



EUROPEAN  
HEMATOLOGY  
ASSOCIATION

# haematologica

Journal of the European Hematology Association  
Published by the Ferrata Storti Foundation

**LVII CONGRESO NACIONAL  
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA  
VALENCIA, SPAIN, 22-24 DE OCTUBRE, 2015**

**ABSTRACT BOOK**

ISSN 0390-6078

**Haematologica  
2015; 100:S4**

[www.haematologica.org](http://www.haematologica.org)



EUROPEAN  
HEMATOLOGY  
ASSOCIATION

 **haematologica**

Journal of the European Hematology Association  
Published by the Ferrata Storti Foundation

### **Editor-in-Chief**

Jan Cools (Leuven)

### **Deputy Editor**

Luca Malcovati (Pavia)

### **Managing Director**

Antonio Majocchi (Pavia)

### **Associate Editors**

Hélène Cavé (Paris), Paolo Ghia (Milan), Claire Harrison (London), Paul Kyrle (Vienna), Ross Levine (New York), Pavan Reddy (Ann Arbor), Andreas Rosenwald (Würzburg), Juerg Schwaller (Basel), Pieter Sonneveld (Rotterdam), Swee Lay Thein (Bethesda), Wyndham Wilson (Bethesda)

### **Assistant Editors**

Anne Freckleton (English Editor), Cristiana Pascutto (Statistical Consultant), Rachel Stenner (English Editor), Kate O'Donohoe (English Editor)

### **Editorial Board**

Walter Ageno (Varese), Maurizio Aricò (Firenze), Paolo Arosio (Brescia), Yesim Aydinok (Izmir), Giuseppe Basso (Padova), Sigbjørn Berentsen (Haugesund), Erik Berntorp (Malmö), Jackie Boulton (Oxford), David Bowen (Leeds), Monika Bruggemann (Kiel), Oystein Bruserud (Bergen), Michele Cavo (Bologna), Francisco Cervantes (Barcelona), Oliver Cornely (Köln), Javier Corral (Murcia), Francesco Dazzi (London), Marcos De Lima (Houston), Valerio De Stefano (Roma), Ruud Delwel (Rotterdam), Meletios A. Dimopoulos (Athens), Inderjeet Dokal (London), Hervé Dombret (Paris), Johannes Drach (Vienna), Peter Dreger (Hamburg), Martin Dreyling (München), Sabine Eichinger (Vienna), Emmanuel Favaloro (Westmead), Augusto Federici (Milano), Jean Feuillard (Limoges), Letizia Foroni (London), Jonathan W. Friedberg (Rochester), Dave Gailani (Nashville), Carlo Gambacorti-Passerini (Monza), Guillermo Garcia Manero (Houston), Christian Geisler (Copenhagen), James N. George (Oklahoma City), Ulrich Germing (Düsseldorf), Paolo Ghia (Milano), Piero Giordano (Leiden), Corrado Girmenia (Roma), Mark T. Gladwin (Bethesda), Thomas M. Habermann (Rochester), Claudia Haeflacher (München), Christine Harrison (Southampton), Claire Harrison (London), Andreas Hochhaus (Jena), Ulrich Jaeger (Vienna), Leonid Karawajew (Berlin), Gregory Kato (Bethesda), John Koreth (Boston), Robert Kralovics (Vienna), Nicolaus Kröger (Hamburg), Thomas J. Kunicki (La Jolla), Ralf Küppers (Essen), Marco Ladetto (Torino), David Jacobsohn (Chicago), Ola Landgren (Bethesda), Jean Jacques Lataillade (Clamart), Veronique Leblond (Paris), Roberto Lemoli (Bologna), Per Ljungman (Stockholm), Francesco Lo Coco (Roma), Henk M. Lokhorst (Utrecht), Rita Maccario (Pavia), Guido Marcucci (Columbus), Judith Marsh (London), Giampaolo Merlini (Pavia), Anna Rita Migliaccio (Roma), Constantine S. Mitsiades (Boston), Mohamad Mohty (Nantes), Rosario Notaro (Firenze), Johannes Oldenburg (Bonn), Jan Palmblad (Stockholm), Animesh Pardanani (Rochester), Jakob Passweg (Geneva), Louis Pelus (Indianapolis), Melanie J. Percy (Belfast), Rob Pieters (Rotterdam), Stefano Pileri (Bologna), Miguel Piris (Madrid), Paolo Prandoni (Padova), Jerald P. Radich (Seattle), Andreas Reiter (Mannheim), Mats Remberger (Stockholm), Josep-Maria Ribera (Barcelona), Francesco Rodeghiero (Vicenza), Radek C. Skoda (Basel), David P. Steensma (Rochester), Martin H. Steinberg (Boston), David Stroncek (Bethesda), Ronald Taylor (Charlottesville), Evangelos Terpos (Athens), Xavier Thomas (Lyon), Armando Tripodi (Milano), Han-Mou Tsai (New York), Alvaro Urbano-Ispizua (Sevilla), Alessandro M. Vannucchi (Firenze), Edo Vellenga (Groningen), Umberto Vitolo (Torino), Guenter Weiss (Innsbruck), Mervin Yoder (Indianapolis), Alberto Zanella (Milano)

### **Editorial Office**

Simona Giri (Production & Marketing Manager), Lorella Ripari (Peer Review Manager), Paola Cariati (Senior Graphic Designer), Igor Ebuli Poletti (Senior Graphic Designer), Marta Fossati (Peer Review), Diana Serena Ravera (Peer Review)

### **Affiliated Scientific Societies**

SIE (Italian Society of Hematology, [www.siematologia.it](http://www.siematologia.it))

SIES (Italian Society of Experimental Hematology, [www.siesonline.it](http://www.siesonline.it))



### **European Hematology Association (EHA)**

The European Hematology Association (EHA) promotes excellence in patient care, research and education in hematology.

EHA was founded in June 1992 and today – with over 4000 members from 100 countries – is a consolidated representative of European hematologists.

#### **Our aim**

- To become the official European representative of hematology and hematologists – especially where research, education and regulatory issues are concerned – and to become a conduit for European harmonization;
- To promote the creation of a highly attractive market for practitioners and researchers in Europe thus fostering the mobility of hematologists in and to Europe;
- To reach out and offer a platform to countries that wish to further develop excellence in hematology;
- To promote education, training and scientific research in hematology in Europe;
- To exchange and disseminate knowledge and scientific information in the field of hematology.

#### **Our activities**

- Organizing an annual scientific and educational congress in a major European city;
- Dissemination of medical research, both basic and clinic, through the Haematologica;
- Collaborating with other leading organizations in the field of hematology and oncology;
- Providing postgraduate education through the annual congress, tutorials and workshops;
- Supporting junior basic and clinical researchers in the development of their careers through the EHA Fellowship Program.
- Strengthening the quality and professional status of hematology throughout Europe by accrediting scientific meetings and providing CME accounts.

### **EHA Membership**

Join the European Hematology Association's 4000 members from 100 countries and support programs and projects, which promote excellence in clinical practice, research and education in European hematology.

Benefits of EHA membership:

- Subscription to Haematologica, including on-line access
- Free and unlimited access to the EHA Learning Center
- Eligibility to Career Development Program of EHA
- Eligibility to EHA Congress travel grants
- Discount on EHA Congress registration fee & all other EHA events
- Nomination and voting rights in EHA board member election
- Access to EHA membership directory
- Subscription to Hematopics
- Subscription to EHA e-bulletin

For information about how to become an EHA Member, contact us at [membership@ehaweb.org](mailto:membership@ehaweb.org)



### **Information for readers, authors and subscribers**

Haematologica (print edition, pISSN 0390-6078, eISSN 1592-8721) publishes peer-reviewed papers on all areas of experimental and clinical hematology. The journal is owned by a non-profit organization, the Ferrata Storti Foundation, and serves the scientific community following the recommendations of the World Association of Medical Editors ([www.wame.org](http://www.wame.org)) and the International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

Haematologica publishes editorials, research articles, review articles, guideline articles and letters. Manuscripts should be prepared according to our guidelines ([www.haematologica.org/information-for-authors](http://www.haematologica.org/information-for-authors)), and the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, prepared by the International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

*Manuscripts* should be submitted online at <http://www.haematologica.org/>.

*Conflict of interests.* According to the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/#conflicts>), “Public trust in the peer review process and the credibility of published articles depend in part on how well conflict of interest is handled during writing, peer review, and editorial decision making”. The ad hoc journal’s policy is reported in detail online ([www.haematologica.org/content/policies](http://www.haematologica.org/content/policies)).

*Transfer of Copyright and Permission to Reproduce Parts of Published Papers.* Authors will grant copyright of their articles to the Ferrata Storti Foundation. No formal permission will be required to reproduce parts (tables or illustrations) of published papers, provided the source is quoted appropriately and reproduction has no commercial intent. Reproductions with commercial intent will require written permission and payment of royalties.

Detailed information about subscriptions is available online at [www.haematologica.org](http://www.haematologica.org). Haematologica is an open access journal. Access to the online journal is free. Use of the Haematologica App (available on the App Store and on Google Play) is free.

For subscriptions to the printed issue of the journal, please contact: Haematologica Office, via Giuseppe Belli 4, 27100 Pavia, Italy (phone +39.0382.27129, fax +39.0382.394705, E-mail: [info@haematologica.org](mailto:info@haematologica.org)).

Rates of the International edition for the year 2015 are as following:

	<i>Institutional</i>	<i>Personal</i>
<i>Print edition</i>	<i>Euro 500</i>	<i>Euro 150</i>

*Advertisements.* Contact the Advertising Manager, Haematologica Office, via Giuseppe Belli 4, 27100 Pavia, Italy (phone +39.0382.27129, fax +39.0382.394705, e-mail: [marketing@haematologica.org](mailto:marketing@haematologica.org)).

*Disclaimer.* Whilst every effort is made by the publishers and the editorial board to see that no inaccurate or misleading data, opinion or statement appears in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles or advertisements herein are the responsibility of the contributor or advisor concerned. Accordingly, the publisher, the editorial board and their respective employees, officers and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinion or statement. Whilst all due care is taken to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that new methods and techniques involving drug usage, and described within this journal, should only be followed in conjunction with the drug manufacturer’s own published literature.



EUROPEAN  
HEMATOLOGY  
ASSOCIATION

# CORPORATE SPONSORS 2015

## PLATINUM



## GOLD



## SILVER



## BRONZE



## CONTRIBUTOR





EUROPEAN  
HEMATOLOGY  
ASSOCIATION

# COPENHAGEN 21<sup>ST</sup> CONGRESS

JUNE 9 – 12 | 2016

European Hematology Association

**January 1, 2016**

Start abstract submission  
and congress registration

**March 1, 2016**

Deadline abstract submission

**May 10, 2016**

Deadline early registration fee



EUROPEAN  
HEMATOLOGY  
ASSOCIATION

**NOW**  
**50%**  
DISCOUNT  
ON MEMBERSHIP FEES  
FOR THE REMAINDER OF 2015

# Become a member of EHA for 2015!

Support our mission to promote excellence in patient care, research and education in hematology.

*Join more than 4,000 members from over 100 countries worldwide and enjoy membership benefits that open opportunities for both professional and personal development within the field of hematology.*

## BECOME A MEMBER!

- Full Membership € 155
- Junior Membership € 20
- Health Care Affiliated Professional Membership € 90
- Emeritus Membership € 90

## ENJOY OUR MEMBERSHIP BENEFITS ALL YEAR ROUND



**ALREADY A MEMBER? RENEW YOUR MEMBERSHIP NOW!**

Login to "MyEHA" on the EHA website, select your fee and follow the instructions to successfully finalize your payment.

Need help? Email [membership@ehaweb.org](mailto:membership@ehaweb.org) or call the EHA Executive Office at +31(0)70 3020 099.



**The origin of a name that reflects Europe's cultural roots.**

**Ancient Greek**

αἷμα [haima] = blood  
αἷματος [haimatos] = of blood  
λόγος [logos] = reasoning

**Scientific Latin**

haematologicus (adjective) = related to blood

**Scientific Latin**

haematologica (adjective, plural and neuter,  
used as a noun) = hematological subjects

**Modern English**

The oldest hematology journal,  
publishing the newest research results.  
2014 JCR impact factor = 5.814

**Haematologica, as the journal of the European Hematology Association (EHA), aims not only to serve the scientific community, but also to promote European cultural identity.**

**LVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia  
Valencia, Spain, 22-24 de octubre, 2015**

**COMITÉ ORGANIZADOR**

**PRESIDENTE**

*Miguel Ángel Sanz Alonso*

**VICEPRESIDENTE**

*María Ángeles Dasí Carpio*

**VOCALES**

*Cristina Arbona Castaño  
Santiago Bonanad Boix  
Guillermo Cañigral Ferrando  
Félix Carbonell  
Nelly Carpio Martínez  
Francisco España Furió  
Federico Gomis Bernal  
Enric Grau Segura  
Luis Larrea González  
Pascual Marco Vera  
José Mayans  
Roberto Roig  
Javier de la Rubia Comos  
Guillermo Sanz Santillana  
Carlos Solano Vercet  
María José Terol Casterá  
Juana Vallés*

**ABSTRACT BOOK**

**LVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia  
Valencia, Spain, 22-24 de octubre, 2015**

**COMITÉ CIENTÍFICO**

**PRESIDENTE**

*Josep María Ribera Santasusana*

**VICEPRESIDENTE**

*José Antonio Páramo Fernández*

**PRESIDENTE DEL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SEHH**

*Josep María Ribera Santasusana*

**VOCALES**

*Francisco Cervantes Requena*

*Julio Delgado González*

*María Díez Campelo*

*Carmen Fernández Álvarez*

*J. Valentín García Gutiérrez*

*Ramón García Sanz*

*Montserrat López Rubio*

*Pau Montesinos Fernández*

*José Tomás Navarro Ferrando*

*Albert Oriol Rocafiguera*

*Carlos M. Panizo Santos*

*José Antonio Pérez Simón (Programa Educativo)*

*Jaime Sanz Caballer*

*Guillermo Sanz Santillana (Lección Antonio Raichs)*

*Jesús Villarrubia Espinosa*

**PRESIDENTE DEL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SETH**

*José Antonio Páramo Fernández*

**VOCALES**

*Santiago Bonanad Boix*

*Isabel S. Caparrós Miranda*

*Javier Corral de la Calle (Lección Ricardo Castillo)*

*José Ramón González Porras*

*José Guinea Castro*

*Anders Hamsten*

*Víctor Jiménez Yuste (Programa Educativo)*

*Ramón Lecumberrí Villamediana*

*Pilar Medina Badenes*

*Andrés Muñoz Martín*

*José Manuel Soria Fernández*

*Juan Carlos Souto Andrés*

**ABSTRACT BOOK**

# **LVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia**

**Valencia, Spain, 22-24 de octubre, 2015**

## **JUNTA DIRECTIVA DE LA SEHH**

PRESIDENTE - José M.<sup>a</sup> Moraleda Jiménez

VICEPRESIDENTE 1º - Pascual Marco Vera  
VICEPRESIDENTE 2º - Antonio José Fernández Jurado

SECRETARIO GENERAL - Carmen G<sup>a</sup> Insausti

SECRETARIO ADJUNTO - Domingo Borrego García

TESORERO - Rafael B. Martínez Martínez

CONTADOR - José Rafael de la Cámara de Llanza

## **VOCALES**

Luis Javier García Frade  
Ramón García Sanz  
Carlos Solano Vercet  
Joaquín Sánchez García  
María Rozman Jurado  
José Tomás Navarro Ferrando  
Ana Battle López  
Ángela Figuera Álvarez

## **EXPRESIDENTES**

Agustín Aznar Gerner  
Carmen Burgaleta Alonso de Ozalla  
Ricardo Castillo Cofiño  
Gonzalo Díaz de Iraola  
Pedro Farreras Valentí  
Evarist Feliu Frasnado  
José M.<sup>a</sup> Fernández Rañada  
Jerónimo Forteza Bover  
Manuel Giralt Raichs  
Luis Hernández Nieto  
Antonio López Borrasca

Juan Maldonado Eloy-García  
Julio Outeriño Hernanz  
Antonio Raichs Solé  
Agustín Ríos González  
Eduardo Rocha Hernando  
Juan M. Rodríguez Fernández  
Ciril Rozman Borstnar  
Miquel Rutllant Banyeres  
José Sánchez Fayos  
Vicente Vicente García

# LVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

## Valencia, Spain, 22-24 de octubre, 2015

### SESIÓN PLENARIA

.....1

### COMUNICACIONES ORALES

session 1.	CO-001-CO-016.	Linfomas . . . . .	8
session 2.	CO-017-CO-026.	Leucemias agudas - Síndromes mielodisplásicos. . . . .	18
session 3.	CO-027-CO-036.	Neoplasias mieloproliferativas crónicas. . . . .	24
session 4.	CO-037-CO-046.	Eritropatología. . . . .	30
session 5.	CO-047-CO-056.	Terapias transfusionales . . . . .	35
session 6.	CO-057-CO-072.	Gammapatías monoclonales . . . . .	40
session 7.	CO-073-CO-091.	Terapia celular - Trasplante de progenitores hematopoyéticos . . . . .	49
session 8.	CO-092-CO-101.	Biología hematológica: cultivos, citometría, citogenética, biología molecular. . . . .	60
session 9.	CO-102-CO-107.	Síndromes linfoproliferativos crónicos . . . . .	66

### PÓSTERES COMENTADOS

session 1.	PC-001-PC-016.	Terapias transfusionales . . . . .	69
session 2.	PC-017-PC-032.	Biología hematológica: cultivos, citometría, citogenética, biología molecular. . . . .	76
session 3.	PC-033-PC-061.	Eritropatología. . . . .	84
session 4.	PC-062-PC-095/PC-383.	Gammapatías monoclonales . . . . .	98
session 5.	PC-096-PC-110.	Gestión y organización . . . . .	117
session 6.	PC-111-PC-114.	Insuficiencia medular . . . . .	124
session 7.	PC-115-PC-133.	Laboratorio básico y automatización en hematología . . . . .	126
session 8.	PC-134-PC-174.	Leucemias agudas . . . . .	134
session 9.	PC-175-PC 221/PC 384.	Linfomas . . . . .	154
session 10.	PC-222-PC-232.	Síndromes linfoproliferativos crónicos . . . . .	180
session 11.	PC-233-PC-236.	Síndromes mielodisplásicos . . . . .	186
session 12.	PC-237-PC-254.	Neoplasias mieloproliferativas crónicas . . . . .	188
session 13.	PC-255-PC-259.	Terapia celular . . . . .	198
session 14.	PC-260-PC-281/PC-382.	Trasplante de progenitores hematopoyéticos . . . . .	200
session 15.	PC-306-PC-311.	Trastornos hematológicos de origen inmune . . . . .	224

### PUBLICACIÓN

session 1.	PB-001-PB-016.	Terapias transfusionales . . . . .	227
session 2.	PB-017-PB-028.	Biología hematológica: cultivos, citometría, citogenética, biología molecular . . . . .	233
session 3.	PB-029-PB-038.	Eritropatología. . . . .	239
session 4.	PB-039-PB-050.	Gammapatías monoclonales . . . . .	244
session 5.	PB-051-PB-053.	Gestión y organización. . . . .	250
session 6.	PB-054-PB-056.	Insuficiencia medular . . . . .	251
session 7.	PB-057-PB-060.	Laboratorio básico y automatización en hematología . . . . .	253
session 8.	PB-061-PB-078.	Leucemias agudas . . . . .	255
session 9.	PB-079-PB-106.	Linfomas . . . . .	264
session 10.	PB-107-PB-115.	Síndromes linfoproliferativos crónicos . . . . .	277
session 11.	PB-116-PB-118.	Síndromes mielodisplásicos . . . . .	280
session 12.	PB-119-PB-130.	Neoplasias mieloproliferativas crónicas . . . . .	282
session 13.	PB-131-PB-131.	Terapia celular . . . . .	287
session 14.	PB-132-PB-150.	Trasplante de progenitores hematopoyéticos . . . . .	288
session 15.	PB-151-PB-153.	Trastornos hematológicos de origen inmune . . . . .	296

### Author Index

.....299

# LVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

## Valencia, Spain, 22-24 de octubre, 2015

### SESIÓN PLENARIA

#### SP-001

#### UTILIDAD DE LA "NEXT GENERATION SEQUENCING" EN LA OPTIMIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS

Del Orbe Barreto R<sup>1</sup>, Arrizabalaga B<sup>2</sup>, De la Hoz AB<sup>1</sup>, Tejada I<sup>2</sup>, Aragües P<sup>2</sup>, Silva C<sup>3</sup>, Almeida H<sup>3</sup>, Fidalgo T<sup>3</sup>, Bento C<sup>3</sup>, Manco L<sup>3</sup>, García Ruiz JC<sup>2</sup>, Ribeiro L<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces; <sup>2</sup>Hospital Universitario Cruces;

<sup>3</sup>Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**Introducción:** El diagnóstico morfológico y bioquímico de las anemias hemolíticas congénitas puede ser muy complejo y no siempre los laboratorios asistenciales de los Servicios de Hematología disponen de las múltiples técnicas necesarias para llevarse a cabo. El análisis genético constituye el método confirmatorio de estas patologías, sin embargo su alta laboriosidad no ha permitido su implantación en la práctica clínica rutinaria. La secuenciación masiva en paralelo de genes candidatos supone una alternativa innovadora, accesible y coste efectiva para realizar el abordaje diagnóstico en estas enfermedades.

