibilidades de responder adecuadamente a la pregunta científica y ser valorados negativamente por la agencia financiadora. Igualmente un presupuesto excesivo puede ser perjudicial, aunque si la pregunta científica es relevante y el diseño es adecuado puede ser aprobado con modificaciones.

Durante esta ponencia mostraremos ejemplos de ensayos finalizados o en marcha cuya financiación independiente se ha conseguido por diferentes fórmulas. ■

MESA REDONDA VII

Ensayos clínicos en hematología, ¿hacia donde debemos ir?

LA EVALUACIÓN ECONÓMICA EN ESPAÑA

Félix Lobo, Sara Rodríguez Bezos

Universidad Carlos III de Madrid

1. REGULACIÓN

Los estudios de evaluación económica o de eficiencia no han sido hasta el momento obligatorios dentro del proceso de fijación de precios y de inclusión en la lista nacional de reembolso. Sin ser de carácter obligatorio, las empresas comercializadoras solían presentar cada vez con mayor frecuencia una evaluación económica junto con un análisis de impacto presupuestario del medicamento, acompañando al resto de la documentación requerida para el proceso de fijación de precios y de la decisión de su financiación pública.

A pesar del pionero apoyo público que se dio desde principios de los años 90 a la evaluación de eficiencia en España, hoy en día sigue sin tener la presencia que debería dentro del ordenamiento jurídico español. Se situó en la primeras posiciones de publicación de estudios de evaluación económica y en la elaboración de guías de estandarización metodológica, pero no consiguió consolidarse mediante una buena legislación (Cabiedes, 2012)

En 2004, con el Plan Estratégico de Política Farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud se intentó instrumentalizar la evaluación económica de medicamentos a través de un Comité de Evaluación de la Utilidad Terapéutica de los nuevos medicamentos, pero nunca se llegó a crear y la Ley 29/2006 ni siquiera lo mencionó.

A raíz de los cambios introducidos por el Real Decreto ley 9/2011, se reconoce de manera expresa el papel que debe jugar la evaluación económica en el proceso de financiación selectiva y de fijación de precios de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud español, incluyendo la creación de un comité especial (el Comité de Coste-Efectividad de los Medicamentos y Productos Sanitarios) que actúe como generador o gestor de la información relacionada con la evaluación económica en el proceso. Así la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos tendrá que tener en cuenta tanto los informes de evaluación que realice la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, como los informes elaborados por este nuevo Comité.

En el último año, se publica un nuevo Real Decreto-Ley 16/2012 que propone un nuevo órgano: el Comité Asesor de la Prestación Farmacéutica del SNS (CAPF). Este organismo pretende ser el sustituto del anterior Comité creado en 2011 e incide en la importancia de financiación selectiva de medicamentos. Además, también crea la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (REAET), que engloba las siete agencias de evaluación autonómicas, que actúan paralelamente a la Asociación de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Más adelante, explicaremos las funciones de estas agencias.

Tras estos cambios, lo esperable era que este procedimiento se generalizara y dejara de ser voluntario a partir de la creación y desarrollo de funciones del Comité de Coste- Efectividad de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Sin embargo, con el Real Decreto-Ley 16/2012 sigue sin exigirse una evaluación económica que acompañe al nuevo medicamento a pesar de la creación de los nuevos organismos citados anteriormente, la CAPF y la REAET, que tan sólo proporcionarán asesoramiento para la mejora de la evaluación económica (Cabiedes, 2012).

2. ORGANISMOS REGULADORES RELEVANTES

Existen organismos reguladores que se encargan de la gestión de aprobación de nuevos medicamentos, de fijación de precios y de inclusión en la lista de reembolso. Los organismos reguladores más importantes dentro del sistema farmacéutico de España son:

3.1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios fue creada en 1997, por la Ley 66/1997 del 30 de Diciembre, para garantizar a la sociedad, desde la perspectiva de servicio público, la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios en el más amplio sentido, desde su investigación hasta su utilización, en interés de la protección y promoción de la salud de las personas y de los animales. La AEMPS es la Agencia Estatal que depende del Ministerio de Sanidad y se rige por el Estatuto publicado en marzo de 1999 por el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, que determina su estructura organizativa y su régimen jurídico.

VIII CONGRESO ANUAL

Asociación Madrileña
de Hematología y Hemoterapia

AMHH

18/19
ABRIL
2013
MADRID

La AEMPS debe consolidarse como la autoridad sanitaria de referencia para ciudadanos y profesionales sanitarios en materia de garantías de calidad, seguridad, eficacia, información y accesibilidad de los medicamentos y productos sanitarios. No obstante, la AEMPS continúa sin realizar estudios de evaluación económica. Desde el ámbito público estos son llevados a cabo por las agencias autonómicas, que más adelante explicaremos. Esto supone un problema para la evaluación económica, ya que muchas veces existen duplicidades sobre los mismos medicamentos o tecnologías sanitarias. Por tanto, la AEMPS tendría que ser la encargada de coordinar las agencias autonómicas con el fin de maximizar el beneficio de los informes de evaluación de eficiencia que se realizan en España.

3.2. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, DGCBYF.

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia es el órgano que dirige, desarrolla y ejecuta la política farmacéutica del Ministerio. Además, ejerce las funciones que son competencia del Estado en materia de financiación pública y fijación de precios de los medicamentos y de los productos sanitarios, y las condiciones de prescripción y dispensación de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y cuando realiza funciones de inspección tiene potestad sancionadora.