**Objetivo:** Diseñar y validar un panel de genes para la implementación de una técnica diagnóstica genética basada en secuenciación masiva para la detección de mutaciones involucradas en la patogénesis de las anemias hemolíticas corpusculares.

**Pacientes y métodos:** Posterior a realizar una revisión exhaustiva de la literatura publicada hasta la fecha, se diseñó un panel que incluyó 40 genes implicados en anemias hemolíticas secundarias a membranopatías, hemoglobinopatías, déficit enzimáticos, anemias diseritropoyéticas congénitas y microangiopatías trombóticas. El diseño se hizo mediante la utilización de la herramienta informática *Ampliseq designer - Life Technologies*. Además se incluyeron un 20% de amplicones adicionales en diferentes regiones del genoma (no solapante con los genes incluidos en el panel), con el fin de tener controles internos de normalización de los datos en la búsqueda de CNVs. Con el fin de tener resultados lo suficientemente robustos a la hora del análisis bioinformático, decidimos darle a cada amplicón una cobertura de 100, para asegurarnos de que el 100% de los amplicones se han secuenciado al menos 20 veces. Una vez creada la librería, se realizaba una PCR en emulsión por cada grupo de muestras a analizar y se secuenciaron en un Ion Torrent-PGM. Se incluyeron en el análisis un total de 53 pacientes. Para la fase de validación se utilizaron 16 muestras de ADN de pacientes no relacionados, diagnosticados y con estudio molecular previo de la mutación causante de la enfermedad ya secuenciada y 3 controles sanos. Una vez confirmada la aplicabilidad de la técnica, estudiamos 34 muestras, 29 de ellas correspondientes a pacientes afectados de anemia hemolítica congénita y 5 muestras de familiares no afectados. 23 de los 29 pacientes incluidos tenían un diagnóstico clínico, sin estudio molecular y en 6 se desconocía la etiología de la anemia. El análisis de las variantes encontradas se realizó mediante la utilización del software *Ion Reporter - Life technologies*.

**Resultados:** Se obtuvo un 94% de correlación en la fase de validación, al poder detectar con nuestro panel 15 de las 16 mutaciones identificadas por secuenciación Sanger con anterioridad. En los pacientes previamente diagnosticados incluidos en el estudio (n=23) se identificó la presencia de mutaciones causantes de la enfermedad en 21 casos, las cuales se confirmaron tanto por secuenciación convencional como por estudios fun-

cionales enzimáticos, morfológicos o de membrana. En los 6 casos en los que se desconocía la etiología, se logró detectar la mutación causal de la enfermedad en 4 de ellos. Adicionalmente se encontraron 7 mutaciones no descritas en la literatura, que al ser valoradas por diferentes herramientas informáticas (Polyphen, SIFT, Mutation Taster) se predicen ser patogénicas (Tabla 2).

Tabla 1. Genes incluidos en el panel.

GEN	ENFERMEDAD
<b>CDAN1</b>	Anemia Diseritropoyética congénita tipo I
<b>SEC23B</b>	Anemia Diseritropoyética congénita tipo II
<b>KLF1, GATA1</b>	Otras anemias diseritropoyéticas congénitas
<b>HBB</b>	Hemoglobinopatías, Síndromes talasémicos
<b>SPTA1, SPTB</b>	Eliptocitosis, Esferocitosis, Piroplasmocitosis hereditarias (Espectrina alfa y beta)
<b>ANK1</b>	Esferocitosis hereditaria (Ankirina-1)
<b>EPB72, PIEZO1</b>	Estomatocitosis hereditaria (Estomatina, Prot. Piezo 1)
<b>GYPA, GYPC</b>	Eliptocitosis hereditaria (Glicoforina A y C)
<b>EPB3</b>	Esferocitosis hereditaria (Banda-3)
<b>EL11</b>	Eliptocitosis hereditaria (Proteína 4.1)
<b>EB42</b>	Esferocitosis hereditaria (Proteína 4.2)
<b>G6PD</b>	Anemia por déficit de Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
<b>HK1</b>	Anemia por déficit de Hexokinasa
<b>GPI</b>	Anemia por déficit de Glucosa-6-fosfato-isomerasa
<b>AK1</b>	Anemia por déficit de Adenilato-kinasa
<b>GSS</b>	Anemia por déficit de Glutation-sintetasa
<b>PKLR</b>	Anemia por déficit de Piruvato-Kinasa
<b>PGK</b>	Anemia por déficit de Fosfoglicerato-Kinasa
<b>TPI1</b>	Anemia por déficit de Triosefosfato-isomerasa
<b>ALDOA</b>	Anemia por déficit de Aldolasa
<b>PFKFB1</b>	Anemia por déficit de Fosfofructokinasa
<b>BPGM</b>	Anemia por déficit de Bifosfoglicerato-mutasa
<b>NT5C3A</b>	Anemia por déficit de Pirimidina 5 -nucleotidasa
<b>CFH, CFHR1, CFHR3, CFHR4, CFI, CFB, MIC10 (MCP), THBD, ASP (C3), DGKE, ADAMTS13, PIGA, PIGT</b>	Microangiopatías trombóticas (PTT, SHUa, HPN)

Tabla 2. Nuevas mutaciones encontradas no descritas previamente en la literatura.

ENFERMEDAD	GEN	MUTACIÓN	REFERENCIA (HG19)
Esferocitosis Hereditaria	SPTB	c.167A>G (p.Gln56Arg)	NM_001024858.2
Esferocitosis Hereditaria	ANK1	c.2926C>T (p.Arg976Ter)	NM_001142446.1
Esferocitosis Hereditaria	SLC4A1	c.1250T>C (p.Leu417Pro)	NM_000342.3
Eliptocitosis hereditaria	EPB41	c.1326T>A (p.Tyr442Ter)	NM_001166005.1
Deficiencia de G6PD	G6PD	c.917C>T (p.Pro306Leu)	NM_000402.4
Deficiencia de GPI	GPI	c.242G>A (p.Arg81Gln)/ c.1238_1238delA (p.Gln413fs)	NM_000175.3
PTT congénita	ADAMTS13	c.3728T>C (p.Leu1243Pro)	NM_139025.4

**Conclusiones:** La validación del presente panel de genes demuestra la utilidad de la secuenciación masiva de genes candidatos en la identificación de mutaciones implicadas en la patogénesis de las anemias hemolíticas congénitas. El empleo de esta tecnología supone una notable mejora en el diagnóstico de este tipo de eritropatías ya que hemos podido identificar la alteración molecular en la mayoría de los casos analizados. Por otra parte es de hacer notar que este estudio puede llevarse a cabo con poca muestra de sangre y sin importar que sea de reciente extracción,

además que no se ve alterada por transfusiones recientes ni por un elevado recuento reticulocitario, condiciones que con las técnicas habituales inciden de manera negativa en la interpretación de los resultados.

**SP-002**

**CM352, UN NUEVO ANTIFIBROLÍTICO, REDUCE EL CRECIMIENTO DEL HEMATOMA E INDUCE MEJORÍA FUNCIONAL EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE HEMORRAGIA INTRACRANEAL**

Orbe Lopategui J<sup>1</sup>, Sobrino T<sup>2</sup>, Rodríguez JA<sup>1</sup>, Campos F<sup>2</sup>, Oyarzabal J<sup>1</sup>, Castillo J<sup>2</sup>, Páramo JA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>CIMA; Universidad de Navarra; <sup>2</sup>Laboratorio de Investigación en Neurociencias (IDIS); <sup>3</sup>Clínica Universidad de Navarra

**Introducción:** La hemorragia intracraneal (HIC) es un grave problema neurológico que conlleva elevada morbi-mortalidad y supone un 15% de todos los ictus. Además del episodio agudo inicial, la recurrencia de sangrado y la expansión del hematoma se asocian con un gran empeoramiento del pronóstico de pacientes que experimentan HIC. Se ha sugerido un papel de la metaloproteasas (MMPs) en inflamación, daño tisular y fibrinolisis, implicado en un mayor riesgo de sangrado

**Objetivo:** Analizar la eficacia de una nueva estrategia con el agente CM352, una pequeña molécula inhibidora de MMPs con acciones antifibrinolíticas y corta vida media (1,4 horas), en un modelo experimental de HIC en ratas.

**Modelo experimental y métodos:** Se indujo HIC en ratas mediante la inyección de colagenasa en el cuerpo estriado y, 1 hora después, los animales recibieron una inyección intravenosa de suero salino (n=6) ó CM-352 (1mg/kg, n=6). Se cuantificó el volumen del hematoma en situación basal, a las 3 y 24 horas, y el tamaño de la lesión a los 14 días mediante resonancia magnética-T2. Además se determinó el grado de recuperación funcional y déficit neurológico utilizando la escala de Bederson, y la función motora mediante la prueba del cilindro, cuantificada como índice de lateralidad en situación basal, a las 24 horas y 14 días.

**Resultados:** El tratamiento con CM-352 consiguió una reducción significativa de la expansión del hematoma en relación al salino a las 3 h (310±62 vs 200±86%, P<0,01) y más evidente a las 24 h (305±51 vs 133±63%, p<0,001). La reducción de la hemorragia se asoció con un menor volumen de lesión a los 14 días (27,8±4,1 vs 14,4±2,4 mm<sup>3</sup>, p<0,001). CM352 consiguió una gran reducción en la alteración de la capacidad sensorial y motora inducida por la HIC, desde 73% a 16% a las 24 h, p<0,01) y desde 49% a 6% a los 14 días (p<0,01). Además, mejoró significativamente el déficit neurológico a las 24h (71 vs 14%, p<0,01) y a los 14 días (43 vs 0%, p<0,01).

**Conclusión:** Se describe por primera vez en la literatura el efecto beneficioso de un nuevo agente antifibrinolítico e inhibidor de MMPs en un modelo experimental de HIC, asociado con reducción del tamaño del hematoma y mejoría neurológica funcional. Los resultados de este estudio abren la posibilidad de investigar el papel de CM352 como una nueva estrategia terapéutica en pacientes con HIC.

**SP-003**

**ESTUDIO DEL INTERACTOMA DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

Ibañez M<sup>1</sup>, Carbonell-Caballero J<sup>2</sup>, García-Alonso L<sup>2</sup>, Such E<sup>1</sup>, Barragán E<sup>3</sup>, López-Pavía M<sup>4</sup>, Llop M<sup>3</sup>, Alonso C<sup>5</sup>, Montesinos P<sup>1</sup>, Sanz MA<sup>1</sup>, Dopazo Joaquín Cervera J<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hematology Service; Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Valencia; Spain; <sup>2</sup>Computational Genomics Department; Centro de Investigación Príncipe Felipe; Valencia; Spain; <sup>3</sup>Laboratory of Molecular Biology; Department of Clinical Chemistry; Hospital Universitario La Fe; Valencia; Spain; <sup>4</sup>Hospital General Universitario; Valencia; <sup>5</sup>Servicio de Hematología; Hospital Arnau de Vilanova; Valencia; <sup>6</sup>Functional Genomics Node; Spanish National Institute of Bioinformatics at CIPF; Valencia; Spain

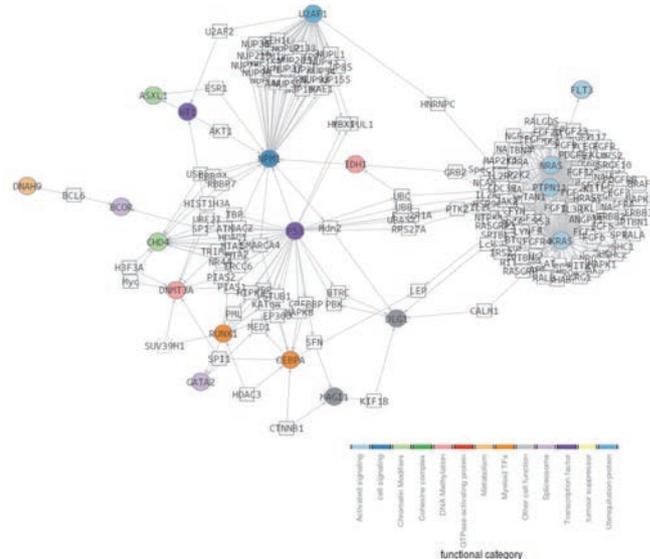
**Introducción:** La leucemia mieloide aguda (LMA) se asocia con la acumulación progresiva de alteraciones genéticas en los progenitores hematopoyéticos. El consorcio del TCGA estableció alteraciones recurrentes en 23 genes en la LMA. Sin embargo, muchos pacientes con un cariotipo normal (CN) no son portadores de mutaciones en estos genes fundadores, sugiriendo la existencia de cambios relevantes todavía por definir.

**Objetivos:** Identificar nuevas mutaciones somáticas fundadoras en pa-

cientes con CN y sin mutaciones en los genes *NPM1*, *CEBPA* y *FLT3-ITD*, mediante secuenciación exómica completa (WES). Re-secuenciar los nuevos genes candidatos, junto con los previamente descritos por el TCGA, en una cohorte independiente de pacientes con LMA de riesgo citogenético intermedio (RI) para su análisis funcional de redes.

**Métodos:** Se realizó WES en muestras pareadas (tumoral/normal) de 7 pa. con LMA-CN *de novo*, sin mutaciones en los genes *NPM1*, *CEBPA* ni *FLT3-ITD*, en una plataforma Illumina. El análisis bioinformático primario se realizó con un protocolo propio. La selección de variantes del análisis secundario tuvo en cuenta la presencia en población sana, efecto en la proteína, grado de conservación y asociación funcional. Las variaciones se confirmaron mediante secuenciación masiva dirigida usando un Ion AmpliSeq™ Custom Panel para la plataforma de Ion Torrent (Life-Technologies). Además un panel de 87 genes (55 candidatos de la WES y 32 mutados en ≥2% de los pa. del TCGA) fue analizado en 100 pa. con LMA-RI *de novo* mediante SureDesign Tool (Agilent). La priorización de los genes candidatos se realizó mediante un análisis de enriquecimiento de rutas génicas (SNOW, Babelomics). Las muestras las proporcionó el Biobanco La Fe.

**Resultados:** WES: Tras el análisis primario se seleccionaron 94 SNVs no sinónimas y 8 indels, con una media de 30 mutaciones/muestra (rango 22-37). Se confirmaron el 60% de las variaciones detectadas en 56 genes, 15 reportados previamente como recurrentes. Re-secuenciación dirigida: se detectaron 158 variantes con efecto deletéreo (88 SNVs no sinónimas y 70 indels) en 46 genes (media: 4,89 mut/muestra; rango: 0-10), presentando 28 de ellos mutaciones en más de un paciente. Los análisis de las rutas génicas implicadas revelaron que 19 de estos 28 genes estaban más relacionados entre ellos de lo esperado por el azar (P=0,02) con un gran potencial de implicación en la leucemogénesis, t13 de ellos (*NPM1*, *DNMT3A*, *NRAS*, *PTPN11*, *IDH2*, *KRAS*, *WT1*, *IDH1*, *RUNX1*, *U2AF1*, *CEBPA*, *TP53*, *CHD4*) con un porcentaje de mutaciones mayor que los controles sanos de los 1000 genomas (P≤0,01). La priorización de genes permitió definir un modelo in silico que agrupa las alteraciones encontradas según su interacción física, regulación, funcionalidad y rutas celulares alteradas (Figura 1).



**Figura 1.** Análisis del interactoma de los 28 genes candidatos mediante la herramienta SNOW (Babelomics). Los cuadrados representan los genes intermediarios; los círculos representan los genes mutados en nuestro estudio. Los genes aparecen coloreados en base a su categoría funcional.

**Conclusiones:** El estudio muestra un análisis exhaustivo de la LMA combinando WES con el análisis de mutaciones somáticas detectadas con un panel de 87 genes seleccionados. Hemos identificado 13 genes con una elevada implicación en la patogénesis de la LMA-RI. El análisis del interactoma permitió definir un modelo in silico de alteración de la célula leucémica en la LMA-RI. Su relevancia requiere de estudios de validación funcionales.

*Estudio financiado por Fundación Española de Hematología (FEHH); Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RD12/0036/0014); Instituto de Salud Carlos III PI12/01047, PI13/01640, PT13/0010/0026 y PIE13/00046; Consellería de Educación, Cultura y Deporte de la Comunidad*

Valenciana; PROMETEOII/2014/025; y por el Ministerio de Economía y Competitividad, BIO2014-27069. Parte de este trabajo ha sido realizado dentro de la iniciativa HPC4G (<http://www.hp4g.org>) y del "Bull-CIPF Chair for Computational Genomics".

#### SP-004

##### IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE UN NUEVO MECANISMO TROMBOFÍLICO: DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA RECESIVA O TRANSITORIA DEBIDA A HIPOGLICOSILACIÓN

De la Morena-Barrio ME<sup>1</sup>, Miñano A<sup>1</sup>, Martínez-Martínez I<sup>1</sup>, De Cos C<sup>2</sup>, Wypasek E<sup>3</sup>, Roldán V<sup>4</sup>, Undas A<sup>5</sup>, Van Scherpenzeel M<sup>6</sup>, Lefeber D<sup>4</sup>, Padilla J<sup>6</sup>, Toderici M<sup>6</sup>, Sevivas T<sup>5</sup>, España F<sup>5</sup>, Jaeken J<sup>7</sup>, Vicente V<sup>8</sup>, Corral J<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Centro Regional de Hemodonación; Servicio de Hematología y Oncología Médica; Hospital Universitario Morales Meseguer; IMIB; Murcia; España; <sup>2</sup>Hospital Puerta del Mar; Cádiz; España; <sup>3</sup>The John Paul II Hospital; Kraków; Poland; <sup>4</sup>Institute of Cardiology; Jagiellonian University Medical College; Kraków; Polonia; <sup>5</sup>Centro Regional de Hemodonación; Servicio de Hematología y Oncología Médica; Hospital Universitario Morales Meseguer; IMIB; Murcia; España; <sup>6</sup>Department of Neurology; Laboratory for Genetic, Endocrine and Metabolic Diseases; Radboud University Medical Center; Nijmegen; Holanda; <sup>7</sup>Serviço de Hematologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Coimbra; Portugal; <sup>8</sup>Grupo de Hemostasia; Trombosis; Arteriosclerosis y Biología Vascul; Centro de Investigación; Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Valencia; España; <sup>9</sup>Center for Metabolic Diseases; Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg; Leuven; Bélgica;

**Introducción:** La deficiencia de antitrombina (AT), el más potente factor trombofílico, es causada principalmente por mutaciones en el gen *SERPINC1*. Sin embargo, hasta un 25% de casos no tienen ni mutaciones ni deleciones en este gen, cuyo análisis puede asistir a la identificación de nuevos defectos trombofílicos.

**Objetivo:** Identificar nuevos mecanismos involucrados en la deficiencia de antitrombina asociados con trombosis.

**Material y métodos:** Estudiamos 30 pacientes con trombosis, deficiencia de antitrombina y sin alteraciones moleculares en *SERPINC1*. La AT, antitripsina y las glicofomas de transferrina fueron evaluadas mediante electroforesis, HPLC y/o Q-TOF. Los análisis genéticos incluyeron la secuenciación de genes candidatos (Sanger) y el análisis de exoma completo (Ion Torrent).

**Resultados:** Ocho pacientes (P1-P8) (27%) presentaron aumento de glicofomas de AT con reducido contenido de N-glicanos. Esta hipoglicosilación también afectó a todas las N-glicoproteínas analizadas. En todos los casos, el patrón de hipoglicosilación era tipo 1, compatible con el que presentan pacientes con *PMM2*-CDG, el más frecuente desorden congénito de glicosilación (una enfermedad rara autosómica recesiva que se diagnostica en la infancia por las severas manifestaciones clínicas que incluyen retraso psicomotor). Tres casos (P) mostraron deficiencia de AT severa (50%) y permanente. P1, con retraso mental, presentaba 2 mutaciones en heterocigosis compuesta en *PMM2* (p.F119L&p.R141H). P2 con cardiopatía y escoliosis pero sin retraso mental, presentaba una mutación en homocigosis en *ALG12* (p.V26D). Se trata del 8º caso *ALG12*-CDG descrito en el mundo. P3 sin otra clínica más que la trombosis, era portador de una mutación en heterocigosis en *PMM2* (p.R141H) y un perfil de SNPs en heterocigosis en otros genes involucrados en la ruta de la N-glicosilación (*SLC5A9*, *ALG6* y *PGM1*). Este perfil genético se asociaba con hipoglicosilación y deficiencia de AT en estudios familiares. En los casos restantes (P4-P8), sin otra clínica más que la trombosis, la deficiencia de AT y la presencia de glicofomas hipoglicosilados fue transitoria. De gran interés es que estos 5 pacientes tenían de moderado a alto consumo de alcohol (25-120 gr/día), un factor que también interfiere en la N-glicosilación. P4-P8 eran portadores en heterocigosis de mutaciones en *PMM2*, *IDI2* o *SLC5A9*.

**Conclusiones:** La identificación de una deficiente N-glicosilación es responsable de una elevada proporción de casos con deficiencia de AT sin mutaciones en *SERPINC1*. Alteraciones recesivas o perfiles genéticos, y combinaciones transitorias de un factor genético y uno adquirido implicados en la ruta de N-glicosilación provocan deficiencia permanente o transitoria de AT con su consiguiente riesgo trombótico. Nuestro estudio también demuestra que los trastornos de glicosilación están subestimados y deben ser considerados como un nuevo mecanismo trombofílico.

WC: 423. Área: Trombosis

#### SP-005

##### LA SOBRE-EXPRESIÓN DE HDAC8 EN CÉLULAS MESENUIMALES ESTROMALES DE PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS JAK2+, ¿UNA NUEVA DIANA TERAPÉUTICA?

Lopes Ramos T<sup>1</sup>, Sánchez-Abarca LI<sup>1</sup>, Preciado S<sup>1</sup>, Rosón B<sup>2</sup>, Hernández-Hernández Á<sup>3</sup>, Muntión S<sup>1</sup>, Rodríguez Serrano C<sup>4</sup>, Ortega R<sup>5</sup>, Redondo A<sup>1</sup>, Sánchez-Guijo F<sup>1</sup>, Del Cañizo C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca; <sup>2</sup>Centro de Investigación del Cáncer; Universidad de Salamanca; <sup>3</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular; Universidad de Salamanca; <sup>4</sup>Servicio de Hematología; Hospital General de Segovia; <sup>5</sup>Servicio de Hematología; Complejo Hospitalario de León

**Introducción:** Los cambios en el microambiente tumoral pueden influir en la fisiopatología de las hemopatías. Los cambios epigenéticos en la célula stem hematopoyética (CSH) de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) son relevantes en su desarrollo pero no existe información sobre dichos cambios en las células mesenquimales (CSM) de médula ósea (MO), que desempeñan un importante papel en el nicho hematopoyético. Estudios previos de nuestro grupo han mostrado que las MSC de NMP JAK2+ sobre-expresan, entre otros genes, la Histona Deacetilasa 8 (HDAC8). El objetivo de este trabajo fue analizar el papel que HDAC8 de las MSC puede jugar en la fisiopatología de las NMP JAK2+.

**Desarrollo:** Se aislaron y expandieron CSM-MO de pacientes con NMP (n=24) con la mutación JAKV617F (CSM-JAK2) y de donantes sanos (CSM-DS; n=14). Mediante RT-PCR se confirmó la sobre-expresión de HDAC8 en las CSM-JAK2 frente a las CSM-DS (CSM-DS vs CSM-Trombocitemia esencial (TE) p 0.005). Los resultados se confirmaron mediante Western blot. Se realizaron estudios funcionales (CFU-GM) para estudiar la relación entre el estroma patológico y las CSH patológicas (JAKV617F). Para ello se aislaron células CD34+ de MO de pacientes y se co-cultivaron (transwell) con CSM-JAK y CSM-DS durante 48h. Las CSH fueran recuperadas y se realizaron ensayos clonogénicos. Se observó un aumento significativo en el número de CFU-GM (p 0.05) cuando las CSH (JAK2V617F) fueron cultivadas con las células CSM-JAK (fig. 1).

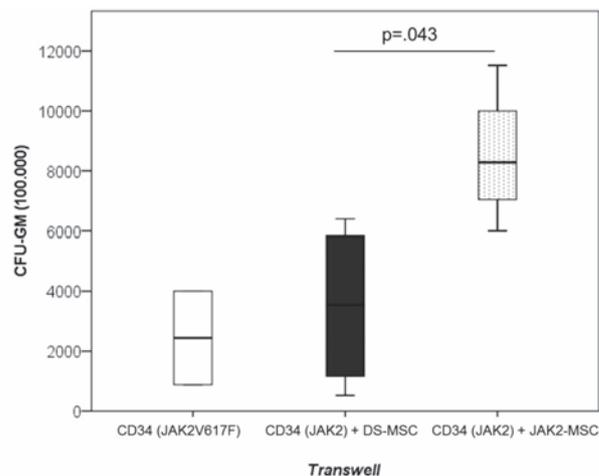


Figura 1.

Con el fin de conocer la importancia de HDAC8 en la biología de la enfermedad se trataron las MSC con su inhibidor PCI34051. Su uso a 25µM, 48h disminuyó la expresión de HDAC8 en las CSM de pacientes mientras que no se modificó en las CSM-DS. Dicha disminución se acompañaba de una menor proporción de CSM en fase S+G2/M y un aumento en fase G<sub>0</sub>G<sub>1</sub> con diferencias significativas en las CSM-Policitemia Vera (PV) (p 0.05) así como una disminución de la viabilidad de las CSM de pacientes. Con el fin de evaluar la influencia que HDAC8 de las CSM puede tener en el mantenimiento de la hematopoyesis patológica, se cultivaron las CSM y se trataron o no con PCI-34051 25µM durante 48h. Se añadieron CMN-MO de pacientes (JAK2V617F) se mantuvo el co-cultivo en transwell durante 48h. Se recuperaron las CMN y se analizaron la viabilidad celular, el número de CFU-GM y la expresión de TP53 por RT-PCR. La presencia del inhibidor de HDAC8 en el cultivo, disminuyó la viabilidad celular de las CMN principalmente en las CMN-JAK2V617F (fig. 2). En cuanto a los ensayos funcionales de producción de colonias CFU-GM se comprobó que en los casos donde el estroma pa-

tológico se trató con PCI-34051 se produjo una clara disminución en la producción de colonias con un aumento en la expresión de TP53 (fig.3).

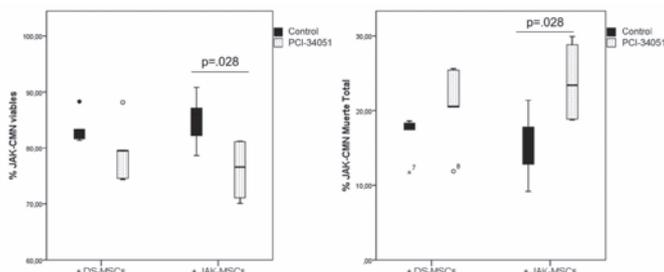


Figura 2.

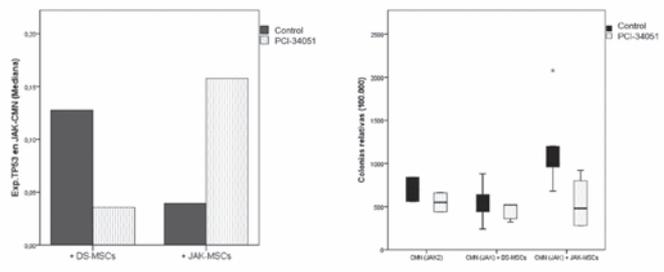


Figura 3.

**Conclusiones:** Las MSC de pacientes con NMPJAK2<sup>+</sup> sobre-expresan HDAC8. La inhibición de HDAC8 mediante un inhibidor específico disminuye la capacidad de mantenimiento de la hematopoyesis patológica. Esto sugiere que podría ser una nueva diana terapéutica para estos pacientes.

Este trabajo ha sido parcialmente financiado con la ayuda GRS 1034/A/14 y por la FCT (SFRH/BD/86451/2012).

**SP-006**

**LA FORMA β DE LA PROTEÍNA C ACTIVADA ES UN EFICAZ NEUROPROTECTOR GRACIAS A SU ALTA CAPACIDAD DE ACTIVACIÓN DE PAR-1**

Dichiará Rodríguez MG<sup>1</sup>, Gleeson E<sup>2</sup>, Salicio A<sup>1</sup>, Orbe J<sup>1</sup>, Preston R<sup>2</sup>, Hermida J<sup>1</sup>, Montes R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación Médica Aplicada; Pamplona; Navarra; <sup>2</sup>Trinity College; Dublin; Irlanda

La trombolisis con tPA es el único tratamiento del ictus isquémico, pero acarrea riesgo de neurotoxicidad, que se puede reducir con proteína C activada (PCA), por la citoprotección que ésta induce activando al *protease activated receptor-1* (PAR1). Existen PCAs citoprotectoras con capacidad anticoagulante reducida, lo cual es relevante en el contexto del ictus, proclive al sangrado. Pero aún exhiben actividad anticoagulante residual, por lo que interesa obtener variantes aún más eficaces al activar a PAR1: clínicamente se requerirían dosis menores, y disminuiría el riesgo de sangrado. En este sentido, la forma β de la PCA, deglicosilada en N329 (PCA<sup>N329Q</sup>), es *in vitro* un citoprotector más eficaz que la PCA *wild-type* (PCA<sup>wt</sup>). No se conoce por qué, ni se sabe si *in vivo* también lo es. Nuestra hipótesis es que la PCA<sup>N329Q</sup> es mejor porque activa más eficazmente a PAR1. Asimismo, pretendemos demostrar que esta característica hace de la PCA<sup>N329Q</sup> un neuroprotector más efectivo que la PCA<sup>wt</sup> en el ictus isquémico.

**Métodos:** Para activar a PAR1 la PCA se une a EPCR (endotelio) o Mac1 (macrófagos). Por eso, transfectamos células 293T con PAR1 [conjugado a fosfatasa alcalina (FA)] y, simultáneamente, con EPCR o Mac1, para comparar, viendo la actividad FA, si PAR1 se activaba más eficazmente con PCA<sup>N329Q</sup> o PCA<sup>wt</sup>. Además construimos dos variantes murinas (m) de PCA, ambas con capacidad anticoagulante reducida al no unirse a la proteína S (PS), y una de ellas deglicosilada en N329 (mPCA<sup>PS</sup> y mPCA<sup>PS/N329Q</sup>). Ambas se administraron con tPA en un modelo murino de oclusión de la arteria cerebral media (OACM) por inyección local de trombina: el tPA, con o sin las mPCAs, se dio tres horas después de la trombina; a las 24 horas los cerebros se extrajeron, cortaron y tiñeron con tiónina.

**Resultados:** La PCA<sup>N329Q</sup> activó a PAR1 en presencia de EPCR de modo significativamente más eficaz que la PCA<sup>wt</sup> (p<0,01), y lo hizo actuando sobre R46, lugar de corte no canónico en PAR1. La PCA<sup>N329Q</sup> también activó más eficazmente a PAR1 cuando se apoyaba en Mac1 (p<0,01) (Figura 1). Los animales sometidos a OACM y recanalización con tPA presentaron lesiones mayores que los que, además de tPA, recibieron mPCA<sup>PS</sup>, aunque la diferencia no fue significativa. Sin embargo, cuando se empleó mPCA<sup>PS/N329Q</sup> como adyuvante del tPA la reducción de la lesión fue mucho más patente: el descenso fue significativo no sólo respecto a los animales tratados con tPA (p=0,004), también respecto a los que recibieron tPA y mPCA<sup>PS</sup> (p=0,006) (Figura 2).

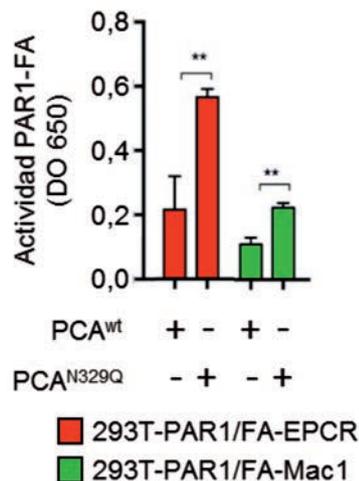


Figura 1. La PCA<sup>PS/N329Q</sup> activa más eficazmente que la PCA<sup>wt</sup> a PAR1 en presencia tanto de EPCR como de Mac1. \*\*P<0,01.

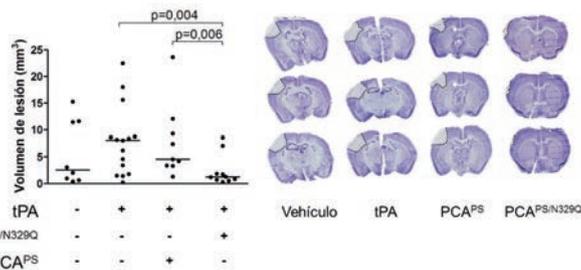


Figura 2. La mPCA<sup>PS/N329Q</sup> previene más eficazmente que la mPCA<sup>PS</sup> el daño cerebral inducido por la oclusión de la ACM y exacerbado por el tPA. Se representa (panel izquierdo) el volumen de lesión (mm<sup>3</sup>) de ratones sometidos a OACM. La barra horizontal representa la mediana de cada grupo. También se muestran (panel derecho) tres cortes de cada cerebro correspondientes a cuatro animales, cada uno representativo de un grupo de tratamiento. El área que se muestra contorneada por una línea de puntos corresponde a la zona de la lesión.

**Conclusiones:** La forma β de la PCA es más citoprotectora que la *wt* porque activa más eficazmente a PAR1 en presencia de EPCR o de Mac1. La forma de la PCA es un neuroprotector notablemente más eficaz que la forma *wt*, lo que invita a explorar su papel terapéutico en el tratamiento de recanalización con tPA en pacientes con ictus isquémico.

Este trabajo ha sido financiado en parte por: Instituto de Salud Carlos III (PI10/01432, PI13/00072, PI11/1458, RECAVA RD06/0014/0008); MINECO [ERANET-Neuron grant (PRI-PIMNEU-2011-1334)]; Science Foundation Ireland (Starting Investigator Research Grant); National Children's Research Centre (R.J.S.P.).

**SP-007**

**OSTEOBLASTOGÉNESIS HUMANA EFICAZ EN MODELO MURINO MEDIANTE INFUSIÓN DE CÉLULAS STEM MESENQUIMALES FUCOSILADAS DE MÉDULA ÓSEA HUMANA. DATOS FINALES DE ESTUDIO PRECLÍNICO**

Cabañas Perianes V<sup>1</sup>, López Lucas MD<sup>1</sup>, García Hernandez AM<sup>1</sup>, Martínez C<sup>1</sup>, Sanchez Baeza E<sup>1</sup>, Parra Montoya A<sup>1</sup>, García BD<sup>1</sup>,

Escamez Martínez T<sup>1</sup>, Alguero C<sup>1</sup>, Abenza Camacho S<sup>1</sup>, Asin Aguilar C<sup>1</sup>, Del Mar Molina M<sup>1</sup>, Blanquer Blanquer M<sup>1</sup>, Marin N<sup>1</sup>, Muñoz EC<sup>1</sup>, Berenguer Piqueras M<sup>1</sup>, Perez Lopez R<sup>1</sup>, Martinez Garcia AB<sup>1</sup>, Salido Fierrez E<sup>1</sup>, Garcia Candel F<sup>1</sup>, Sackstein R<sup>2</sup>, Moraleda Jimenez JM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen De La Arrixaca;Imib; <sup>2</sup>Universidad De Harvard

**Introducción:** La osteoporosis (OP) es una enfermedad ósea definida por la pérdida de masa ósea generalizada con un elevado riesgo de fracturas óseas y una alta morbimortalidad. Las Células Stem Mesenquimales (CSM) de médula ósea (MO) pueden representar un tratamiento óptimo por su capacidad para diferenciarse a osteoblastos (OB), aunque su tropismo óseo es bajo cuando se administran de forma intravenosa (IV). Este depende de la interacción de sus receptores de superficie con la proteína E-selectina de las células endoteliales de MO. La glicofoma de CD44 (HCELL), un potente ligando de E-selectina, es expresada de forma innata por las Células Stem Hematopoyéticas pero no por las CSM. La fucosilación *ex vivo* en posición  $\alpha$ -1,3 del CD44 mediante fucosiltransferasa VI (FTVI) es capaz de producir HCELL. EL objetivo de este estudio preclínico es evaluar la seguridad y la eficacia de las CSM humanas fucosiladas (CSM-f) en un modelo murino inmunodeprimido (NOD/SCID).

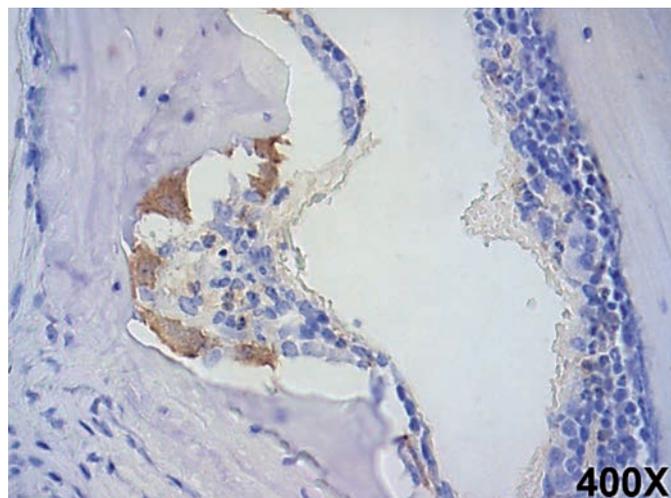


Figura 1. Osteoblastos osteocalcina positivos (400x)

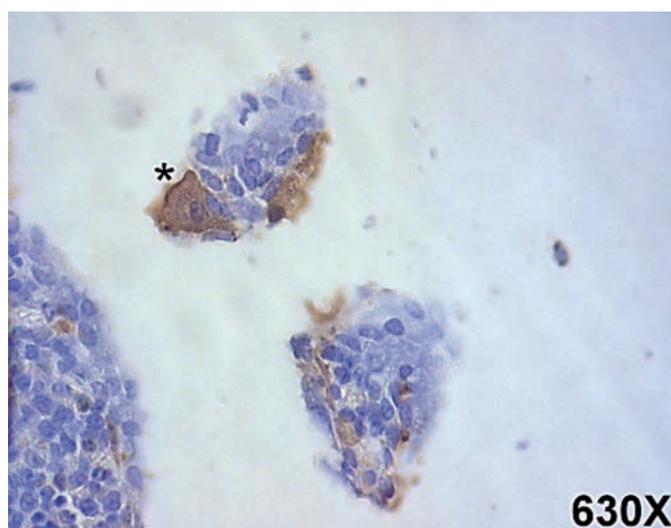


Figura 2. Osteoblasto osteocalcina positivo (630x)

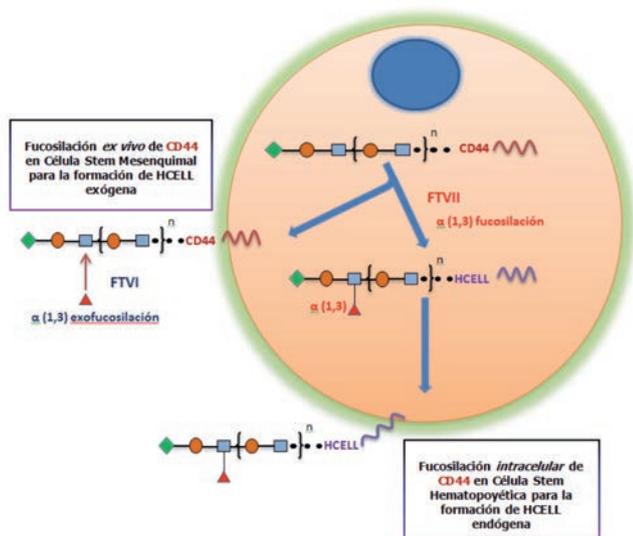


Gráfico 1. Fucosilación *ex vivo* e *in vivo* de hcell.