En el marco de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, la DGCBYF establecerá los criterios generales y comunes para el desarrollo de la colaboración de las oficinas de farmacia, por medio de conciertos que garanticen a los ciudadanos la dispensación en condiciones de igualdad efectiva en todo el territorio nacional, independientemente de su comunidad autónoma de residencia (MSPS, 2013).

La Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos prevista en los apartados 1 y 2 del artículo 90 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, es una unidad adscrita a la DGCBYF.

3.3. Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos, CIPM.

La Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) fue creada mediante la Ley 26/2006 y es un organismo público de cooperación entre las CC.AA. y la Administración del Estado. La Comisión propone precios máximos de los medicamentos para que el Consejo de Ministros, como responsable final, fije los precios de los medicamentos. Para la formalización del precio en la Prestación Farmacéutica del SNS, será imprescindible la Resolución de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, previo trámite de audiencia al laboratorio interesado, en aplicación de la Ley 30/92 de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

Dentro de la conformación de la CIPM existe representación de los Ministerios de Sanidad; de Economía y Hacienda; y de Industria, Turismo y Comercio. Los Ministerios serán los que propondrán los precios de los productos farmacéuticos al Consejo de Ministros del Gobierno de la Nación.

3. EL ENTORNO

La evaluación de eficiencia en España se posiciona detrás de otros países europeos como Inglaterra, Francia o Alemania. Esto se debe principalmente a que los políticos no han teniendo en cuenta los estudios de evaluación como criterios para decidir si un medicamento o no se financiaba. En estos momentos, en que la crisis económica se ha acentuado se han tomado medidas como los recortes y el copago sin tener en cuenta la opinión de los economistas y académicos que se dedican a realizar evaluaciones de eficiencia.

El futuro está en manos de los políticos, que no han sido receptivos a los avisos que les daban los expertos sobre la insostenibilidad del actual SNS tal y como estaba planteado. Invertir en evaluación económica es clave para garantizar es Sistema Nacional de Salud existente en España. Hay elementos que se pueden y deben mejorar, pero actualmente está en manos de las instituciones de utilizar los mecanismos que han desarrollado los profesionales para la financiación selectiva de medicamentos (Clopés, Puigventós, 2011).

Es necesaria una legislación y regulación que incorpore de forma obligatoria evaluaciones económicas para poder aprovechar al máximo los recursos escasos de los que disponemos. Realizar recortes sin evaluar el impacto que puede tener es perjudicial para el Sistema.

En España se publican un gran número de informes de evaluación económica, que no se tienen en cuenta para tomar decisiones. A menudo, sólo se trabaja con el estudio de impacto presupuestario, que no es evaluación económica, sólo nos da

MESA REDONDA VII

Ensayos clínicos en hematología, ¿hacia donde debemos ir?

<LA EVALUACIÓN ECONÓMICA EN ESPAÑA>

información sobre si podemos financiar una tecnología sanitaria o un medicamento con nuestro presupuesto, pero no mide si esa tecnología o medicamento nos aporta más efectividad.

Las últimas regulaciones de 2011 y 2012 si dan pie a aumentar la evaluación económica, dice que se tendrán en cuenta las evaluaciones de eficiencia, pero sigue siendo insuficiente. Es necesario que los que toman decisiones sobre la financiación de medicamentos y la fijación de precios sigan unos criterios comunes y eso nos lo da la evaluación económica.

Existen cuatro barreras para la aceptación de los estudios de evaluación económica como medio de apoyo de las decisiones sanitarias (AES, 2008). La falta de credibilidad y utilidad práctica de estos estudios es una de ellas. Es necesario concienciar de la importancia y utilidad de la evaluación económica para poder gestionar mejor la financiación de medicamentos. Además, existe poca comprensión de los mismos, excepto para un número reducido de agentes, ya que en muchas ocasiones se confunden términos y no se diferencia debido a la tercera barrera, que es la incorrecta asociación de evaluación económica con la contención de costes. Tiene que quedar claro que el estudio más utilizado en evaluación económica, que es el coste-efectividad, se compara directamente el coste con la eficiencia de un medicamento. Por ello, durante este texto hemos intentando desposicionarnos de esa asunción errónea, introduciendo el término de evaluación de eficiencia para referirnos a la evaluación económica. Por último, la cuarta barrera es el desinterés por el criterio de eficiencia en la microgestión, con fines muy a corto plazo, que no garantizan la sostenibilidad del Sistema.

A estas barreras, tendríamos que añadir la escasez de datos de calidad que existen en España, existe poca transparencia en un sistema público como el nuestro, dificultando a menudo la evaluación de eficiencia.

La Asociación de Economía de la Salud, con el fin de hacer frente a estas barreras y optimizar la toma de decisiones sobre productos sanitarios y medicamentos mediante la inclusión de la evaluación económica en los procesos de aceptación de un nuevo medicamento, propuso la creación de un grupo de trabajo de expertos centralizado compuesto por responsables sanitarios y economistas.

Otro punto importante para incorporar la evaluación económica en la toma de decisiones del SNS sería la fijación de un umbral, para poder decidir la aceptación de un nuevo medicamento. En un sistema de salud descentralizado como es el español, sería necesario identificar el coste de oportunidad de los recursos sanitarios de las diferentes CC.AA. e intentar homogeneizarlo, ya que sin umbral no podemos saber si realmente un medicamento es coste-efectivo o no.

Para poder determinar un umbral o rango de umbrales podríamos considerar la disposición social a pagar, ya que estaríamos reflejando las preferencias sociales del país (Abellán, Llano, Plaza, 2012) y proporcionaría un gran avance para la actividad investigadora.