**Métodos:** 31 ratones NOD/SCID fueron randomizados a recibir de forma IV:  $1 \times 10^6$  CSM-f (n=13),  $1 \times 10^6$  CSM (n=14), o salino (n=4). Las toxicidades fueron evaluadas por: score clínico, peso, histología y biodistribución mediante qRT-PCR de genes  $\beta$ -actina y  $\beta$ 2-microglobulina humanas en todos los órganos. La integridad genética fue evaluada por cariotipo. Para evaluar eficacia se empleó inmunohistoquímica con anticuerpo policlonal anti-Osteocalcina humana. Las células osteocalcina (OC) positivas fueron identificadas por un precipitado citoplasmático de color marrón.

**Resultados:** No se produjo ningún fallecimiento inesperado ni toxicidades agudas. Se objetivaron áreas localizadas inflamatorias en los pulmones de un 15%, 42% y 25% de los ratones infundidos con CSM-f, CSM y salino respectivamente (p=0.28). La biodistribución fue normal en todos los ratones con excepción de un ratón (CSM sin fucosilar) que mostró expresión de ARN humano en pulmón a las 12 semanas post-infusión. Se observaron osteoblastos en el 100% de los ratones infundidos con CSM-f, en 62,5% de los infundidos con CSM, y ninguno en la rama de salino (p=0.01). Los ratones infundidos con CSM-f presentaron mayor número de osteoblastos OC positivos en secciones de tibia y calota con respecto a los infundidos con CSM (32 vs 5.5) (p=0.0082). Los osteoblastos humanos fueron detectados en hueso desde la 5ª a la 12ª semana post-infusión.

**Conclusiones:** Nuestro ensayo demuestra que la infusión de CSM-f es segura y eficaz con un potencial más elevado de osificación en ratones NOD/SCID que las no fucosiladas. Estos resultados han permitido avanzar hacia el ensayo clínico en pacientes diagnosticados de OP con CSM-f.

**SP-008**

**LA RESPUESTA INMUNE ALOGÉNICA FRENTE A DISPARIDADES CONOCIDAS EN ANTÍGENOS MENORES DE HISTOCOMPATIBILIDAD ES MODULADA POR EL GENOTIPO DE CTLA-4 DEL DONANTE EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE DONANTE FAMILIAR HLA-IDÉNTICO**

Gallardo Giralto D<sup>1</sup>, Bosch-Vizcaya A<sup>1</sup>, Santos N<sup>1</sup>, Rodríguez-Romanos R<sup>1</sup>, Nieto J<sup>2</sup>, Buño I<sup>3</sup>, De la Cámara R<sup>4</sup>, Brunet S<sup>5</sup>, Martínez-Laperche C<sup>3</sup>, Jiménez-Velasco A<sup>6</sup>, González M<sup>7</sup>, Vallejo C<sup>8</sup>, Ferrá C<sup>9</sup>, Martínez C<sup>10</sup>, Díez José L<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ICO Girona; <sup>2</sup>H; Morales Meseguer; <sup>3</sup>H; Gregorio Marañón; <sup>4</sup>H; La Princesa; <sup>5</sup>H; de la Santa Creu i Sant Pau; <sup>6</sup>Hospital Universitario Regional de Málaga; <sup>7</sup>Hospital Universitario de Salamanca; <sup>8</sup>H; Universitario Central de Asturias; <sup>9</sup>ICO Badalona; <sup>10</sup>H; Clínica

Los antígenos menores de histocompatibilidad (mHAg) son péptidos derivados del procesamiento intracelular de proteínas polimórficas, capaces de dar lugar a respuestas inmunes si existe disparidad entre paciente y donante en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH). Diversos estudios han descrito la asociación de estas disparidades con una mayor incidencia de enfermedad del injerto contra el receptor (EICR). Asimismo, también se ha descrito la asociación de los polimorfismos en el gen de CTLA-4 con una distinta expresión de dicho gen y con la aparición de EICR. Sin embargo, no existen datos que muestren si la mayor o menor actividad de CTLA-4 como molécula responsable de la inhibición linfocitaria T condiciona la respuesta ante una disparidad antigénica.

**Pacientes y métodos:** Analizamos retrospectivamente una cohorte de 1180 pacientes que recibieron un aloTPH de donante familiar HLA-idéntico, determinando la presencia de disparidades en los mHAg HA-1, HA-8 y H-Y, así como el genotipo de CTLA-4 del donante, concretamente en el SNP rs231775 del exón 1 (polimorfismo en posición +49G>A). Se calculó la incidencia acumulada de EICR aguda y la MRT ante una misma disparidad según el genotipo de CTLA-4 del donante. La supervivencia global se calculó mediante curvas de Kaplan Meier comparadas mediante log-rank test.

**Resultados:** La incidencia acumulada de EICR estadios II-IV fue significativamente mayor en presencia de una disparidad HA-1 (p: 0.012) y H-Y (p: 0.020). Sin embargo, cuando analizamos los resultados en función del genotipo CTLA-4 del donante encontramos que, si bien esta mayor incidencia de EICR se mantiene cuando el donante es homocigoto para el alelo A en posición rs231775 (HA-1 p: 0.042; H-Y p: 0.042), no se detectan diferencias si el genotipo es AG/GG (HA-1 p: 0.575; H-Y p: 0.950). Lo mismo encontramos al analizar sólo grados severos de EICR: tal y como se ha publicado, las disparidades de HA-8 (p: 0.018) y de H-Y (p: 0.002) se asocian a más incidencia de EICR III-IV. De nuevo, el genotipo de CTLA-4 del donante condicionó esta asociación a la presencia del genotipo AA en posición rs231775 (p: 0.040 y 0.006 respectivamente), desapareciendo la inmunogenicidad de las disparidades si el donante presenta genotipo AG/GG (p: 0.330 y 0.755 respectivamente). El único mHAg que ha mostrado asociación con mayor MRT (p<0.001) y peor supervivencia global (SG) (p: 0.001) ha sido H-Y, y de nuevo esta asociación parece venir condicionada por el genotipo AA del donante (mayor MRT; p: 0.025 y tendencia a peor SG; p: 0.089) y desaparece si el donante es AG/GG en posición +49G>A (p: 0.192 y p: 0.300 respectivamente).

**Conclusiones:** En este trabajo describimos por primera vez que la sola presencia de una disparidad antigénica no es suficiente para condicionar una mayor incidencia de EICR, sino que la respuesta inmune vendrá modulada por el genotipo del donante en moléculas responsables de activación/inhibición linfocitaria T.

**SP-009**

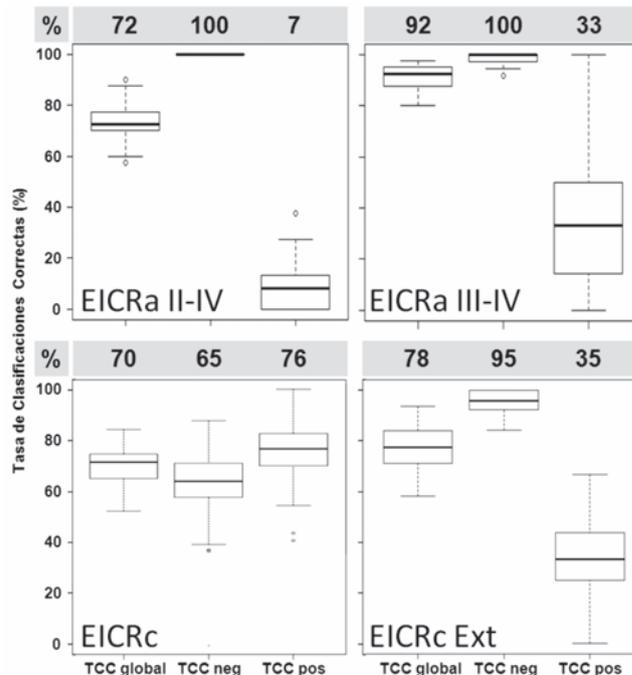
**UN NUEVO MODELO PREDICTIVO BASADO EN EL PERFIL GENÓMICO DE POLIMORFISMOS EN GENES DE CITOCINAS PERMITE PREDECIR LA INCIDENCIA DE EICR POSTRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO ALOGÉNICO**

Buces Gonzalez E<sup>1</sup>, Martínez Laperche C<sup>1</sup>, Aguilera Morillo MC<sup>2</sup>, Picornell A<sup>3</sup>, Lillo R<sup>2</sup>, González Rivera M<sup>4</sup>, Bosch Vizcaya A<sup>5</sup>, Martín-Antonio B<sup>6</sup>, Guillem V<sup>7</sup>, Nieto JB<sup>8</sup>, González M<sup>9</sup>, De la Cámara R<sup>10</sup>, Brunet S<sup>11</sup>, Jiménez Velasco A<sup>12</sup>, Espigado I<sup>13</sup>, Vallejo C<sup>14</sup>, Sampol A<sup>15</sup>, Serrano D<sup>1</sup>, Kwon M<sup>1</sup>, Gayoso J<sup>1</sup>, Balsalobre P<sup>1</sup>, Bellon JM<sup>16</sup>, Urbano Izpizua A<sup>6</sup>, Solano C<sup>7</sup>, Gallardo D<sup>17</sup>, Díez-Martín JL<sup>1</sup>, Romo J<sup>2</sup>, Buño I<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematología H;G;U Gregorio Marañón; Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón Madrid; <sup>2</sup>Departamento de estadística; Universidad Carlos III; Madrid; <sup>3</sup>Departamento de bioinformática; Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón Madrid; <sup>4</sup>Línea instrumental de secuenciación; H;G;U Gregorio Marañón; Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón Madrid; <sup>5</sup>ICO Hospital Josep Trueta; <sup>6</sup>Hospital Clínic; IDIBAPS; Barcelona; <sup>7</sup>Hospital Clínic de Valencia; <sup>8</sup>Hospital Universitario Morales Meseguer; Murcia; <sup>9</sup>Hospital de Salamanca; Salamanca; <sup>10</sup>Hospital Universitario de La Princesa; <sup>11</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Barcelona; <sup>12</sup>Hospital Regional de Málaga; <sup>13</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío; <sup>14</sup>Hospital Central de Asturias; Oviedo; <sup>15</sup>HU Son Espases; Palma de Mallorca; <sup>16</sup>Departamento de estadística; Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón Madrid; <sup>17</sup>ICO Hospital Josep Trueta; Girona

**Introducción:** La enfermedad injerto contra receptor (EICR) es una de las principales causas de morbi-mortalidad asociadas al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). Distintos factores clínicos y biológicos, entre los que destacan las citocinas, modulan la alorreactividad donante/receptor y condicionan la incidencia y severidad de la EICR. El objetivo del presente trabajo consistió en valorar la relevancia clínica de los polimorfismos en genes de citocinas con el fin de establecer un modelo predictivo para el desarrollo de la EICR post alo-TPH de donante hermano HLA idéntico.

**Material y métodos:** El estudio incluyó 273 alo-TPH de donante familiar HLA-idéntico incluidos en el Banco de ADN del GETH. Se analizaron 25 SNPs en 11 genes de citocinas (Tabla 1) en los pacientes y sus donantes.



**Figura 1.** Tasa de clasificaciones correctas (TCC) global, negativa (predicción correcta de los pacientes que no desarrollan EICR) y positiva (predicción correcta de los pacientes que sí desarrollan EICR) de los modelos predictivos definidos para EICRa II-IV (21 variables), EICRa III-IV (62 variables), EICRc (14 variables) y EICRc Extenso (19 variables).

**Figura 1.**

**Table 1.**

Variables clínicas	Variables genéticas	
	Gen	SNP
Edad receptor	Gen	SNP
Sexo receptor/donante	IL1A	rs1800587
Diagnóstico	IL1B	rs1143627
Acondicionamiento		rs1143634
Fuente de progenitores		rs16944
EICRa (para EICRc)	IL2	rs2069762
	IL6	rs1800895
	IL7R	rs1494555
	IL10	rs1800871
		rs1800872
		rs1800896
	IL17A	rs8193036
		rs2275913
		rs3819024
		rs4711998
	rs763780	
	rs11209026	
	rs6687620	
	rs1800629	
	rs1800610	
	rs361525	
	rs1799964	
	rs2241716	
	rs1800469	
	rs2069705	
	rs2430561	

**Tabla 1:** Variables clínicas (conocidas por su influencia en el desarrollo de EICR) y genéticas (25 SNPs en genes de citocinas) consideradas en los modelos predictivos.

El genotipado se realizó sobre ADN purificado de sangre periférica mediante PCR y extensión aleoespecífica revelada por espectrometría de masas (MALDI-TOF; Sequenom MassArray). Cada SNP se analizó considerando los distintos modelos de herencia (dominante, recesivo, co-dominante y aditivo; 25 SNPs x 4 modelos=100 variables). Para estudiar la relación entre los polimorfismos encontrados, las variables clínicas y el desarrollo de EICR se empleó la regresión penalizada vía “Least Absolute Shrinkage and Selection Operator” (LASSO). Esta aproximación presenta grandes ventajas en los estudios de asociación genética frente a los modelos de regresión habituales los cuales, debido al elevado número de variables predictoras en relación al número de observaciones y a la posibilidad de correlación entre variables por el desequilibrio de ligamiento, presentan serios problemas. Se realizó una validación cruzada seleccionando el 85% de las muestras como datos de entrenamiento (“training set”) y el 15% del tamaño muestral como datos de prueba (“testing set”) los cuales se analizaron 100 veces (“multitestig”). La capacidad predictiva de los distintos modelos obtenidos por regresión penalizada vía LASSO (incluyendo distintas variables causales) se comparó mediante

la tasa de clasificaciones correctas (TCC) con el fin de seleccionar los modelos con mayor capacidad predictiva de EICR.

*Resultados:* Los resultados del análisis de validación cruzada muestran que los modelos predictivos obtenidos son capaces de predecir con una alta tasa de acierto (TCC global: 72% EICRa II-IV, 92% EICRa III-IV, 70% EICRc, 78% EICRc Extenso, Figura 1) el desarrollo de EICR. La tasa de acierto es especialmente elevada para la identificación de los pacientes que no van a desarrollar EICR (TCC negativa: 100% EICRa II-IV, 100% EICRa III-IV, 65% EICRc, 95% EICRc Extenso).

*Conclusiones:* El modelo predictivo propuesto permite predecir con un éxito sin precedentes el desarrollo de EICR en los pacientes sometidos a TPH alogénico de donante familiar HLA-idéntico. La elevada tasa de acierto (100% para EICRa y 95% para el EICRc Extenso) en la identificación de los pacientes que no van a desarrollar EICR post-TPH podría permitir el manejo optimizado de las estrategias de inmunomodulación post-TPH dirigidas a potenciar el efecto de injerto contra leucemia con el fin de minimizar el riesgo de recidiva.

## COMUNICACIONES ORALES

## Linfomas

## CO-001

## USO DE LOS GENES DE LA CADENA PESADA DE LAS INMUNOGLOBULINAS (IGHV) EN LINFOMA FOLICULAR TRANSFORMADO

García ÁM<sup>1</sup>, Alonso ÁS<sup>1</sup>, Alcoceba M<sup>1</sup>, Balanzategui A<sup>1</sup>, Prieto Conde I<sup>1</sup>, Jiménez C<sup>1</sup>, Sarasquete AME<sup>1</sup>, Chillón MC<sup>1</sup>, Antón A<sup>1</sup>, Maldonado R<sup>1</sup>, Hernández Ruano M<sup>1</sup>, Corral R<sup>1</sup>, Marín L<sup>1</sup>, Puig N<sup>1</sup>, Martín A<sup>1</sup>, Gutiérrez N<sup>1</sup>, Vidriales B<sup>1</sup>, Blanco O<sup>2</sup>, García SR<sup>1</sup>, Caballero MD<sup>1</sup>, González M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Hematología; Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL; <sup>2</sup>Departamento de Anatomía Patológica; Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL

**Introducción:** El linfoma folicular (LF) es el segundo linfoma no-Hodgkin (LNH) más frecuente en los países occidentales. El LF puede, durante su evolución, transformarse en un linfoma agresivo (LFt), generalmente linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), presentando un pronóstico muy desfavorable. El estudio del reordenamiento de los genes de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IgH) en los síndromes linfoproliferativos B ha permitido identificar el uso preferencial de ciertos segmentos de los genes IGHV con implicaciones pronósticas. Este aspecto no ha sido estudiado todavía el LFt.

**Objetivos:** Estudiar el uso de los genes IGHV y sus implicaciones clínicas en pacientes con LFt en comparación con LFs que no han sufrido transformación, así como con LBDCG de nuevo diagnóstico, clasificado como centro germinal (CG) y no centro germinal (no-CG) de acuerdo con el algoritmo de Hans.

**Pacientes y Métodos:** Se incluyeron 220 LNH procedentes de un único centro, distribuidos en tres grupos: i) LF con transformación histológica (n=38), en el que incluimos LFt típicos (LF con transformación a LBDCG, n=27) y LFt atípicos (LF y LBDCG sincrónicos en el mismo o distinto tejido y LBDCG con recaída como LF; n=11); ii) pacientes con LF sin transformación con una mediana de seguimiento de 61 meses (n=72); y iii) pacientes con LBDCG primario (n=107; 44% CG y 56% no-CG). El reordenamiento clonal IgH se amplificó de acuerdo con el protocolo BIOMED-2 y su producto fue secuenciado con metodología Sanger. Para el análisis de secuencias se usó la base de datos IMGT/V-QUEST y para la comparación estadística el programa SPSS 20.0.

**Resultados:** El reordenamiento IGHV completo se identificó en 37 de los 38 pacientes con LFt (97%). Dos casos fueron excluidos del análisis debido a la identificación de un clon distinto en el momento del diagnóstico y transformación, considerándolos LBDCG secundarios no clonalmente relacionados. Se observó un sesgo en el uso de los genes IGHV, siendo los genes IGHV3-23 (20%), IGHV4-34 (17%) y IGHV3-48 (14%) los más frecuentemente usados en los pacientes con LFt. El uso de estos tres genes fue igualmente frecuente en los LF y LBDCG *de novo*. Sin embargo, en los LBDCG *de novo*, IGHV4-34 estaba restringido al subtipo no-CG, siendo por tanto significativa la diferencia de uso de este gen entre los LFt y los LBDCG-CG (17% vs 0%, p<0.001). La mediana de transformación de LFt típico en nuestra serie fue de 54 meses (rango 4-222). Aquellos LFt que emplean IGHV4-34 presentaron un tiempo hasta la transformación mayor que el resto de pacientes con tendencia a la significación (99 vs 54 meses, p=0.076).

**Conclusiones:** El análisis de clonalidad es necesario para diferenciar los LBDCG secundarios de los LFt. Existe un uso preferencial de genes IGHV en LFt, similar a LF y LBDCG. Entre los pacientes con LFt típico, el tiempo hasta la transformación fue más prolongado en aquellos que usan IGHV4-34 que en aquellos que usan otro gen IGHV. Este estudio debe ser considerado preliminar, precisando su confirmación en una cohorte mayor.

Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RD12/0036/0069), Fondo de Investigaciones Sanitarias (PS0901382), Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León (BIO/SA56/13, GRS265/A/08) y Ministerio de Economía y Competitividad (ERDF, Innocampus; CEI-2010-1-0010).

## CO-002

## RITUXIMAB Y GAZYVARO INCREMENTAN LA ACTIVIDAD CITOTÓXICA DE LAS CÉLULAS NK Y LINFOCITOS ACTIVADOS POR IL-2 (LAK) DE PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR

García-Muñoz R<sup>1</sup>, López Díaz de Cerio A<sup>2</sup>, Inogés Sancho S<sup>2</sup>, Feliu J<sup>3</sup>, Giraldo P<sup>4</sup>, Rodríguez-Calvillo M<sup>5</sup>, Olave T<sup>6</sup>, Panizo A<sup>7</sup>, Panizo C<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hematología; Hospital San Pedro; Logroño; La Rioja; <sup>2</sup>Hematology Department; Clínica Universidad de Navarra; Pamplona; Navarra; Spain; <sup>3</sup>Lymphoproliferative Group; Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA); Pamplona; Navarra; Spain; <sup>4</sup>Hematología Hospital San Pedro; Logroño; La Rioja; <sup>5</sup>Unidad de Investigación Traslacional; Instituto Investigación Sanitaria Aragón; CIBER enfermedades raras; CIBERER; Zaragoza; Spain; <sup>6</sup>Servicio de Hematología; Complejo Hospitalario de Navarra e IDISNA; Grupo de Investigación en Linfoma; Pamplona; Navarra; <sup>7</sup>Hematology Service; Complejo Hospitalario de Navarra; Pamplona; Navarra; Spain; <sup>8</sup>Lymphoproliferative Group; Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA); Pamplona; Navarra; Spain; <sup>9</sup>Pathology Service; Complejo Hospitalario de Navarra; Pamplona; Navarra; Spain; <sup>10</sup>Lymphoproliferative Group; Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA); Pamplona; Navarra; Spain

El sistema inmune posee una característica funcional que le es exclusiva: "la capacidad de matar a otras células". Las células NK (natural killers) se especializan en ejercer esta función, destruyendo células tumorales y células recubiertas de anticuerpos IgG. Los linfocitos activados por IL-2 también pueden ejercer esta función y se denominan LAKs (IL-2-activated-killer cells). Estas células expresan CD16 (FCγIII), aumentando su capacidad citotóxica mediada por anticuerpos (ADCC). La efectividad de las células LAK en combinación con Rituximab durante el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular se esta explorando en un ensayo clínico fase-II (NCT01329354).

**Objetivos:** Determinar si el porcentaje de NK en las infusiones con LAK influye en la destrucción de líneas tumorales y en la ADCC en las líneas que expresan-CD20 en presencia de anticuerpos monoclonales (Rituximab y Gazyvaro).

**Métodos:** Generación de LAKs a partir de sangre periférica: 1.5x10<sup>6</sup> linfocitos/ml se cultivaron en presencia de IL-2 recombinante (1000UI/ml). Estas células LAK se infundieron junto con rituximab en los pacientes con LF dentro del ensayo clínico (NCT01329354). El porcentaje de NK se analizó por medio de citometría de flujo (CD3-CD56+CD16+). Citotoxicidad: Se determinó la capacidad citotóxica de las células LAK frente a tres líneas tumorales: K562 (diana de NK), Daudi (diana de células LAK) y CRL-1596 (línea que expresa CD20+). También se analizó la ADCC de las células LAK frente a la línea CRL-1596 al añadir Rituximab y Gazyvaro. Como control se utilizó el un anticuerpo monoclonal irrelevante. Análisis estadístico: Las diferencias entre los grupos (<4.5% NK vs >4.5% de NK en las expansiones de células LAK) fueron analizadas por medio de U-Mann-Whitney o la t de student. Se utilizó la Rho Spearman para determinar la correlación entre el porcentaje de NK y la actividad citotóxica Figura 1.

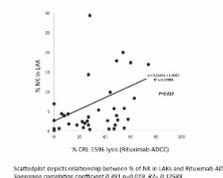


Figura 1.

**Resultados:** Se analizaron 36 infusiones de LAKs obtenidas de 12 pacientes con linfoma folicular obteniéndose 2 grupos (<4.5% y >4.5% de NK). El 33% (12/36) de las infusiones presentó un porcentaje de NK similar a la sangre periférica (4.5%). Sin embargo un 66% (24/36) presentaron porcentaje inferior al límite de referencia para adultos en SP (menos de 4.5%). No se detectaron diferencias entre el número absoluto ni en el porcentaje de NK en SP entre los grupos previa a la generación de LAK. Las infusiones con un porcentaje de NK superior a 4.5% ejercieron una mayor citotoxicidad frente a todas las líneas celulares estudiadas (Tabla 1). Rituximab incrementó significativamente la citotoxicidad de las LAKs por medio de ADCC tanto en el grupo con más de 4.5% de NK (p=0.004) como en el grupo con bajos NK (menos 4.5%) (p=0.046). Gazyvaro incrementa significativamente la citotoxicidad de las LAKs por medio de ADCC tanto en el grupo con más de 4.5% de NK (p=0.000) como en el grupo con bajos NK (menos 4.5%) (p=0.001).

**Conclusiones:** El porcentaje de NK se correlaciona con la actividad citotóxica de las células LAK generadas *in vitro*. Gazyvaro es más eficiente que Rituximab en incrementar la ADCC de las células LAK incluso en el grupo de pacientes con bajos NK.

**Tabla 1. Grupos determinados por el porcentaje de NK en las LAKS.**

Citotoxicidad frente a línea tumoral/ADCC	LAKS con NK < 4.5% (Medias)	LAKS con NK >4.5% (Medias)	U Mann-Witney
K562 (NK target)	30%	56%	P=0.000
DAUDI (LAK target)	28%	46%	P=0.013
CRL-1596 (CD20+)	11%	28%	P=0.03
CRL-1596+Cetuximab	13%	32%	P=0.001
CRL-1596+Rituximab	27%	44%	P=0.012
CRL-1596+GA101	35%	55%	P=0.049

Grupo de pacientes con LAKS con NK < 4.5% (Medias)

CRL-1596	CRL1569+Rituximab	U Mann-Witney
11%	26%	p=0.004
CRL-1596	CRL156+GA101	U Mann-Witney
11%	35%	P=0.000
CRL-1596	CRL-1596+Cetuximab	U Mann-Witney
11%	12%	P=0.620
CRL1569+Rituximab	CRL156+GA101	U Mann-Witney
26%	35%	P=0.287
CRL1569+Rituximab	CRL-1596+Cetuximab	U Mann-Witney
26%	12%	P=0.014
CRL-1596+Cetuximab	CRL156+GA101	U Mann-Witney
12%	35%	P=0.000

Grupo de pacientes con LAKS >4.5% (Medias)

CRL-1596	CRL1569+Rituximab	T-Student
28%	43%	P=0.046
CRL-1596	CRL156+GA101	U Mann-Witney
28%	55%	P=0.001
CRL-1596	CRL-1596+Cetuximab	T-Student
28%	32%	P=0.669
CRL1569+Rituximab	CRL156+GA101	U Mann-Witney
43%	55%	P=0.017
CRL1569+Rituximab	CRL-1596+Cetuximab	T-Student
43%	32%	P=0.058
CRL-1596+Cetuximab	CRL156+GA101	U Mann-Witney
32%	55%	P=0.000

**CO-003**

**EVALUACIÓN DEL RÉGIMEN BRENTUXIMAB VEDOTIN Y ESHAP (BRESHAP) EN LINFOMA DE HODGKIN RESISTENTE PRIMARIO O EN PRIMERA RECAÍDA: RESULTADOS PRELIMINARES DE UN ENSAYO FASE I-II DEL GRUPO ESPAÑOL DE LINFOMAS Y TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (GELTAMO)**

García Sanz R<sup>1</sup>, Sureda A<sup>2</sup>, González AP<sup>3</sup>, Salar A<sup>4</sup>, Rodríguez A<sup>5</sup>, De La Cruz F<sup>6</sup>, Domiingo-Domenech E<sup>2</sup>, Canales M<sup>7</sup>, López J<sup>8</sup>, Moreno M<sup>9</sup>, Rodríguez G<sup>10</sup>, José Luis P<sup>11</sup>, Rodríguez MJ<sup>12</sup>, López-Guillermo A<sup>13</sup>, Caballero MD<sup>13</sup>, Jiménez S<sup>14</sup>, Martínez C<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario De Salamanca; <sup>2</sup>Hospital Duran Y Reinalds; <sup>3</sup>ICO Hospitale; <sup>4</sup>Hospital Universitario Central De Asturias; <sup>5</sup>Hospital Del Mar De Barcelona; <sup>6</sup>Hospital 12 De Octubre De Madrid; <sup>7</sup>Hospital Virgen Del Rocío De Sevilla; <sup>8</sup>Hospital La Paz De Madrid; <sup>9</sup>Hospital Ramón Y Cajal De Madrid; <sup>10</sup>Hospital Germans Trias I Pujol; <sup>11</sup>ICO Badalona; <sup>12</sup>Hospital Gregorio Marañón De Madrid; <sup>13</sup>Hospital Clínico De Valencia; <sup>14</sup>Hospital Universitario De Canarias; <sup>15</sup>Geltamo; <sup>14</sup>Hospital Universitario De Salamanca; <sup>15</sup>Hospital Clinic De Barcelona

25-30% de los pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) son refractarios o recurren tras la 1ª línea de tratamiento. El rescate seguido de altas dosis de quimioterapia y Trasplante Autólogo con Progenitores de Sangre Periférica (TASPE) pueden curar muchos pacientes, pero si al trasplante hay enfermedad activa por TAC-PET, el pronóstico es pobre. En pacientes muy resistentes, Brentuximab Vedotin (BV) proporciona respuestas globales y completas del 75% y 33%, respectivamente, con resultados muy prometedores asociado a quimioterapia en momentos más precoces.

**Objetivos:** evaluar la eficacia y toxicidad de BV y ESHAP (BRESHAP) como tratamiento de 2ª línea en LH. El objetivo principal fue la proporción de respuestas completas pre-TASPE. Es un ensayo fase I-II, con escalada de dosis y expansión.

**Pacientes y métodos:** Linfoma de Hodgkin resistentes o en recaída tras tratamiento con una línea de tratamiento con poliquimioterapia curativa. El tratamiento, todo IV, consistió en Etopósido 40 mg/m<sup>2</sup>/día, d1-4, Solumoderin 250 mg/día, d1-4, Cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup>/día, d1-4 y Citarabina 2 g/m<sup>2</sup>, d5. BV se administró en tres niveles de dosis: 0'9, 1'2 ó 1'8 mg/kg el día 1 a cada cohorte, en esquema de cohortes de 3 pacientes cada una

para determinar la dosis máxima tolerable. La toxicidad limitante de dosis (TLD) se definió: hematológica grado 4 prolongada más de 3 semanas o no hematológica grado ≥3 durante el primer ciclo de tratamiento. Los pacientes fueron evaluados semanalmente.

**Resultados:** Se han reclutado ya 18 pacientes. Los 9 primeros cumplieron el primer ciclo en las dosis programadas sin encontrarse TLD: la dosis de BV para la fase II del ensayo fue 1'8 mg/kg. Quince pacientes han recibido el primer ciclo completo, presentando 4 episodios de reacciones adversas graves: dos episodios febriles sin neutropenia (citarabina IV, inserción de catéter); un neumotórax (inserción de catéter); y un episodio de neutropenia febril (recuperada con tratamiento antibiótico). De los 18 pacientes hubo toxicidad hematológica grado 4 en tres pacientes (neutropenia y trombopenia). Nueve y seis pacientes han completado dos y tres ciclos de tratamiento, respectivamente, sin toxicidad G4 añadida. Siete pacientes han llevado a cabo la movilización de células de SP tras el 1º o el 2º ciclo de tratamiento, recogiendo suficiente número de células para el trasplante en todos los casos, sin toxicidad grado 3-4. El trasplante ya se ha hecho en 4 pacientes, con una mediana de días de injerto de 9 y 10 días para neutrófilos y plaquetas, respectivamente. Se han evaluado 8 pacientes pre-trasplante, alcanzando RC metabólica en 7. El 8º paciente presentaba lesiones hipercaptantes residuales en el PET sin lesión anatómica subyacente en el TAC, y alcanzó RC metabólica tras el trasplante. Hay 4 pacientes evaluados post-TASPE y todos ellos están en RC anatómica y metabólica.

**Conclusiones:** BRESHAP es un esquema de tratamiento tolerable como inducción a la remisión en pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída, y ofrece unos resultados muy prometedores. En el congreso se actualizarán los resultados de esos 18 pacientes incluidos, proyectándose haber incluido entonces 40 (>50% del total de pacientes incluibles).

**CO-004**

**LINFOMAS DE LA ZONA MARGINAL (LZM) PRIMARIOS CUTÁNEOS TRATADOS CON RITUXIMAB INTRALESIONAL (R-IL): EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Salas Gay Q<sup>1</sup>, Servitje Bedate O<sup>2</sup>, Aguilera CG<sup>1</sup>, Climent Esteller F<sup>2</sup>, Pomares Marín H<sup>1</sup>, Lucas Calduch A<sup>1</sup>, Canals Pernas T<sup>1</sup>, Mostacedo Marasovic S<sup>1</sup>, Mercadal Vilchez S<sup>1</sup>, Paredes V<sup>1</sup>, Fernández de Sevilla A<sup>1</sup>, Sureda Balari A<sup>1</sup>, González Barca E<sup>1</sup>, Domingo Domenech E<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ICO-H; <sup>2</sup>Duran i Reynals; <sup>3</sup>Hospital Universitario de Bellvitge

**Introducción:** Los linfomas de la zona marginal (LZM) primarios cutáneos son linfomas de bajo grado con curso clínico indolente y una alta incidencia de recaídas. En la actualidad, la primera línea de tratamiento de estos linfomas, cuando están localizados es la radioterapia. Existen otras opciones terapéuticas como la cirugía, los corticoides, la poliquimioterapia o el Rituximab endovenoso, las cuales no se exentas de efectos secundarios sistémicos. El objetivo del estudio es analizar la eficacia y toxicidad de tratamientos con R-IL en pacientes con LZM primarios cutáneos en un único centro.

Num paciente	Edad al Dx	Sexo	Fecha diagnóstico	Dx	Estadaje sistémico	Num. Ciclos Rituximab	Dosis total Rituximab	Efectos secundarios	Respuesta	Duración respuesta
1	23	M	28/06/1996	MALT	Negativo	3	150mg	Lesiones habonosas perilesionales	Remisión completa	6meses
2	25	H	17/07/2000	MALT	Negativo	6	290mg	Eritema perilesional	Remisión completa	51 meses
3	23	H	28/02/2003	MALT	Negativo	2	120mg	Ninguno	Remisión completa	52meses
4	37	M	01/04/2003	MALT	Negativo	2	150mg	Ninguno	Remisión completa	52 meses
5	51	M	17/02/2008	MALT	Negativo	0	30mg	Ninguno	Remisión completa	6meses
6	41	H	03/07/2010	MALT	Negativo	0	120mg	Ninguno	Remisión completa	57meses
7	61	M	18/10/2010	MALT	Negativo	1	90mg	Discreto eritema perilesional	Remisión completa	23 meses
8	58	H	02/03/2012	MALT	Negativo	0	60mg	Ninguno	Muy buena respuesta parcial	12meses
9	52	H	06/08/2012	MALT	Negativo	0	90mg	Ninguno	Muy buena respuesta parcial	1mes
10	52	H	16/04/2013	MALT	Negativo	0	60mg	Eritema perilesional	Remisión completa	7meses
11	52	H	24/01/2014	MALT	Negativo	0	90mg	Ninguno	Muy buena respuesta parcial	1mes

**Figura 1.**

**Material y métodos:** En nuestro centro se utiliza el Rituximab intralesional (R-IL) como tratamiento de LZM primarios cutáneos con más de

una lesión no irradiable, en primera línea o en recaídas desde el año 2010. El tratamiento se basa en la inyección intralesional de 10mg de Rituximab los días 1,3 y 5 de ciclo de 28 días. Según respuesta clínica se repite el ciclo de tratamiento.

**Resultados:** Se han tratado con R-IL un total de 11 pacientes diagnosticados de LZM primario cutáneo, 50% de debut y 50% en recaída. Dentro del grupo de los pacientes en recaída, la mediana de tratamientos previos de 3 (límites 1-6), siendo: radioterapia local en 5 casos, cirugía en 1 caso, quimioterapia sistémica en 2 casos y tratamiento tópico en 2 casos. Se han realizado un total de 40 ciclos completos de tratamiento. En la totalidad de los pacientes (100%) se observa muy buena respuesta clínica con un 80% de respuestas completas sin evidencia de progresión o recidivas. No se observaron toxicidades sistémicas o reacciones adversas locales, siendo la tolerancia al tratamiento excelente en la totalidad de los casos. Las características de los pacientes y la respuesta al tratamiento se presentan en la tabla inferior.

**Conclusiones:** dada la ausencia de toxicidad sistémica la buena tolerancia, la posibilidad de re-tratamiento, y el beneficio de posponer terapias sistémicas, el tratamiento con R-IL se debería considerar como estrategia terapéutica en casos seleccionados que presenten enfermedad localizada, no irradiable o difíciles de abordar con otras estrategias locales.

**CO-005**

**INCIDENCIA DE TRANSFORMACIÓN DEL LINFOMA FOLICULAR EN LA ERA RITUXIMAB: ANÁLISIS RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO DEL GRUPO ESPAÑOL DE LINFOMA Y TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MEDULA ÓSEA (GELTAMO)**

Alonso Alvarez S<sup>1</sup>, Alcoceba M<sup>\*2</sup>, Magnano L<sup>\*3</sup>, García-Álvarez M<sup>4</sup>, Andrade M<sup>1</sup>, Coutinho R<sup>2</sup>, Rodriguez G<sup>5</sup>, García-Pasarolls F<sup>6</sup>, Salar A<sup>7</sup>, Terol MJ<sup>8</sup>, Vega E<sup>8</sup>, Grande C<sup>9</sup>, Pardal E<sup>10</sup>, González M<sup>10</sup>, Martín A<sup>11</sup>, López-Guillermo A<sup>\*1</sup>, Caballero MD<sup>\*2</sup>

<sup>1</sup>Grupo Español de Linfoma y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO); <sup>2</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL; IBMCC (USAL-CSIC); <sup>3</sup>Grupo Español de Linfoma y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO); <sup>4</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL; IBMCC (USAL-CSIC); <sup>5</sup>Grupo Español de Linfoma y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO); <sup>6</sup>Servicio de Hematología; Hospital Clínico de Barcelona; Barcelona; <sup>7</sup>Grupo Español de Linfoma y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO); <sup>8</sup>Servicio de Hematología; Hospital Miguel Servet; Zaragoza; <sup>9</sup>Servicio de Hematología; Hospital de Lisboa; Portugal; <sup>10</sup>Grupo Español de Linfoma y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO) Servicio de Hematología; Hospital Virgen del Rocío; Sevilla; <sup>11</sup>Servicio de Hematología; Hospital del Mar; Barcelona Grupo Español de Linfoma y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO); <sup>12</sup>Servicio de Hematología; Hospital Clínico de Valencia; Valencia Grupo Español de Linfoma y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO); <sup>13</sup>Servicio de Hematología; Hospital 12 de Octubre; Madrid Grupo Español de Linfoma y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO); <sup>14</sup>Servicio de Hematología; Hospital Virgen del Puerto; Plasencia Grupo Español de Linfoma y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

**Introducción:** El linfoma folicular (LF) puede transformarse a linfoma agresivo, generalmente linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), a lo largo de su evolución. Los estudios publicados hasta la fecha son, en su mayoría, previos a la introducción del tratamiento con rituximab. Además, no todos utilizan el criterio histológico y molecular como confirmación de la transformación. El objetivo de este estudio es analizar la incidencia de aparición de linfoma folicular transformado (LFt) en nuestro centro.

**Pacientes y Metodos:** De un total de 165 pacientes diagnosticados de linfoma folicular en el H. Clínico Universitario de Salamanca (2002-2014), registramos una incidencia acumulada de transformación del 11,5% (19 pacientes). En todos ellos se confirmó histológicamente la transformación a LBDCG. El análisis estadístico se realizó utilizando la herramienta informática SPSS versión 20.0.