Los umbrales deben ser flexibles y revisables, ya que aún existe poca información sobre medicamentos, sobre todo, en relación a la efectividad real de los mismos. No obstante, la evaluación de eficiencia aunque consigue optimizar la incertidumbre, esta es muy sensible a los cambios y esto precisa revisión y mejoras de las decisiones en la medida que los parámetros se vean afectados (Oliva, Puig-Junoy, 2009).

Un referente a seguir sería el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), creado en 1999. Aunque es un organismo financiado públicamente, se trata de un organismo independiente, en el que colaboran entre públicas y privadas que contribuyen a que haya transparencia y exigencia. En el NICE la evaluación económica se precisa para la toma de decisiones para la financiación de un nuevo medicamento que ya se comercializa. El NICE ha llevado a cabo mediante una institución externa revisiones de la evidencia científica de los análisis económicos con el fin de prolongar el proceso de evaluación.

A pesar del gran esfuerzo que han ejercido los profesionales y académicos, demostrando la importancia de la evaluación económica o de eficiencia para la toma de decisiones en el ámbito sanitario, en España aún no se ha aprobado una legislación donde la evaluación económica tenga la importancia que se merece. Tras varios intentos en las últimas publicaciones, las instituciones sanitarias públicas sólo se fijan en los costes generados por un nuevo producto sanitario o un medicamento, sin tener en cuenta si el incremento de efectividad que aporta vale el incremento en costes, aunque podamos cubrirlos.

Mientras los recortes en Sanidad sigan teniendo una visión a corto plazo y las instituciones sigan sin llevar a cabo las reformas legislativas pertinentes, el actual Sistema Nacional de Salud será insostenible a largo plazo, puesto que si no existe inversión, no habrá retorno. ■

MESA REDONDA VIII

Gammapatías monoclonales

AFECTACIÓN ÓSEA EN EL MIELOMA: ¿QUÉ APORTAN LAS NUEVAS TÉCNICAS DE IMAGEN?

Dra. Nieves Gómez León

Hospital U. de la Princesa. Madrid

El Mieloma múltiple es una enfermedad en la que un clon de células plasmáticas de la médula ósea sufre una proliferación incontrolada. La secreción de una gran cantidad de proteínas produce los signos y síntomas de la enfermedad.

La mayoría de los mielomas producen inmunoglobulina (IgG) o IgA; cuando la producción es solo de cadenas ligeras (10%), éstas aparecen en la orina, denominándose proteínas de Bence-Jones. Ocasionalmente el mieloma puede ser no secretor o no detectable la proteína en suero u orina.

La célula plasmática neoplásica produce también otras proteínas, denominadas citosinas. Estos factores contribuyen a producir alteraciones características de la enfermedad, como osteolisis, hipercalcemia o insuficiencia renal

Es imprescindible una correcta utilización de las técnicas de imagen para identificar y caracterizar correctamente las complicaciones en el sistema músculo esquelético y para evaluar la progresión de la enfermedad.

Las técnicas radiológicas disponibles son: la Serie Ósea, la Resonancia Magnética (RM) de cuerpo entero (CC) que incluye el estudio de la columna completa.

Como nueva técnica emergente los estudios de cuerpo entero está la Tomografía por Emisión de Positrones/ Tomografía Computarizada (PET/CT) pendiente de validación aunque parece desempeñar un papel fundamental en la valoración de la actividad de esta patología.

Hasta el 40% de los pacientes están asintomáticos, en el momento del diagnóstico, siendo el síntoma más frecuente la presencia de dolor óseo.

El estudio inicial se sigue realizando con radiología simple integrada en una serie ósea de acuerdo con las recomendaciones del International Myeloma Working Group en 2009, pero no es una técnica lo suficientemente sensible para detectar lesiones osteolíticas tempranas (1) .

La RM –CC es más sensible en la detección de lesiones y en la valoración de su extensión de forma significativa, como se ha demostrado en diversas series (1,2)

La estadificación por tanto y a pesar de las nuevas técnicas disponibles del mieloma múltiple, se sigue realizando según el sistema de Durie/Salmon PLUS con la modificación realizada en 2003 del sistema inicial de Durie y Salmon de 1975 (2) .

En este sistema se incluyen los hallazgos de la radiología simple y la RM-CC. El criterio de imagen clave es el número de lesiones óseas focales.

Los estadios tienen utilidad pronóstica:

Estadio IA: esqueleto normal o lesión única.

Estadio IIB: menos de cinco lesiones o enfermedad difusa leve.

Estadio IIA/B: 5-20 lesiones o enfermedad difusa moderada.

Estadio IIIA/B: más de 20 lesiones o enfermedad difusa grave.

Se ha descrito que un 50% de los pacientes con infiltración medular difusa en RM no presentan lesiones en la serie ósea. En RM hay descritos tres patrones de infiltración:

Lesión focal, asociado a lesión lítica en la radiología.

Infiltración Difusa, que aparece en el 25% de los pacientes y se asocia a valores bajos de hemoglobina y alto porcentaje de plasmocitosis medular. La señal en RM es hipointensa en T1 con captación difusa de gadolinio.



presentaciones

MESA REDONDA VIII

Gammapatías monoclonales

<AFECTACIÓN ÓSEA EN EL MIELOMA: ¿QUÉ APORTAN LAS NUEVAS TÉCNICAS DE IMAGEN?>

Patrón moteado, con focos hipointensos en T1, generalmente hiperintensos en T2 y STIR, con captación de contraste. Los estudios de cuerpo entero con ¹⁸F-FDG PET/CT aportan información complementaria en el diagnóstico y evaluación de esta enfermedad especialmente en el esqueleto apendicular (3) especialmente en sospecha de fractura patológica en los huesos largos en aquellos casos con discrepancias entre clínica y parámetros hematológicos.

Los resultados del estudio de Bartel (4) señalan a la técnica PET/CT como una modalidad que puede ayudar a las decisiones terapéuticas en pacientes con sospecha de enfermedad residual. Es muy útil en afectación extra medular y se completa con la RM de la columna.

En nuestro centro estamos realizando estudios de Serie ósea, RMCC y PET/CT, en aquellos pacientes candidatos a trasplante menores de 70 años en la fase inicial al diagnóstico y en la reevaluación tras el trasplante.

BIBLIOGRAFIA:

1- Schmidt GP, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body MRI for the staging and follow-up of patients with metastasis. Eur J Radiol 2009; 70: 393-400.

2- Sommer G, Klarhofer M, Lenz C, Scheffer K, Bongartz G, Winter L. Signal characteristics of focal bone marrow lesions in patients with multiple myeloma using whole body T1w-TSE, T2w-STIR and diffusion-weighted imaging with background suppression. Eur Radiol 2011; 21: 857-862.

3- Fonti R, Salvatore B, Quarantelli M, Sirignano C, Segreto S, Petruzzello F, Catalano L, Liuzzi R, Rotoli B, Pace L and Salvatore M. ¹⁸F-FDG PET/CT, ^{99m}Tc-MIBI, and MRI in Evaluation of Patients with Multiple Myeloma. J Nuc Med 2008; 49: 195-200.

4- Bartel TB, Haessler J, Brown TLY, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. Blood. 2009; 114: 2068-2076. ■

ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA AMILOIDOSIS ¿HA CAMBIADO EL PRONÓSTICO?

Teresa Villaescusa de la Rosa

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Fundación Jiménez Díaz

Las amiloidosis constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de diferentes proteínas. Están descritos unos 30 tipos de amiloidosis; unas hereditarias (aproximadamente un 21%) y otras adquiridas (aproximadamente un 79%). Entre estas últimas, la más frecuente es la amiloidosis primaria (AL).

La AL es una discrasia de células plasmáticas caracterizada por el depósito fibrilar extracelular en diversos órganos y tejidos de la porción terminal NH₂ de la región variable de la cadena ligera de las inmunoglobulinas, causando daño orgánico. Se trata de una patología rara, con una incidencia de un 1 caso por cada 100.000 personas al año, más frecuente en edades avanzadas y en varones. (1)

El pronóstico de esta enfermedad es malo y se asocia a una supervivencia corta, por lo que es imprescindible un diagnóstico precoz, que permita iniciar un tratamiento de forma temprana, que será la clave para revertir el daño orgánico en la medida de lo posible.

La afectación orgánica según frecuencia es: riñón (74%), corazón (60%), hígado (27%), nervios periféricos (18%).

La amiloidosis es una patología en la que es indispensable la sospecha clínica por parte del hematólogo pero, ¿cuándo debe sospecharse una amiloidosis?. Debemos realizar siempre un despistaje de amiloidosis en todo paciente con una gammapatía monoclonal, sobre todo en aquellas con un pequeño componente monoclonal y especialmente en aquellos componentes monoclonales lambda. Existen una serie de datos que pueden hacernos sospechar una amiloidosis, como un síndrome nefrótico, la insuficiencia cardíaca congestiva, la neuropatía periférica, la hipotensión ortostática, la hepatomegalia sin lesiones focales, o alteraciones del tránsito intestinal. No obstante, el diagnóstico de una amiloidosis siempre se basa en la demostración del depósito de la sustancia amiloide en el órgano afecto mediante la tinción de rojo Congo y la característica birrefringencia de color verde manzana en el microscopio de luz polarizada. (1)

Una vez que tenemos el diagnóstico de la amiloidosis, debemos establecer cuál es su pronóstico. Los pacientes con amiloidosis suelen fallecer como consecuencia de daño cardíaco. Diferentes biomarcadores son capaces de valorar el daño en este órgano y así establecer índices pronósticos. Tanto el pro-BNP como la troponina, son dos biomarcadores cuya alteración ha permitido distinguir dos grupos de pacientes con una clara diferencia de supervivencia. La combinación de ambos biomarcadores, establece 3 grupos pronósticos de pacientes con diferencias significativas en cuanto a supervivencia global. (2)

El grupo de la clínica Mayo fue el primero en publicar datos de supervivencia de pacientes diagnosticados de amiloidosis primaria (15 meses en 132 pacientes en 1975, 12 meses en 229 pacientes en 1983 y 13 meses en 474 pacientes en 1997).

Ante una amiloidosis debemos intentar por una parte, la respuesta hematológica del clon de células patológicas, por otra parte la mejoría orgánica y por último, y no por ello menos importante, la mejoría de la supervivencia y de la calidad de vida.