**Resultados:** La mediana de edad del grupo de pacientes con LF fue de 63 años (19-92). 56% (n=93) eran mujeres. La distribución del resto de variables se detalla en la tabla 1. El FLIPI  $\geq 4$  y el grado histológico IIIa vs grados I y II se asociaron en nuestra serie con un mayor riesgo de transformación histológica en el análisis univariante con una incidencia de transformación del 49% de pacientes a los 5 años para el grado IIIa vs 13% a 5 años para el grado II y 8% a los 5 años para el grado I, (p=0,023)

y con un 28% de incidencia de transformación a los 5 años para los pacientes con FLIPI  $\geq 4$  vs 10% para aquellos con FLIPI  $< 4$  (p=0,04) El análisis multivariante demostró además la asociación del FLIPI  $\geq 4$  con Hazard Ratio de 3,8 (IC 95%: 1,2-11,9) p=0,018, el grado histológico IIIa con HR de 4,1 (IC 95%: 1,3-13,4) p= 0,02 con el riesgo de transformación. Además, el haber recibido tratamiento para LF, resultó ser factor protector con HR de 0.23 (IC 95% 0,065-0,829) p= 0,025 .Con una mediana de seguimiento de 6 años (3 meses a 13 años) la SG a los 10 años es del 64%. La edad ( $>60$ ) (p<0,001), FLIPI  $\geq 2$  (p<0,001), la B2-microglobulina elevada (p<0,001) y el grado histológico IIIa (p<0,009) se asociaron con menor SG. En el análisis multivariante, solo la edad $>60$  con un HR de 16 (IC 95% 3,8-69,9) p <0,001 y la elevación de la B2-microglobulina HR de 5 (IC 95% 2-12) p <0,001 mantuvieron su significación estadística.

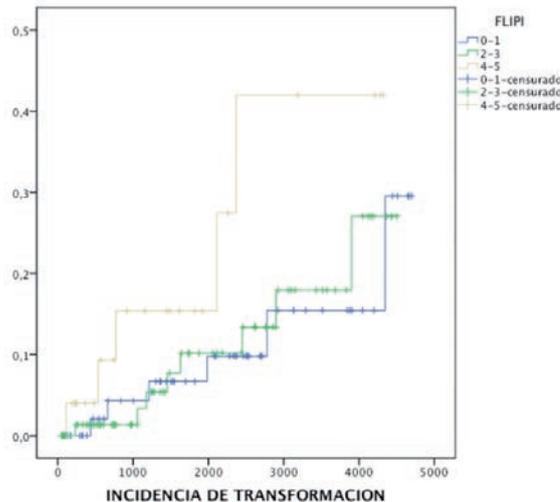


Figura 1.

Tabla 1. Variables del grupo de pacientes con linfoma folicular.

		N	%
FLIPI	0	23	13,9
	1	34	20,6
	2	49	29,7
	3	31	18,8
	4	16	9,7
GRADO HISTOLOGICO	I	85	51,5
	II	40	24,2
	IIIa	17	10,3
ANN ARBOR	precoz	48	29,1
	avanzado	110	66,7
B2 MICROGLOBULINA	Normal	90	54,5
	Elevada	49	29,7
RITUXIMAB	No tto	39	23,6
	No	31	18,8
	Sí	95	57,6

**Conclusiones:** La incidencia acumulada de transformación del LF en nuestro centro desde 2002 al 2014 fue del 11,5%. El índice pronóstico y el recibir múltiples tratamientos parecen asociarse con mayor riesgo de transformación.

**CO-006**

**IMPACTO DE LAS ALTERACIONES EN BCL2, BCL6 Y MYC EN LOS PACIENTES CON LINFOMAS B DE ALTO GRADO**

Navarro-Bailon A, Bastos-Oreiro M, Pradillo V, Solán L, Penalva-Moreno MJ, Martínez-Laperche C, Bento L, Chicano M,

Buño I, Menárguez J, Gayoso J, Díez-Martín JL  
 Hospital General Universitario Gregorio Marañón; Madrid

Existe un interés creciente en el estudio de reordenamientos y expresión proteica de BCL2, BCL6 y MYC en los linfomas de alto grado con intención de identificar a pacientes de mayor riesgo que se beneficien de esquemas de tratamiento más agresivos. Objetivo: analizar la frecuencia e impacto pronóstico de dichas alteraciones al diagnóstico mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) e inmunohistoquímica (IHQ) y evaluar la concordancia entre ambas técnicas.

**Pacientes y métodos:** Se recogieron retrospectivamente los datos de linfomas B de alto grado (LNHBDCG) de nuevo diagnóstico entre 2004-2015, empleando el registro de biopsias. Se definieron como linfomas doble hit (DH) aquellos que presentaron reordenamiento por FISH en MYC y BCL2 ó en MYC y BCL6, y linfomas triple hit (TH) los que presentaron las tres alteraciones. Los 121 casos de LNHBDCG recogidos fueron: 81 NOS, 7 primario mediastínico, 2 rico en células T, 1 intravascular, 14 Burkitt (LB), y 16 de Linfoma de características intermedias entre LBDCG y LB. Se realizó tinción IHQ mediante anticuerpos monoclonales antiBCL2, antiBCL6 y antiMYC (Ventana Medical Systems, Inc.) sobre cortes de tejido en parafina, considerando positivos aquellos casos con >40% de células tumorales positivas. Se realizó FISH sobre improntas de tejido fresco, cortes de tejido en parafina o extensiones de médula ósea mediante sondas break-apart para los genes BCL2 (18q21), BCL6(3q27) y MYC (8q24) (Vysis, Inc.), analizando 200 núcleos por muestra (sensibilidad 7%).

FISH no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los aquellos con determinaciones positivas o negativas. Los pacientes con diagnóstico de LBDCG NOS presentaron: IHQ positiva para BCL2 62/77, BCL6 64/80, MYC 17/31 y FISH positivo para BCL2 19/77, BCL6 20/76, MYC 15/75, DH 7/73, TH 3/73, BCL2+BCL6 3/78. En este subgrupo encontramos peor SLP en aquellos con IHQ positiva para BCL2+BCL6+MYC (p=0.03, n=21, positivos=6) y una tendencia a peor SLP con significación estadística en el límite (p=0.08) en los pacientes con IHQ positiva para MYC, MYC+BCL2 y BCL2+BCL6. Mostraron peor SLP los pacientes con FISH positivo para BCL2 (p=0.01, n=56, positivos=10), una peor SLP los pacientes con BCL6, DH, TH y BCL+BCL6, aunque el número de bajo de eventos no permite realizar comparaciones estadísticas. Los pacientes con IHQ positiva para BCL6 presentaron mejor SG (p=0.009, n=112, positivos=92). La SG para el resto de alteraciones no mostró diferencias estadísticamente significativas. El valor del índice kappa entre las dos técnicas reveló una baja concordancia.

**Conclusión:** En nuestra serie encontramos una mala correlación entre expresión de BCL2, BCL6 y MYC y el estudio genético. Parece intuirse que la IHQ y la citogenética aportan información diferenciada para la supervivencia, lo que apoya la necesidad de su realización al diagnóstico para optimizar el pronóstico y probablemente el tratamiento.

**CO-007**  
**LINFOMA FOLICULAR REFRACTARIO A PRIMERA LINEA CON INMUNOQUIMIOTERAPIA: PREVALENCIA, FACTORES PREDICTIVOS Y PRONÓSTICO**

Sorigue M<sup>1</sup>, Sancho Cia J-M<sup>1</sup>, Fernández-Álvarez R<sup>2</sup>, García O<sup>1</sup>, Moreno Velázquez M<sup>1</sup>, González-García E<sup>2</sup>, Pineda Moron A<sup>1</sup>, Gassiot Riu S<sup>1</sup>, Abril Sabater L<sup>1</sup>, Linares Alberich M<sup>1</sup>, Maluquer Artigal C<sup>1</sup>, Tapia Melendo G<sup>3</sup>, Lopez Viaplana L<sup>4</sup>, Torrent Catarineu A<sup>5</sup>, Motlló Borrella C<sup>1</sup>, Navarro Ferrando J-T<sup>1</sup>, Vives Polo S<sup>1</sup>, Batlle Massana M<sup>1</sup>, Ferrà Coll C<sup>1</sup>, Xicoy Cirici B<sup>1</sup>, Orna Montero E<sup>1</sup>, Grau Cat J<sup>1</sup>, Rodríguez Hernandez I<sup>1</sup>, Juncá Piera J<sup>1</sup>, Feliu Frasnado E<sup>1</sup>, Millá Santos F<sup>1</sup>, Ribera Santasusana J-M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Clínica; Institut Català d'Oncologia; Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras; Hospital Germans Trias i Pujol; Badalona; <sup>2</sup>Servicio de Hematología; Hospital de Cabueñes; Gijón; <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica; Hospital Germans Trias i Pujol; Universitat Autònoma de Barcelona; <sup>4</sup>Servicio de Hematología; Institut Català d'Oncologia; Hospital de Mataró; Badalona; <sup>5</sup>Servicio de Hematología; Institut Català d'Oncologia; Hospital de l'Esperit Sant; Santa Coloma de Gramenet;

**Fundamento y Objetivo:** El tratamiento estándar del linfoma folicular (LF) es la combinación de rituximab con quimioterapia y mantenimiento con rituximab, con el que se consiguen respuestas del 85% y supervivencia libre de progresión a 3 años del 75%. Algún estudio ha descrito un peor pronóstico en pacientes refractarios a la primera línea de tratamiento. El objetivo del presente estudio fue describir la prevalencia de refractariedad a la primera línea con inmunoterapia, identificar los factores predictivos de ésta y evaluar su pronóstico.

**Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con LF tratados con inmuno- o inmunoterapia en primera línea en 2 centros españoles. Se consideraron pacientes sensibles y refractarios a inmunoterapia de primera línea. Se definió la refractariedad como la falta de respuesta al tratamiento de inducción o recaída/progresión durante el tratamiento en menos de 6 meses de la última dosis de tratamiento de inducción o mantenimiento/consolidación. Se excluyeron los casos que no habían completado el tratamiento de primera línea o lo habían hecho menos de seis meses antes del presente estudio. Se compararon los dos grupos en cuanto a demografía, factores clínicos y biológicos de la enfermedad, tratamiento y pronóstico.

**Resultados:** Se incluyeron 160 pacientes, 51% mujeres, con una edad media de 55 años (extremos 28 - 85). Destacaba estadio avanzado en 81% de los pacientes (infiltración medular en 52%), ECOG <2 en 86%, alta carga tumoral (GELF) en 62% y elevación de LDH en 24%. Un total de 108 pacientes (67.5%) recibieron RCHOP, 35 (21%) RCVP, 14 (9%) rituximab con análogos de las purinas y 4 (2.5%) rituximab monoterapia; 18 pacientes (11%) recibieron, además, tratamiento con radioterapia, 78 (49%) mantenimiento con rituximab, 3 (2%) con interferón y 6 (4%) consolidación con radioinmunoterapia. Veintiocho pacientes (17.5%) fueron refractarios (23 durante o hasta 6 meses de la inducción y 5 durante o hasta 6 meses del mantenimiento). En el análisis univariante se correlacionaron con la refractariedad un FLIPI >2 (OR 8.5, [IC 95% 2.6-

**Tabla 1. Características del los pacientes con diagnóstico de LBDCG.**

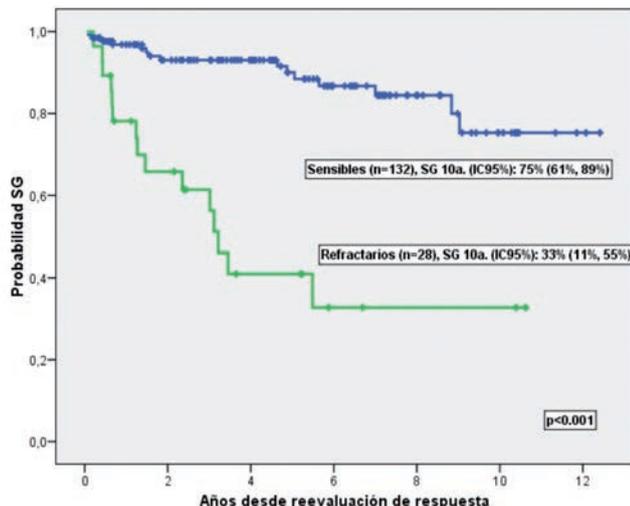
Variable	Resultado	
Mediana seguimiento	17.13 meses (3 días - 80 meses)	
N=62		
Edad	68 años (19-85)	
LDH al diagnóstico	Normal	37.8% (31)
	2.3 veces LAN	43.9% (36)
	>3 veces LAN	18.3% (15)
Beta 2 microglobulina	Normal	64.4% (38)
	Aumentada	35.6% (21)
Estadio	I-II	29.2% (24)
	III-IV	70.7% (58)
NCCN-IPI	0-1	6.1% (5)
	2-3	33% (27)
	4-5	34.2% (32)
	>6	27.4% (22)
Supervivencia global 2 años	67.9% (n=29)	
RC tras primera línea	61.4% (43)	
Supervivencia libre de progresión 2 años tras 1ª línea	79.6% (19)	
Inmunohistoquímica	BCL2+	77.9% (60)
	BCL6+	80% (64)
	MYC	54.8% (17)
FISH	BCL2+	24.7% (19)
	BCL6+	28.9% (22)
	MYC	20% (15)

**Tabla 2. Distribución de la expresión proteica y de los reordenamientos genéticos de bcl2, bcl6 y myc, agrupados por diagnóstico.**

Alteración (n)	INMUNOHISTOQUÍMICA			REORDENAMIENTO X FISH				
	bcl2	bcl6	myc	bcl2	bcl6	myc	DH	TH
LNHBDCG NOS n (total: 81)	60	64	17	18	48	15	07	02
LNHBDCG MEDIAS-TÍNICO n: (total: 7)	06	06	nd	05	05	0	0	0
LNHBDCG RICO EN CEL T n (total: 2)	02	01	01	0	0	0	0	0
LNHBDCG INTRA-VASCULAR n (total: 1)	0	nd	nd	0	1	nd	nd	nd
BURKITT n (total: 14)	0	14	2 (9 nd)	0 (6 nd)	0 (6 nd)	12	1 (6 nd)	0 (6 nd)
INTERMEDIOS n (total: 16)	09	13	4 (12 nd)	05	04	08	02	01

**Resultados:** Las características de los pacientes con diagnóstico de LBDCG NOS se encuentran recogidas en la tabla 1. En la tabla 2 se observa la distribución de la expresión proteica y de los reordenamientos genéticos estudiados, agrupados por diagnóstico. El análisis en todos los pacientes de las alteraciones de BCL2, BCL6 y MYC mediante IHQ y

27.8]), presencia de signos B (3.1, [1.3-7.4]), ECOG >2 (4.9, [1.6-14.9]), afectación de más de 4 regiones adenopáticas (3.6, [1.2-10.4]), hepatomegalia (6.6, [1.7-25.5]), elevación de B2-microglobulina (4.6, [1.4-14.7]) y de LDH (5.1, [1.9-13.7]). En el análisis multivariante, únicamente el FLIPI >2 mantuvo la significación estadística (8.1, [2.5-26.8]) aunque al excluir el FLIPI, la LDH elevada (6.6, [2.1-21.1]) y el ECOG >2 (4.4, [1.2-16.5]) se correlacionaron con la refractariedad. El tipo tratamiento de inducción no fue una variable con influencia en la refractariedad. La SG a 10 años fue del 33% en pacientes refractarios frente al 75% en los pacientes no refractarios ( $p<0.001$ ) (Figura 1).



**Figura 1. Supervivencia global en pacientes con LF refractario y LF sensible a la primera línea con inmunoterapia.**

**Conclusión:** En esta serie de pacientes con LF la prevalencia de refractariedad a inmuno- o inmunoterapia en primera línea fue moderada. El FLIPI fue la única variable predictiva de refractariedad y, tras su exclusión, la LDH elevada y el ECOG desfavorable. La refractariedad a la primera línea con inmunoterapia tiene un impacto muy negativo en la supervivencia.

Financiado en parte por RD12/0036/0029 del RTICC, Instituto Carlos III.

## CO-008

### FACTORES PRONÓSTICOS Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES MUY ANCIANOS CON LINFOMA B AGRESIVO: ESTUDIO OBSERVACIONAL DEL GRUPO GELTAMO

Díez Baeza E<sup>1</sup>, Pardal E<sup>2</sup>, González E<sup>3</sup>, García T<sup>4</sup>, Sancho JM<sup>5</sup>, Monzón E<sup>6</sup>, Moraleda JM<sup>7</sup>, Córdoba R<sup>8</sup>, De la Cruz F<sup>9</sup>, Queizán JA<sup>10</sup>, Rodríguez M<sup>11</sup>, Navarro MB<sup>12</sup>, Hernández JA<sup>13</sup>, Díez R<sup>14</sup>, Vahi M<sup>15</sup>, Viguria MC<sup>16</sup>, Canales M<sup>17</sup>, Peñarrubia MJ<sup>18</sup>, González T<sup>19</sup>, Alonso S<sup>1</sup>, Caballero D<sup>1</sup>, Martín A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL; Salamanca; <sup>2</sup>Hospital Virgen del Puerto; Plasencia, Cáceres; <sup>3</sup>Hospital Duran i Reynals; L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona; <sup>4</sup>Hospital Arnau de Vilanova; Lleida; <sup>5</sup>Hospital Germans Trias i Pujol; Badalona, Barcelona; <sup>6</sup>Hospital Arnau de Vilanova; Valencia; <sup>7</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; El Palmar, Murcia; <sup>8</sup>Fundación Jiménez Díaz; Madrid; <sup>9</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío; Sevilla; <sup>10</sup>Hospital General de Segovia; Segovia; <sup>11</sup>Hospital Universitario de Canarias; Santa Cruz de Tenerife; <sup>12</sup>Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda; Madrid; <sup>13</sup>Hospital Infanta Leonor; Madrid; <sup>14</sup>Hospital de Txagorritxu; Vitoria, Álava; <sup>15</sup>Hospital Nuestra Señora de Valme; Sevilla; <sup>16</sup>Hospital de Navarra; Pamplona, Navarra; <sup>17</sup>Hospital Universitario La Paz; Madrid; <sup>18</sup>Hospital Clínico Universitario; Valladolid; <sup>19</sup>Hospital Universitario de Burgos; Burgos

**Introducción:** El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es una de las neoplasias más frecuentes en pacientes ancianos, potencialmente curable cuando es posible administrar un tratamiento óptimo. La combinación de rituximab con quimioterapia tipo CHOP se considera estándar para estos pacientes, pero los estudios randomizados publicados hasta la fecha se limitan a la franja de edad entre 60-80 años, por lo que en pacientes por encima de esta edad no existe un tratamiento estándar aceptado, optándose generalmente por un tratamiento paliativo o un

tratamiento "completo" a dosis reducidas. El presente estudio retrospectivo tiene como principales objetivos analizar la influencia del tipo de tratamiento administrado y de las escalas de comorbilidad en la supervivencia global (SG) de una serie amplia de pacientes >80 años con linfoma B agresivo.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con edad igual o superior a 80 años diagnosticados de LDCGB, linfoma folicular grado 3B (LF3B) o transformado (LFT). Las principales características del paciente y de la enfermedad se obtuvieron de forma retrospectiva de la historia clínica, incluyendo una valoración geriátrica completa (CGA, "comprehensive geriatric assessment") y el índice de comorbilidades de Charlson. El estudio fue aprobado por el CEIC del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

**Resultados:** Se han registrado en el estudio un total de 288 pacientes de 19 hospitales, de los cuales 234 (60% mujeres) son evaluables en el momento actual y se han incluido en el presente análisis preliminar. La mediana de edad fue de 84 años (80-94) y la gran mayoría (94%) fueron LDCGB. Según el índice de Charlson, el 65% de los pacientes eran de riesgo bajo-intermedio y según la CGA los pacientes "fit" representaban el 63%. Una mayor proporción (60% v 44%,  $p=0,03$ ) de pacientes con índice bajo o intermedio de comorbilidad recibieron tratamiento considerado curativo (tipo CHOP +/- rituximab), en comparación con los pacientes con índice alto o muy alto. Con una mediana de seguimiento de 41 (rango 9-142) meses, la mediana de SG fue de 11.5 meses (SG estimada a los 3 años del 33%). La mediana de SG en los pacientes tratados con R-CHOP o similar (N=96) fue de 35.3 meses, significativamente mejor ( $p<0.001$ ) a la de los pacientes tratados con CHOP (N=23, 7.9 meses), R-CVP (N=20, 6.9 meses) o ciclofosfamida-prednisona +/- vincristina (N=69, 6.2 meses). El índice de comorbilidad y la escala CGA también tuvieron una influencia significativa en la SG (mediana de 14.6 vs 6.1 meses para los pacientes con riesgo bajo-intermedio vs alto-muy alto,  $p=0.006$ ; y 18 vs 6.6 meses para los pacientes "fit" vs "no fit",  $p=0.006$ ). En el análisis multivariante, recibir tratamiento con R-CHOP (RR=0.4; IC 95%: 0.3-0.6) e IPI <3 (RR=0.4; IC 95%: 0.3-0.6) tuvieron influencia positiva independiente sobre la SG.