En 1987 Cohen et al. publicaron un estudio comparativo entre tratar con Colchicina frente a no tratar, demostrando una mayor supervivencia en el grupo de pacientes tratados (19 frente a 6 meses). Basándose en este estudio y en la utilidad de la combinación de Melfalán-Prednisona en otras discrasias de células plasmáticas, se realizó un estudio prospectivo y randomizado que trata de comparar 3 grupos de pacientes tratados con Colchicina, Melfalán-Prednisona y Melfalán-Prednisona-Colchicina. La combinación de Melfalán-Prednisona demuestra una mejoría en la supervivencia estadísticamente significativa (17 meses frente a 8 meses en el grupo tratado con Colchicina). (3)

Sin embargo, estas respuestas no pueden ser consideradas como satisfactorias y los pacientes tardan en responder a este tratamiento, por lo que se propuso la administración de altas dosis de Dexametasona para conseguir una respuesta más rápida. Este estudio demostró respuesta en el 67% de los pacientes (33% de remisiones completas) a los que se les administró dicho tratamiento, demostrando también una mejoría de la afectación orgánica en casi la mitad de los pacientes. La respuesta fue rápida (mediana de 4,5 meses) y pudo observarse una mejora de la supervivencia en el grupo de pacientes respondedores. Unos años más tarde, el mismo grupo publica los datos del seguimiento de estos pacientes. La supervivencia libre de progresión fue de 3,8 años y la supervivencia global de 5,1 años. La respuesta hematológica demostró prolongar la supervivencia. (4)

MESA REDONDA VIII

Gammopatías monoclonales

<ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA AMILOIDOSIS ¿HA CAMBIADO EL PRONÓSTICO?>

Las altas dosis de Melfalán seguidas de la infusión de células progenitoras autólogas consiguieron remisiones completas duraderas y, sobre todo, una mejoría de la afectación orgánica por la amiloidosis. Sin embargo, la mortalidad relacionada con el trasplante es alta debido al compromiso de órganos vitales. (5). De hecho, un estudio randomizado comparó el tratamiento con Melfalán- Dexametasona frente a altas dosis de Melfalán seguido de trasplante autólogo demostrando que las altas dosis de Melfalán no eran superiores al tratamiento estándar, probablemente por la alta mortalidad del procedimiento del trasplante.

Debido al mal pronóstico de esta enfermedad, todos los pacientes deberían ser considerados candidatos a un trasplante, pero es necesario hacer una aproximación terapéutica adaptada al riesgo. Así, los pacientes que tienen menos de 2 órganos afectados, sin afectación cardíaca y un aclaramiento de creatinina >51 ml/min deberán ser sometidos a un trasplante autólogo, con dosis ajustadas de Melfalán en función de la edad. Los pacientes menores de 71 años, con menos de 2 órganos afectados o con patología cardíaca asintomática o compensada, podrían beneficiarse del tratamiento con dosis reducidas de Melfalán seguidas de trasplante autólogo. Aquellos pacientes con 3 órganos afectados o disfunción cardíaca, no deberían ser sometidos a un trasplante y recibirían un tratamiento estándar o podrían ser candidatos a ensayos clínicos. (6)

Sabemos que el trasplante autólogo es especialmente interesante para aquellos pacientes que alcanzan una remisión completa, ya que esto se relaciona con una mejoría orgánica y una mayor supervivencia. Sin embargo no alcanzar la remisión completa no debe ser considerado como un fallo del tratamiento, ya que estos pacientes también se benefician de respuestas más duraderas y una mayor supervivencia.

Ante los resultados de los estudios anteriores parece claro que debemos intentar llevar a trasplante a aquellos pacientes que consideremos candidatos, individualizando cada caso y siempre en centros especializados. Pero en aquellos pacientes no candidatos a trasplante o en recaída parece que los resultados son modestos, por lo que se han probado diferentes fármacos, con eficacia probada en otras gammopatías, como en el mieloma múltiple.

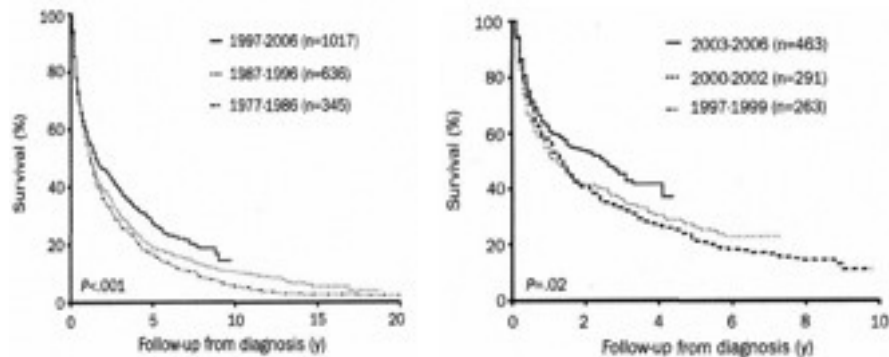
La Talidomida ha sido utilizada en diferentes dosis combinada con esteroides. Aunque parece un fármaco eficaz en aquellos pacientes a los que se les administra una dosis plena (73% de respuestas, 27% de remisiones completas y 36% de mejoría orgánica), pocos pacientes toleran estas dosis y los importantes efectos adversos limitan su uso en esta patología. (7)

El Bortezomib en combinación con Dexametasona demostró ser un tratamiento muy efectivo (94% de respuestas hematológicas, 44% de remisiones completas) y de rápida actuación (mediana de respuestas de 0.9 meses) con una toxicidad asumible y manejable. Esta combinación parece especialmente interesante en pacientes con importante afectación cardíaca y renal. (8). Además el Bortezomib puede ser combinado con Ciclofosfamida y Dexametasona consiguiendo respuestas en el 94% de los pacientes (71% de remisiones completas). Estos datos incluso han hecho dudar de la necesidad de realizar un trasplante autólogo posterior.