**Conclusiones:** En pacientes mayores de 80 años con LDCGB, el tratamiento con R-CHOP o similar se asocia con los mejores resultados de supervivencia global y debe considerarse su administración siempre que sea posible.

## CO-009

### EL FRACASO TERAPÉUTICO EN LINFOMA DE HODGKIN SE ASOCIA A UN MENOR NÚMERO DE LINFOCITOS T CITOTÓXICOS EN EL MICROAMBIENTE TUMORAL: ANÁLISIS MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO DE ADENOPATÍAS TUMORALES AL DIAGNÓSTICO EN 104 PACIENTES

Alonso Alvarez S<sup>1</sup>, Vidriales MB<sup>1</sup>, Caballero JC<sup>1</sup>, Dávila J<sup>1</sup>, López-Godino O<sup>1</sup>, Pérez E<sup>1</sup>, López-Cadenas F<sup>1</sup>, Ferré O<sup>1</sup>, García L<sup>1</sup>, Arratibel N<sup>1</sup>, Baile M<sup>1</sup>, Veiga Á<sup>1</sup>, Zazo E<sup>2</sup>, Galende J<sup>3</sup>, Báez A<sup>4</sup>, Blanco Ó<sup>5</sup>, Feito J<sup>5</sup>, González M<sup>1</sup>, Orfao A<sup>1</sup>, Caballero MD<sup>1</sup>, Del Cañizo MC<sup>1</sup>, García-Sanz R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL; IBMCC (USAL-CSIC); <sup>2</sup>Hospital Clínico de Valladolid; <sup>3</sup>Hospital Camino de Santiago; <sup>4</sup>Hospital NS de Sonsoles de Ávila; <sup>5</sup>Servicio de Anatomía Patológica; Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL; IBMCC (USAL-CSIC)

**Antecedentes:** El linfoma de Hodgkin (LH) es la neoplasia más frecuente en adultos jóvenes y adolescentes. Aunque se considera un tumor curable, muchos pacientes no responden o recaen precozmente tras una respuesta inicial al tratamiento, sin que aún se disponga de marcadores pronósticos eficaces para su identificación. El microambiente de la célula tumoral es un foco actual de interés para definir el riesgo y predecir la evolución de esta enfermedad, en el que se ha implicado a células CD4<sup>+</sup> y macrófagos, aunque el papel de las células T citotóxicas sigue siendo controvertido.

**Objetivos:** Determinar el papel de la infiltración de células CD8<sup>+</sup>, analizadas por citometría de flujo, en la evolución de los pacientes diagnosticados de LH.

**Métodos:** Se analizaron mediante citometría de flujo suspensiones celulares obtenidas tras disgregación mecánica de biopsias ganglionares de pacientes con LH de nuevo diagnóstico. Se emplearon marcajes múltiples (3, 4 u 8 colores), incluyendo al menos los siguientes marcadores: CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, SIg-kappa, SIg-Lambda. El diagnóstico definitivo se realizó por histología convencional e inmunohistoquímica

Los datos clínicos se recogieron retrospectivamente de la historia clínica y el estudio estadístico se realizó con el programa SPSS 20.0.

**Resultados:** Se estudiaron 104 pacientes tratados forma estándar según estadio: a) precoces: ABVD (x3) y RT (20-30 Gy)[ 4 casos recibieron sólo RT], b) avanzados: ABVD (x6-x8). La mediana de seguimiento fue de 9,8 años La mayoría de las células obtenidas de las adenopatía fueron linfocitos (Mediana de 86.9%±17.1), con una distribución T/B/NK de 72%/27%/1,6% (medianas), y con predominio de CD4 (mediana CD4 51% y CD8 12%). La mediana de CD8 (12%) se empleó para dividir a los pacientes en 2 grupos (Tabla 1). No se observaron diferencias significativas respecto a las características clínico-biológicas entre ambos grupos. La supervivencia libre de fracaso terapéutico (SLFT) fue muy superior en pacientes con más de un 12% de células CD8+ infiltrantes en el ganglio tumoral (93% vs 71% a 10 años, p=0,01). Al analizar por separado pacientes con enfermedad precoz y avanzada, el beneficio clínico se mantuvo de forma significativa en el grupo de enfermedad avanzada (0,006). Por contra, en el grupo con enfermedad precoz se perdió la significación, posiblemente condicionado por el buen pronóstico en nuestra serie (SLFT a 10 años >95%, figura 1). No se observaron diferencias en supervivencia global posiblemente debido a la eficacia de la segunda línea de tratamiento. En el análisis multivariante (regresión de Cox), tanto el estadio avanzado (HR= 9,6 con IC del 95% 1,2-73,9) como una infiltración superior al 12% por CD8+ (HR= 0,26 con IC del 95% de 0,07-0,9) resultaron estadísticamente significativos.

Tabla 1.

Variables	<12% CD8+ n=51	>12% CD8+ n=53	P Valor
Edad	44,9	39,4	ns (0,1)
Sexo (M/F)	22/29	30/23	ns (0,1)
Hemoglobina g/dl	12,7	12,0	ns (0,16)
Leucocitos x 10 <sup>3</sup> /mcrl	10,2	9,07	ns (0,07)
Linfocitos x 10 <sup>3</sup> /mcrl	1,6	1,83	ns (0,14)
Plaquetas x 10 <sup>3</sup> /mcrl	336	329	ns (0,48)
Albumina g/dl	3,98	3,73	ns (0,2)
Histología			ns (0,4)
Esclerosis nodular	76%	69,5%	
Celularidad Mixta	12%	16,7%	
Depleción linfocítica	0	3,7%	
Clásico rico en linfocitos	2%	5,6%	
Predominio linfocítico nodular	10%	5,6%	
Ann-Arbor stage			ns (0,74)
I	14%	11,5%	
II	50%	48%	
III	22%	19,3%	
IV	14%	21,2%	
Advanced-stage disease	59%	64%	
B symptoms	35%	39%	ns (0,4)

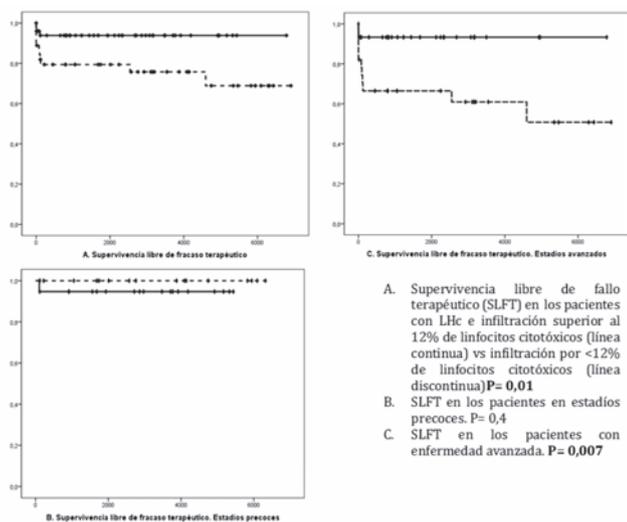


Figura 1.

**Conclusiones:** La determinación por CMF de un número elevado de células CD8+ en el microambiente de las células de Reed-Sternberg se asocia con una mayor supervivencia libre de fracaso terapéutico, particularmente en el grupo de pacientes con enfermedad avanzada. Este

parámetro podría ser considerado como un nuevo biomarcador para identificar pacientes con elevado riesgo en el grupo avanzado y plantear un tratamiento alternativo al esquema ABVD.

CO-010

LOS INHIBIDORES DE IRAK1/4 Y DEL BROMODOMINIO BET CONVERGEN EN EL BLOQUEO DE NF-κB Y PRESENTAN UNA ACTIVIDAD ANTITUMORAL SINÉRGICA EN LÍNEAS DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B CON MUTACIÓN DE MYD88

Dlouhy I<sup>1</sup>, Magnano L<sup>1</sup>, Recasens C<sup>2</sup>, Gine E<sup>1</sup>, Rivas A<sup>1</sup>, Colomer D<sup>2</sup>, Campo E<sup>2</sup>, Pérez-Galán P<sup>2</sup>, López-Guillermo A<sup>1</sup>, Roué G<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Hematología; Hospital Clínic; Barcelona; <sup>2</sup>Departamento de Hemato-Oncología; Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Barcelona

**Introducción:** una gran parte de los pacientes con linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) se pueden curar con la inmunoterapia. Sin embargo, casi un tercio de los pacientes, sobre todo los de subtipo activado (ABC), no logran alcanzar una respuesta completa (RC), o recaen poco después de alcanzarla. Se ha hipotetizado que estos tumores dependen casi exclusivamente de la activación constitutiva de la vía de NF-κB para su supervivencia, hecho que se ha relacionado recientemente con mutaciones en MYD88 y el consecuente aumento en la actividad de la quinasa interleukin-1 receptor-associated kinase 1 (IRAK1). En este contexto, nuestro objetivo fue evaluar estrategias terapéuticas para contrarrestar la actividad de la vía dependiente de IRAK y NF-κB en líneas de LDCGB-ABC.

**Métodos:** 3 líneas celulares de LDCGB-ABC con la mutación L265P de MYD88 (OCILY3, OCILY10 y HBL1) y 3 líneas de LDCGB control de origen centrogerminal (CGB) (SUDHL4, SUDHL8 y OCILY8) se trataron con un inhibidor selectivo de IRAK1/4 (IRAKi) y/o con un inhibidor de la familia BET (CPI203, Constellation Pharmaceuticals). La actividad del IRAKi como agente único se evaluó también en un modelo murino de xenotransplante utilizando la línea OCI-LY3. La respuesta a las drogas solas o en combinación se evaluó mediante ensayo de MTT, citometría de flujo, western blot, perfil de expresión génica (PEG) y real-time PCR.

**Resultados:** IRAKi bloqueó correctamente la fosforilación de IRAK1 en el residuo Thr209. Sin embargo, la respuesta al fármaco fue parcial en las líneas celulares de LDCGB-ABC y en el modelo murino xenotrasplantado, utilizando dosis fisiológicas (50 μM y 5 mg/kg/BID, respectivamente). Utilizado a la dosis estándar de 50 μM, el fármaco inhibió la proliferación celular en un 33% a 24 horas. El análisis del PEG mostró que el tratamiento con IRAKi afectó solo parcialmente la expresión de genes relacionados con NF-κB (score de enriquecimiento normalizado medio (NES) ≤1), mientras que la expresión de algunos de estos genes, como IL6 e IRF4, no se modificaron. En contraste, al combinarlo con el CPI203, IRAKi indujo una disminución significativa de la expresión génica de esta vía (NES medio >1.8), incluyendo una disminución significativa de IL6. Asimismo, la combinación de estos fármacos condujo a la acumulación intracelular de IκB (inhibidor de NF-κB) y a un efecto antitumoral sinérgico *in vitro* (índice de combinación medio: 0.52). La actividad proapoptótica de los fármacos IRAKi y CPI203 por separado fue limitada, mientras que la combinación farmacológica indujo un aumento del 36% en la tasa de apoptosis (p<0.04), en relación con la downregulación del gen anti-apoptótico *MCL-1*, diana de NF-κB.

**Conclusiones:** estos resultados sugieren que el IRAKi como agente único presenta una actividad modesta en los modelos *in vivo* e *in vitro* de LDCGB-ABC, debido a la inhibición parcial de la vía de NF-κB. La inhibición de BET en estos modelos es una estrategia eficiente para contrarrestar la actividad de NF-κB, ya que *in vitro* ofrece actividad antitumoral y proapoptótica sinérgica con el IRAKi. Se presentarán resultados de la combinación IRAKi-CPI203 en un modelo *in vivo*.

CO-011

CARACTERÍSTICAS DE LA RECAÍDA TRAS EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH) EN EL LINFOMA FOLICULAR (LF): UN ANÁLISIS CON LARGO SEGUIMIENTO DEL REGISTRO GELTAMO

Jimenez-Ubieto A<sup>1</sup>, Grande GC<sup>2</sup>, López GA<sup>3</sup>, Salar A<sup>4</sup>, Caballero D<sup>5</sup>, Yañez L<sup>6</sup>, Novelli S<sup>7</sup>, Rodríguez MJ<sup>8</sup>, Manzanares M<sup>9</sup>, Arranz R<sup>10</sup>, Ferreiro JJ<sup>11</sup>, Bobillo S<sup>12</sup>, Mercadel S<sup>13</sup>, Galeo A<sup>14</sup>, López Jiménez J<sup>15</sup>, Vallejo C<sup>16</sup>, Albo C<sup>17</sup>, Moraleta JM<sup>18</sup>, Marrero C<sup>19</sup>, Magnano L<sup>20</sup>, Palomera L<sup>21</sup>, Jarque I<sup>22</sup>, Coria E<sup>23</sup>, Palomo T<sup>24</sup>, Martínez-Sánchez P<sup>2</sup>, Lahuerta Palacios JJ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre; <sup>2</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre; <sup>3</sup>Hospital Clinic Barcelona; <sup>4</sup>Hospital del Mar; <sup>5</sup>Hospital Universitario de Salamanca; <sup>6</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; <sup>7</sup>Hospital San Pau; <sup>8</sup>Hospital Universitario de Canarias; <sup>9</sup>Hospital Universitario de Jerez; <sup>10</sup>Hospital Universitario la Princesa; <sup>11</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Aranzazú; <sup>12</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron; <sup>13</sup>Instituto Catalán de Oncología; <sup>14</sup>Hospital Universitario Juan Canalejo; <sup>15</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal; <sup>16</sup>Hospital Universitario de Donostia; <sup>17</sup>Hospital Universitario de Vigo; <sup>18</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; <sup>19</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria; <sup>20</sup>Hospital Universitario Clinic de Barcelona; <sup>21</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; <sup>22</sup>Hospital Universitario la Fé; <sup>23</sup>Hospital Clínico San Carlos; <sup>24</sup>Hospital Universitario de Getafe

**Fundamento:** Los pacientes con LF intensificados con TAPH pueden alcanzar remisiones muy prolongadas. Lamentablemente, existen casos que recaen tras el TAPH y no existen apenas estudios que analicen las características de estos enfermos, su pronóstico tras la recaída y el impacto del tratamiento previo con rituximab.

**Objetivos:** Analizar el riesgo de recaída y el pronóstico de los enfermos con LF registrados en la base de GELTAMO y sometidos a TAPH, entre 1989 y 2007.

**Material y Métodos:** Se incluyeron 626 casos (mediana de edad 47 años, 49% varones), tras haber excluido los enfermos con transformación histológica y aquellos con enfermedad abierta en el momento del TAPH. La mediana de seguimiento fue 12,2 años desde el TAPH y 14,2 años desde el diagnóstico. La mediana de tiempo desde el diagnóstico al TAPH fue de 21 meses. El 60% (n=405) se trasplantaron en Respuesta Completa (RC) (203 1ª RC, 174 2ª RC, 28 3ª RC), 22% (n=140) en 1ª Respuesta Parcial (1ª RP) y 13% (n=81) en recaída sensible (RS). El 31% y el 40% pertenecían al grupo de alto riesgo para FLIPI y FLIPI II al diagnóstico. El 30% recibió rituximab previo al TAPH. La SG y SLP a los 10 años fue del 66% y 51% (figura 1).

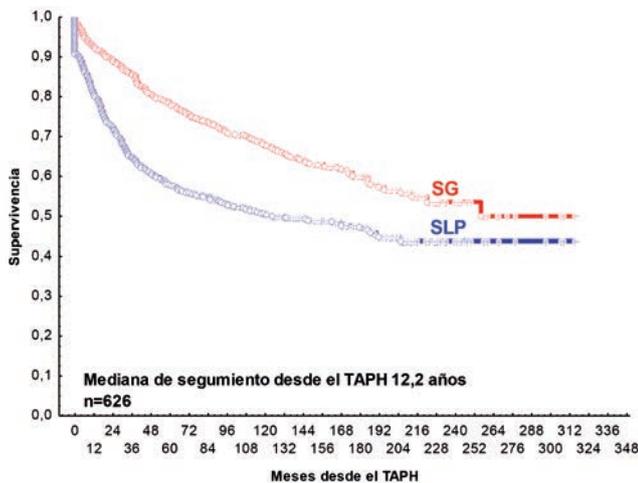


Figura 1. SG y SLP de la serie global.

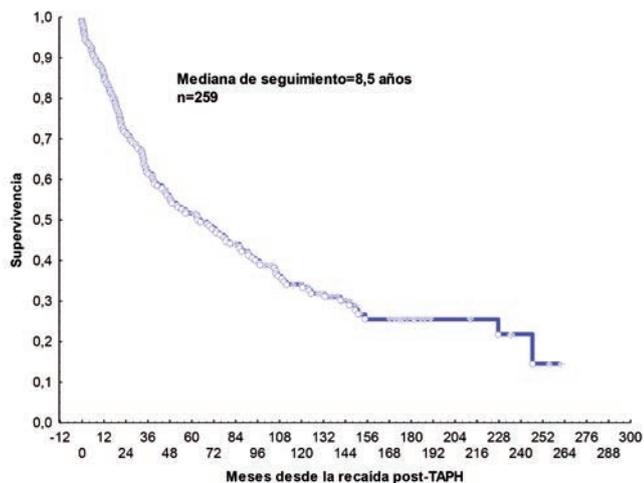


Figura 2. SG tras la recaída post trasplante.

**Resultados:** De los 626 enfermos, 259 (41%) han recaído (19% de los trasplantados en 1ªRC, 41% de los trasplantados en 2ª/3ª RC, 69% de los trasplantados en 1ªRP y 80% de los trasplantados en ES; P=10<sup>-5</sup>). La mediana de tiempo desde el TAPH hasta la recaída fue de 26 (rango 1-190) meses. Con una mediana de seguimiento desde la recaída post-TAPH de 8,5 años, la mediana de SG es de 6,6 años (figura 1). Han muerto 168(65%) pacientes; y sólo 6 muertes por progresión ocurrieron más allá de los 10 años de seguimiento. Las variables asociadas a una menor SG post recaída tras TAPH fueron: recaer antes de 2 años (P=0.003) (fig. 2), edad al diagnóstico (P=0.05), sexo (P=0.04) e índices pronósticos al diagnóstico FLIPI (P=0.06) y FLIPI II (0.004). Sin embargo, ni el estatus de la enfermedad al TAPH (fig. 3) ni el uso de rituximab previo al TAPH impactaron en la supervivencia.

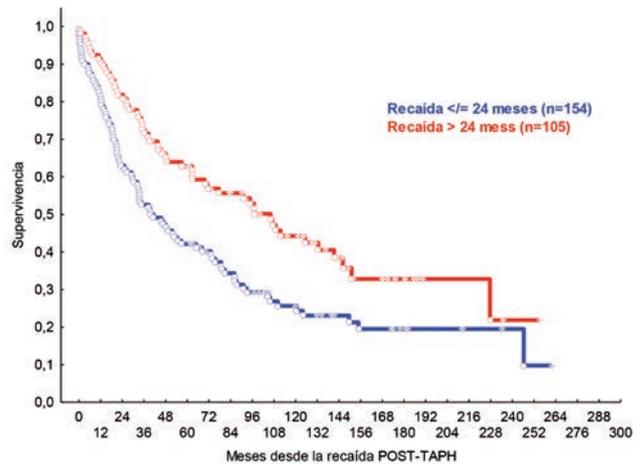


Figura 3. SG tras la recaída post TAPH en función del tiempo hasta la recaída (<=24 meses).