La Lenalidomida en diferentes dosis ha sido combinada con Dexametasona con una tasa global de respuesta bastante discreta. En combinación con Melfalán y Dexametasona, con una dosis máxima tolerada de 15mg, alcanzaron respuestas hematológicas el 58% de los pacientes (23% de remisiones completas) y un 50% de respuesta orgánica. (9) En combinación con Ciclofosfamida y Dexametasona las tasas de respuesta son similares, con pocas remisiones completas.

La Pomalidomida en combinación con Dexametasona también parece un fármaco prometedor en pacientes con amiloidosis, incluso en aquellos que han fallado al tratamiento con Bortezomib o Lenalidomida.

Existen numerosos ensayos clínicos en marcha que están probando nuevos fármacos y nuevas combinaciones en pacientes con amiloidosis. Actualmente la amiloidosis continua siendo una enfermedad incurable, pero ¿hemos mejorado el pronóstico? Para ello basta con observar las dos gráficas que muestran cómo la supervivencia ha mejorado sobre todo en la última década, aunque aún hoy la mortalidad temprana continua siendo alta, por lo que se deberían identificar aquellos pacientes de alto riesgo de mortalidad temprana para realizar estrategias adaptadas al riesgo. (10)



Kumar et al. Mayo Clin Proc 2011; 86:12-18

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Merlini G., Bellotti V. Molecular Mechanisms of Amiloidosis. N Engl J Med. 2003; 349:583-596
- 2- Dispenzieri A., Gertz M.A., Kyle R.A., Lacy M.Q., Burritt M.F., Therneau T.M., Greipp P.R., Witzing T.E., Lust J.A., Rajkumar S.V., Fonseca R., Zeldenrust S.R., McGregor G.A., Jaffe A. Serum Cardiac Troponin and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: A Staging System for Primary Amyloidosis. J Clin Oncol 2004; 22:3751-3757
- 3- Kyle R.A., Gertz M.A., Greipp P.R., Witzing T.E., Lust J.A., Lacy M.Q., Therneau T.M. A trial of three regimens for primary amyloidosis: Colchicine alone, Melphalan and Prednisone, and Melphalan, Prednisone and Colchicine. N Engl J Med 1997; 336:1202-7.
- 4- Palladini G., Russo P., Nuvolone M., Lavatelli F., Perfetti V., Obici L., Merlini G. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. Blood 2007; 110:787-788).
- 5- Comenzo R.L., Vosburgh E., Simms RW., Bergethon P., Finn D.S., Dubrey S., Faller D.V., Wright D.G., Falk R.h., Skinner M. Dose-intensive melphalan with blood stem cel support for the treatment of AL amyloidosis: one- year follow-up in five patients. Blood 1996; 88:2801-2806).
- 6- Comenzo R.L., Gertz M.A. Autologous stem cell transplantation for primary amyloidosis. Blood 2002; 99:4276-4282.
- 7- (Palladini G., Perfetti V., Obici L., Lavatelli F., Caccialanza R., Invernizzi R., Cootti B, Merlini G. The comabination of Thalidomide and intemediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis. Blood 2005; 105:2949-2951)
- 8- Kastritis E., Anagnostopoulos A., Roussou M., Tomanidis S., Oamboukas C., Migkou M., Tassidou A., Delibasi S., Psimenou E., Mellou S., Terpos E., Nanas J., Domopoulos MA. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. Haematologica 2007; 92(10)1551-1557.
- 9- Moreau P., Jaccard A., Bennoubker L., et al. Lenalidomide in combination with malphalan and dexamethasone in patients with newly-diagnoses AL amyloidosis: A multicenter phase 1/ 2 dose escalation study. Blood 2010; 1116 (23):4777-82.
- 10- (Kumar Sk., Gertz MA., Lacy MQ., Dingli D., Hayman SR., Buadi FK., Short-Detweiler K., Zeldenrust SR., Leung N., Greipp PR., Lust JA., Russell SJ., Kyle RA., Rakjumar SV., Dispenzieri A. Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early risk score. Mayo Clin. Proc. 2011; 86: 12-18. ■

MESA REDONDA VIII

Gammapatías monoclonales

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES IGM. MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM

Dra. Cecilia Heras

Hospital U. Infanta Leonor. Madrid

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Robert Kyle acuñó el término de GMSI en 1978 después de observar que pacientes asintomáticos con CM tenían riesgo de evolucionar a MM, MW, AL, aproximadamente el 1% al año.

Cursa con una producción anormal de inmunoglobulinas e infiltración medular por células plasmáticas clonales.

Afecta al 3% de la población mayor de 50 años, 2 veces más frecuente en raza negra y menos frecuente en asiáticos.

Existen 3 subtipos clínicos, MGUS no IgM con fenotipo de células plasmáticas que progresara a MM. MGUS IgM con fenotipo linfocítico que progresará a MW o linfoma linfoplasmocítico.

El tipo de Ig (IgA > riesgo de progresión), un componente sérico >1,5 gr/dL, anormalidad en la ratio de cadenas ligeras kappa:lambda < 0,26 o > 1,26, CM evoling o no evoling, porcentaje de células plasmáticas aberrantes por CMF favorece la progresión.

Diferenciando los MGUS en bajo riesgo (ningún factor), riesgo intermedio (1 factor), riesgo intermedio/alto (2 factores), riesgo alto (3 o más factores).

En los pacientes con riesgo intermedio/alto o alto se debe realizar BMO basal, con citogenética, FISH, CMF para determinar % de células aberrantes, serie ósea. Si todo el estudio es normal seguimiento cada 6 meses con EF sérica, si el CM permanece estable continuar con control anual.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM

INTRODUCCIÓN:

La MW es un desorden linfoproliferativo de células B caracterizado por presencia de gammapatía monoclonal sérica IgM e infiltración en MO por células linfoplasmocíticas.

En 1944 Jan Gosta Waldenstrom describió 2 pacientes con linfadenopatías, sangrado en cavidad oral, anemia, trombopenia, VSG elevada, infiltración de BMO por células linfocíticas. Se identificó un pentamérico monoclonal IgM causante de la clínica de hiperviscosidad.

La incidencia estimada de IgM MGUS es de 0.55% en raza blanca de más de 50 años. La incidencia acumulativa es de 10% a los 5 años, 18% a los 10 años, 24% a los 15 años, existe cierta predisposición familiar, el VHC se asocia con crioglobulinemia tipo II y con LPL en algunas series.

La mayoría de los LPL son MW, >5% producen IgA, IgG o son no secretores.

Clínica

La morbilidad viene determinada por la infiltración celular o las propiedades inmunológicas de IgM monoclonal.

La presencia de anemia está relacionada con infiltración de MO, trastornos crónicos, secundaria a anemia hemolítica por aglutininas frías o calientes, anemia dilucional secundaria a IgM.

Linfadenopatías y organomegalias (15-20%), se recomienda seguimiento de respuesta a tratamiento con TAC a los pacientes que debutan de esta manera.

Afectación pulmonar como presencia de masas, nódulos, infiltrado difuso o derrame pleural.

Sd de hiperviscosidad sobretodo si la elevación sérica de IgM>3000 mgr/dl. Se recomienda realizar fondo de ojo, alteraciones típicas en la macula junto con marcada dilatación y tortuosidad de las venas de la retina.

Crioglobulinemia tipo I, en el 20% de los pacientes, con presencia de fenómeno de Raynaud, acrocianosis, artralgiyas, púrpura, úlceras en la piel.

Neuropatía periférica en el 24% de los pacientes, asociado a una glicoproteína antimielina (antiMAG) y Acs antigangliosidos M1 responsable de la desmielinización se demuestran con biopsia de nervio.

Crioglobulinemia tipo II, vasculitis sistémica causada por depósito de complejos inmunes en las paredes de los vasos pequeños, activando la cascada del complemento.

Sd Schnitzler, urticaria crónica, acompañada de fiebre intermitente, artralgia, artritis, dolor óseo, linfadenopatías. Macroglobulinemia cutis, diarrea, malabsorción, sangrado gástrico, proteinuria, por deposito en los tejidos.

EVW adquirido. PTI. La presencia de lesiones líticas es poco frecuente pero puede ocurrir.

Estratificación de riesgos

ISS-MW determina 5 factores de riesgo, edad >65 años, Hb < 11 gr/dL, Plaquetas <100.000, Beta2 microglobulina >3 mgr/L, concentración de proteína monoclonal sérica >70gr/L.

Define tres grupos, bajo riesgo 0-1 factor, no incluido la edad, porque en si misma mayor de 65 años es riesgo intermedio. Riesgo Intermedio cuando existen 2 factores o edad mayor de 65 años. Alto riesgo: 2 o más factores. La supervivencia a los 5 años es del 87-68-36% respectivamente, p<0.001.

Diagnostico

Los criterios diagnósticos vienen definidos por la presencia de componente IgM, infiltración de MO por linfocitos pequeños con diferenciación plasmocitoide, al menos un 10%. Patrón de infiltrado intratabecular difuso, intersticial o nodal.

Los niveles de IgA e IgG suelen estar bajos y contribuyen a procesos infecciosos. A pesar de tratamiento y buena respuesta, raramente vuelven a la normalidad, parece reflejar un defecto constitucional en el desarrollo de las células plasmáticas. Inmunofenotipo de sangre medular: sIgM+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79+, 20% de los casos CD5+, CD10+, CD23+.

La alteración citogenética más común identificada por FISH es la delección del brazo largo del Cr6 presente en el 55% de los pacientes. También puede aparecer trisomía 4, trisomía 5, monosomía 8, delección del brazo largo del Cr 20.

BLIMP1 es uno de los candidatos a gen supresor de tumor en 6q21, regula la transición de célula B madura a diferenciación terminal en célula plasmática.

La mutación MYD88L265P es positiva en el 90% de los pacientes.

Diagnostico Diferencial

MM-IgM, presencia de células plasmáticas en MO, con presencia de lesiones osteolíticas e insuficiencia renal. Alteraciones citogenéticas relacionadas con MM, como t(11,14), del13q, t(4;14); traslocación en IgH.

Linfoma esplénico de la zona marginal, la esplenomegalia es muy común. Inmunofenotipo CD19++, CD20++, CD22++, CD11c++, CD25+, CD103+ (siempre es negativo en MW, positivo en el 40% de SMZL), FMC7 positivo en ambos pero en MW es heterogéneo y en SMZL es homogéneo.

Linfoma del manto, afectación ganglionar y extranodal, t(11,14)(q13,q32) en el 100% de los pacientes.

Linfoma Folicular, BMO infiltrada por linfocitos pequeños y afectación paratrabeculares, presenta reordenamiento en bcl2+ en el 70-90% de los casos.

MESA REDONDA VIII

Gammapatías monoclonales

<GAMMAPATÍAS MONOCLONALES IGM. MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM>

TRATAMIENTO:

Tratamiento en primera línea:

En pacientes candidatos a trasplante autólogo la exposición continuada a clorambucilo o fludarabina debería ser limitada, por la dificultad para movilización, el alto riesgo de evolucionar a SMD y LMA.

En pacientes donde se necesita un control inmediato de la enfermedad la mejor combinación es bortezomib-DXM-Rituximab. El tiempo de mínimo respuesta es de 1,1 mes. RG del 96%, con un 22% de RC. SLE del 80% a los 2 años. Precisa profilaxis con aciclovir durante todo el tratamiento y al menos 6 meses desde fin del mismo. Causa neuropatía en el 30% de los pacientes, grado 3, reversible en la mayoría de los pacientes. El efecto Rituximab flare se objetivo solo en el 9% de los pacientes, probablemente por el efecto supresor en la producción de IgM de bortezomib.

Bortezomib a dosis de 1,6 mgr/m2 semanal produjo menos neurotoxicidad, pero aumento el riesgo de rituximab flare al 20%.

Rituximab+ Ciclofosfamida + DXM (RCD), se obtuvo una RG del 78%, (respuesta menor 9%. respuesta parcial 67% respuesta completa 7%). SLP a los 2 años del 90%.

Loakimidis et al comparo la actividad y toxicidad de R-CHOP vs R-CVP vs R-CP, presentando los tres grupos misma respuesta global, pero el grupo de R-CP, presento muchísimas menos complicaciones por toxicidad, siendo un tratamiento claramente preferible al resto.

El estudio de Rummel compara en primera línea R-Bendamustina vs R-CHOP, en una larga cohorte de pacientes con LNH bajo grado, 42 del total de los pacientes tenían MW, la RG fue similar en ambas ramas 96 vs 94%. La media de seguimiento de 26 meses. La progresión de enfermedad se documento en 2 de 23 pacientes de la rama RB y en 7 de 17 con R-CHOP. La rama RB presento baja incidencia de neutropenia grado 3-4, infecciones y alopecia. Sugiriendo que RB es mejor terapia que RCHOP como primera línea en MW.

Tratamiento en paciente recaído

Pacientes con respuestas de más de 2 años se puede plantear el mismo esquema quimioterápico, pacientes con remisiones cortas o resistencia a primera línea de tratamiento la recomendación es usar fármacos diferentes a los ya usado.

El uso de terapia con bortezomib produce una RG de 60-80% (1,3 mgr/m2 días 1, 4, 8, 11, cada 21 días) con DXM 40 mgr iv el día de bortezomib, con cierto potencial sinérgico.

Alemtuzumab (antiCD52), estudio WMCTG se incluyeron 28 pacientes con LPL, 27 paciente con MW, habían recibido líneas anteriores con rituximab, recibieron profilaxis frente a VHZ y P.carinii, la respuesta global fue de 76%, con respuesta mayor en 32%, 11 de 19 pacientes respondedores están libres de progresión, como complicaciones presentaron alta toxicidad hematológica y alta reactivación de CMV.

ASCT indicado en paciente joven con múltiples recaídas o en primera recaída por enfermedad refractaria.

EBMT el registro de MW existen 202 pacientes con enfermedad refractaria o recaída, a los 5 años las SLE es del 31%, OS del 61%, la quimiosensibilidad antes del trasplante es lo que va a determinar el factor pronostico, RR, PFS, OS

Datos de Allo-SCT, en 44 pacientes se realizo acondicionamiento convencional, en 62 pacientes se realizo acondicionamiento de intensidad reducida, la mayoría con MW avanzado, a los 5 años la PFS y SG fue del 48 y 63%. Presenta una alta morbimortalidad, algo menor en intensidad reducida.

Everolimus, es un inhibidor oral de la vía de mTOR, estimulando la vía de la apoptosis celular. Se realizó estudio fase 2 con 50 pacientes refractarios o recaídos con MW, número de terapias anteriores 3, reciben everolimus a dosis de 10 mgr con descenso a 5 por toxicidad. ORR 70%, Respuesta mayor 44%, respuesta menor 28% (Ensayo fase 2 realizado en H.Dana Farber).

VIII CONGRESO ANUAL

Asociación Madrileña
de Hematología y Hemoterapia

AMHH

18/19
ABRIL
2013
MADRID

BIBLIOGRAFIA:

Haematologica Vol 95, supl 14, sept 2010.

Giaria Bianchi et al, Blood 2010; 116: 2019-2025.

ASH2012, Educational Book.

mSMART Guidelines, Stephen M Ansell et al, 2010, 85(9): 824-833.

Mayo Clin Proc, S.Vincent Rajkumar et al, May 2006; 81(15): 693-703.

NCCNWM Guidelines IPSS MW, Piere Morel, blood 2009; 113:4163-4170.

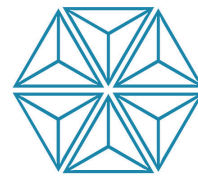
How I treat WM, Blood 2009; 114: 2375-2385.

MWCTG, Treon et al, JCO 2009, 27(23):3830-3835. ■



empresas colaboradoras

Patrocinadores ORO



Bristol-Myers Squibb



VIII CONGRESO ANUAL

Asociación Madrileña
de Hematología y Hemoterapia

AMHH

18/19
ABRIL
2013
MADRID

Patrocinadores PLATA



Otros colaboradores





Aymon Solutions

www.aymon.es

Tel.: 91 639 27 86. Fax: 91 639 29 88

Lola Aguilar

T: 618 564 565. l.aguilar@aymon.es

Leonor Suárez

T: 689 306 120. l.suarez@aymon.es

Web de la reunión

www.aymon.es/congresoamhh2013