**Conclusion:** Se trata de uno de los estudios con más largo seguimiento que analiza el patrón de las recaídas post-TAPH en enfermos con LF. Los enfermos trasplantados en RC, y sobre todo en 1ªRC, recaen con mucha menor frecuencia que los trasplantados en otro tipo de respuesta. Independientemente del estatus de la enfermedad al TAPH o de haber sido tratados en la era rituximab, los pacientes que recaen tras un TAPH no tienen un pronóstico favorable, con un patrón de recaídas constantes, sin evidenciarse un plateau en la SG. Los varones, los de más edad, los de FLIPI alto y los que recaen en los 2 primeros años tras el TAPH tienen una menor supervivencia. Son necesarios estudios adicionales que permitan identificar enfermos que, aun siendo trasplantados en RC, van a recaer, que podrían beneficiarse de otros tipos de trasplante o nuevos abordajes terapéuticos.

**CO-012**

**IMPACTO PRONÓSTICO DE LA EXPRESIÓN DE CD30 EN EL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B (LDCGB) EN LA ERA DE LA QUIMIOMUNOTERAPIA**

García Sanchis L<sup>1</sup>, Teruel Casassus A<sup>2</sup>, Ferrandez Izquierdo A<sup>3</sup>, Piñana JL<sup>4</sup>, Solano C<sup>5</sup>, Terol MJ<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hematología; Hospital De Manises; <sup>2</sup>Hospital Hematología; Clínico De Valencia; <sup>3</sup>Anatomía Patológica; Hospital Clínico De Valencia; <sup>4</sup>Hematología; Hospital Clínico De Valencia; <sup>5</sup>Hospital Clínico Universitario De Valencia; <sup>6</sup>Hematología; Hospital Clínico Universitario De Valencia

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

**Objetivos:** 1. Analizar la incidencia y el impacto pronóstico de la expresión de CD 30 en los pacientes con LDCGB y tratados con R-CHOP inmunquimioterapia. 2. Evaluar la correlación de la expresión de CD 30 y las características clínicas y biológicas. 3. Evaluar el posible valor pronóstico en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

**Pacientes y Métodos:** Se seleccionaron 140 pacientes diagnosticados de LDCGB en nuestro centro entre Junio 1994 y Diciembre del 2011 los cuales disponían de biopsia disponible para ello. De ellos 95 pacientes recibieron tratamiento con quimio inmunoterapia estándar en primera línea y los 45 restantes fueron tratados con quimioterapia estándar. El estudio inmunohistoquímico se realizó en tejido embebido en parafina. Los distintos TMA se construyeron usando tiruarrayer. Se incluyeron 2 cores de 2 micras por cada caso estudiado en un bloque de parafina virgen. Utilizamos para la tinción antiCD30 Dako con corte de positividad del 20%. Ambas tinciones fueron valoradas al microscopio por un patólogo experto y un hematólogo entrenado, donde se cuantificó la positividad de forma manual. Simultáneamente todos los Tissue arrayer fueron fotografiados con microscopio Leica 108 para posterior procesamiento por un software de imagen Image proplus7, que permite cuantificar positividad en la tinción en una media de 1000 células por campo. Las principales variables clínico-biológicas se analizaron mediante técnicas descriptivas, y las variables se compararon mediante técnicas de Chi cuadrado o diferencias de medias. Las curvas de SG se construyeron con el método de Kaplan-Meier y fueron comparadas con el log Rank test. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 19.

**Resultados:** se incluyeron 140 pacientes, con una mediana de edad de 70 (entre 23 y 76), sexo masculino 73 (52%), estadio avanzado 73 (52%), LDH elevada 72(51%), beta2-microglobulina elevada 62 (44%), IPI bajo 53 (38%), int.bajo 26 (19%), int-alto 31 (23%), alto 28 (20%). La expresión de CD30 fue positiva en 14 de los pacientes (20%). No se apreció correlación entre la expresión de CD30 y las principales características clínico-biológicas. Los pacientes con positividad a CD30 presentaron una tasa de respuestas completas superior al resto alcanzando significación estadística (91%), p=0,8. Los pacientes con expresión CD30 presentaron una tendencia a una mejor supervivencia global (70%, p=0.1). La SLP en este grupo presenta una tendencia (SLP2 años 83%, p=0.1).

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

**CO-013**

**ANÁLISIS DEL VALOR PRONÓSTICO DEL RATIO LINFOCITOS/MONOCITOS EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B (LDCGB) TRATADOS CON R-CHOP**

Bento L, Bautista AM, Martínez-Serra J, García-Mañó L, Herráez I, García-Recio M, Ruiz-de Gracia S, Sánchez-Raga JM, Ballester C, Ginés J, López P, Daumal J, Ramos R, Sampol A, Gutiérrez A

Hospital Universitario Son Espases

**Introducción:** El LDCGB es el linfoma no Hodgkin más frecuente. Existe una evidencia creciente del papel del microambiente tumoral y la inmunidad del huésped en la progresión linfomatoso. En este contexto, un alto recuento de linfocitos absolutos al diagnóstico se ha considerado como factor pronóstico favorable e incluso se ha propuesto como parte de un score en combinación con el IPI. El alto recuento de monocitos absolutos, en cambio, tiene un efecto contrario. El ratio linfocitos/monocitos (RLM) está recientemente en investigación y podría ser un factor pronóstico de utilidad en el LDCGB. Nuestro objetivo es analizar el valor pronóstico del RLM en pacientes con LDCGB y correlacionarlo con otros factores e índices pronósticos de linfomas agresivos.

**Pacientes y métodos:** A partir de los registros de anatomía patológica y farmacia se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de LDCGB entre 1999-2013 en el Hospital Universitario Son Espases homogéneamente tratados con R-CHOP21 o R-CHOP14 con o sin radioterapia. Se determinó el RLM al diagnóstico. El corte del RLM se estableció a través de la mediana en nuestra serie. Asimismo, se determinaron otros índices pronósticos como R-IPI y NCCN-IPI.

Tabla 1.

Tabla 1	Grupo global	RLM ≤ 2.43 (n=40)	RLM > 2.43 (n=39)	P
Mediana de edad (rango)	62 (20-87)	64 (20-87)	60 (29-79)	0.19
Sexo V/M (%)	44 (56%) / 35 (44%)	20 (50%) / 20 (50%)	24 (61%) / 15 (38%)	0.37
ECOG PS > 1	20 (25%)	15 (37%)	5 (13%)	0.019
Estadio III-IV	49 (62%)	26 (65%)	23 (59%)	0.65
Síntomas B	32 (40%)	19 (47%)	13 (33%)	0.25
LDH elevada	41 (52%)	19 (53%)	15 (38%)	0.025
> 1 sitio extranodal	12 (15%)	8 (20%)	4 (10%)	0.35
Masa voluminosa	25 (32%)	16 (40%)	9 (23%)	0.15
a-IPI > 1	38 (48%)	24 (60%)	14 (36%)	0.043
R-IPI desfavorable	29 (37%)	19 (47%)	10 (26%)	0.062
NCCN-IPI:				0.007
- Bajo	9 (11%)	3 (8%)	6 (15%)	
- Bajo-intermedio	34 (44%)	11 (28%)	23 (59%)	
- Alto-intermedio	30 (38%)	22 (56%)	8 (20%)	
- Alto	5 (6%)	3 (8%)	2 (5%)	
Beta-2-microglobulina elevada	36 (49%)	19 (53%)	17 (46%)	0.64

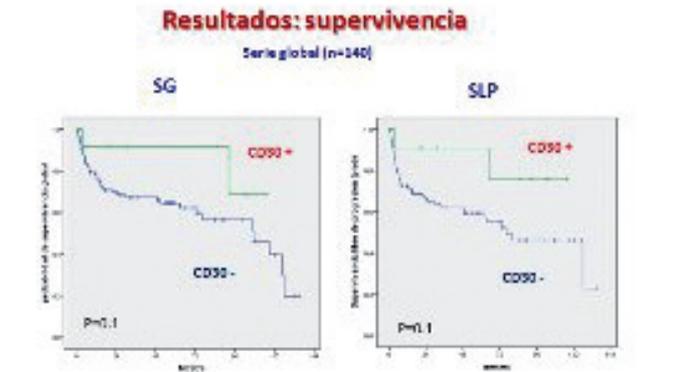


Figura 1.

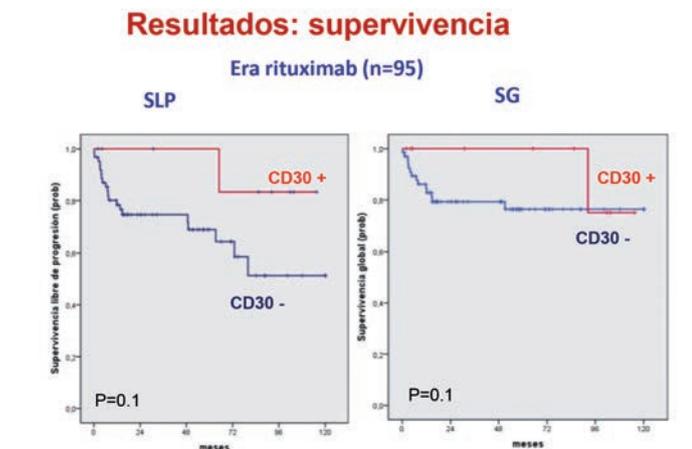


Figura 2.

Tabla 1.

**Resultados: correlación clínico-biológica**

Características clínicas	CD30 < 20% (n=126)	CD30 > 20% (n=14)	P
Síntomas B	44 (35%)	6 (43%)	NS
LDH elevada	54 (43%)	7 (50%)	NS
Estadio III-IV	54 (43%)	7 (50%)	NS
IPI ≤ 2	52 (41%)	6 (43%)	NS
Tasa de RC	85 (67%)	10 (71%)	0.00

**Resultados:** Se analizaron retrospectivamente 79 pacientes diagnosticados de LDCGB. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1. La mediana de RLM fue de 2.43 (0.5-10.5). El grupo RLM $\leq$ 2.43 se asoció a un peor (ECOG PS>1; p=0.019), una LDH elevada (p=0.025), a-IP1>1 (p=0.043) y NCCN-IP1 intermedio-alto (p=0.007). La tasa de respuestas completas fueron similares en ambos grupos: 82% para el grupo de RLM $\leq$ 2.43 y 95% para la cohorte de RLM>2.43 (p=0.15). Con una mediana de seguimiento de 73 meses (8-137) la supervivencia libre de progresión (SLP) se influyó por el RLM, R-IP1, estadio y síntomas B. Sin embargo, el análisis multivariante definió sólo el RLM como variable pronóstica con significación independiente para la SLP con HR 4,7; IC95% de 1.5 a 14.1 (p=0.006). La supervivencia global a nivel univariante sólo fue influenciada por edad, síntomas B, NCCN-IP1 y dosis intensidad relativa.

**Conclusiones:** En nuestra serie el RLM se asoció de forma independiente con la SLP pero no con la SG lo cual puede significar que los casos son posteriormente rescatados de forma eficaz. El RLM al diagnóstico podría considerarse una herramienta útil como índice pronóstico en pacientes con LDCGB de cara a tratar los casos de mal pronóstico de forma más intensiva.

#### CO-014

##### HIPOGAMMAGLOBULINEMIA Y TOXICIDAD INFECCIOSA ASOCIADA AL USO DE ESTRATEGIAS DE MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN LINFOMAS B

García L<sup>1</sup>, Martínez-Serra J<sup>1</sup>, Ruiz-De Gracia S<sup>1</sup>, Bento L<sup>1</sup>, Herraez I<sup>1</sup>, Sánchez Raga JM<sup>1</sup>, García-Recio M<sup>1</sup>, Ballester C<sup>1</sup>, Sampol A<sup>1</sup>, Salar A<sup>2</sup>, García F<sup>3</sup>, Gutiérrez A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Son Espases; <sup>2</sup>Hospital Del Mar; <sup>3</sup>Hospitaldel Mar

**Introducción:** El uso de estrategias de mantenimiento con rituximab en linfomas B ha mejorado los resultados en términos de supervivencia libre de progresión en linfoma folicular (ensayo PRIMA). Dicha mejoría también se ha objetivado en otros tipos de linfomas indolentes incluyendo la leucemia linfocítica crónica o en casos seleccionados de linfomas agresivos con o sin componente de bajo grado asociado. Sin embargo, el mantenimiento con rituximab, aunque en general es una estrategia con excelente tolerancia, no está exento de toxicidad. Nuestro objetivo es reportar la toxicidad asociada al mantenimiento con rituximab en una serie de linfomas B tratados con inmunoterapia en primera línea en el Hospital Universitario Son Espases (HUSE) y el Hospital del Mar (HM) de Barcelona.

**Material y métodos:** De forma retrospectiva a partir de los registros de farmacia se obtuvieron todos los pacientes tratados con mantenimiento con rituximab en el HUSE y el HM entre los años 2002 y 2014 tratados en primera línea tras inducción con inmuno o inmunoterapia convencional. Se excluyeron las segundas líneas o los tratamientos más intensivos. Se obtuvieron datos diagnósticos, pronósticos y evolutivos de toda la serie incluyendo niveles de gammaglobulinas así como presencia y gravedad de infecciones. Se analizaron los polimorfismos del FcγRIIIa a través de RT-PCR y secuenciación.

**Resultados:** Con los criterios anteriores se incluyeron 82 pacientes. En la Tabla 1 se muestran las características diagnósticas y de tratamiento de los pacientes. La mediana de edad fue de 65 años, la mayoría de casos linfomas foliculares tratados con R-CHOP o R-B y los mantenimientos con rituximab cada 2 meses (66%). Dentro de los efectos secundarios atribuibles al mantenimiento con rituximab (Tabla 2) tenemos hipogammaglobulinemia IgG, IgA o ambas en el 27%, 21% y 11% de los casos respectivamente. Cuando analizamos el papel de los polimorfismos del FcγRIIIa encontramos que los casos con polimorfismo homocigoto VV quedaron exentos de hipogammaglobulinemia IgG o IgA. Además el polimorfismo F se asoció de forma significativa con mayor incidencia de hipogammaglobulinemia IgA (p=0.022). Sólo el 8% de los casos de hipogammaglobulinemia precisaron tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas intravenosas y sólo el 6% tuvieron infecciones grado 3-4. Un 21% de los pacientes tratados con mantenimiento con rituximab desarrollaron neutropenia grado 3-4, generalmente reversible con administración de G-CSF y sin asociar complicaciones infecciosas graves. No se observó un aumento de la mortalidad derivado de la presencia de hipogammaglobulinemia IgG (p=0.34), IgA (p=0.59) o ambas (p=0.59) o de neutropenia grado 3-4 (p=0.38).

**Conclusiones:** Entre una cuarta y una quinta parte de los pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento con rituximab durante 2 años

asocian como toxicidad hipogammaglobulinemia IgG, IgA y neutropenia. Sin embargo dichas complicaciones suelen ser leves, no traducirse en infecciones severas ni provocar un aumento de la mortalidad.

**Tabla 1. Características clínicas de la serie.**

Mediana de edad (rango)	65 (27-85)
Sexo	41 (50%) / 41 (50%)
ECOG PS >1	7 (9%)
Tipo de linfoma:	
- Linfoma folicular	46 (56%)
- LDCGB	13 (16%)
- LLC/LCP	8 (10%)
- Linfoma marginal	6 (7%)
- Linfoma manto	5 (6%)
- Otros	4 (5%)
Estadio III-IV	71 (87%)
Síntomas B	29 (35%)
Tratamiento de inducción:	
- R-CHOP/R-CVP	50 (61%)
- R-B	13 (16%)
- Rituximab monoterapia	9 (11%)
- Esquemas fludarabina-R	4 (5%)
- Esquemas intensivos	3 (4%)
- Otros	3 (4%)
Tipo de mantenimiento (2 años):	
- Cada 2 meses	54 (66%)
- Cada 3 meses	15 (18%)
- Cada 6 meses (4 semanas)	13 (16%)

**Tabla 2. Toxicidad atribuible al mantenimiento con rituximab.**

Tipo toxicidad	Total	Polimorfismo FcγRIIIA			p
		FF	VF	VV	
Hipogammaglobulinemia:					
- IgG	22 (27%)	7 (23%)	15 (31%)	0 (0%)	0.34
- IgA	17 (21%)	11 (37%)	6 (12%)	0 (0%)	0.022
- Doble IgG + IgA	9 (11%)	3 (10%)	6 (12%)	0 (0%)	0.74
Tratamiento inmunoglobulinas iv	7 (8%)	3 (10%)	4 (8%)	0 (0%)	0.79
Infecciones grado 3-4:	5 (6%)	2 (7%)	3 (6%)	0 (0%)	0.87
Neutropenia grado 3-4:	17 (21%)	8 (27%)	8 (17%)	1 (25%)	0.59

#### CO-015

##### DA-EPOCH-R COMO TRATAMIENTO DE LINFOMAS B DIFUSOS DE CÉLULAS GRANDES (LBDCC) CON IPI ALTO E INTERMEDIO ALTO

Ibañez Espacio F<sup>1</sup>, López Gomez L<sup>2</sup>, Carnicero Gonzalez F<sup>3</sup>, Prieto Fernandez J<sup>3</sup>, Martín Mateos ML<sup>3</sup>, Arcos Carmona MJ<sup>4</sup>, Cabrera SC<sup>3</sup>, Bermejo Vega N<sup>3</sup>, Bañas Llanos MH<sup>3</sup>, López A<sup>5</sup>, Purroy N<sup>6</sup>, Sigüenza Salgado R<sup>4</sup>, Casas Avilés I<sup>4</sup>, Perez Leal De Asis F<sup>4</sup>, Martín Aguilera C<sup>4</sup>, Fernandez Leyva H<sup>7</sup>, Bergua Burgués J<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Hospital San Pedro De Alcántara; Cáceres; <sup>2</sup>Hospital Royo Villanova; Zaragoza; <sup>3</sup>Hospital San Pedro De Alcántara; Cáceres; <sup>4</sup>Hospital San Pedro De Alcántara; Cáceres; <sup>5</sup>Hospital Vall D'hebron; Barcelona; <sup>6</sup>Hospital Val D'hebron; Barcelona; <sup>7</sup>Hospital San Pedro De Alcántara; Cáceres; <sup>8</sup>Hospital San Pedro De Alcántara; Cáceres;

**Introducción:** Análisis retrospectivo de pacientes tratados con DA-EPOCH-R (dosis-ajustadas etoposido, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, prednisona) y rituximab en pacientes con IPI  $\geq$ 2.

**Método:** Se presentan 67 pacientes tratados desde Junio de 2005 con IPI  $\geq$ 3 e IPI ajustado por edad >2. No se excluyen de la serie pacientes aquellos con coexistencia de infección por VHB, VHC ó VIH. La relación hombre mujer fue de 32/35. ECOG >2 estaba presente en un 13% de los pacientes. La mediana de edad era de 62 años (27-82). Síntomas B estaban presentes en un 62% de los pacientes. Afectación extraganglionar en un 69% de los pacientes, de los cuales un 40% de los pacientes tenían más de dos sitios afectados, un 36% de pacientes con estadio IV. IPI igual o mayor de 2 estaba en el 100% de los pacientes.

**Resultados:** El número de respuestas completas (RC) tras el tratamiento fue del 46 (68.7%), refractarios en 7(10.4%), muertes durante el tratamiento en 7 (10.4%) y remisión parcial 6 (9%), 1 (1.5%) persona no ha finalizado el tratamiento. Tras una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 67 meses (2-119), no se ha alcanzado la mediana de supervivencia global 64 meses y el porcentaje de pacientes vivos a los 5 años es del 64%(55-75). La supervivencia libre de eventos a los 5 años es del 53%(IC: 49-51). Después de conseguir la respuesta completa 10 (6,8%) pacientes recayeron, de estos 4 en sistema central en forma de masas. Diez pacientes se trasplantaron en RC tras recaída. Ningún paciente refractario pudo rescatarse con trasplante autólogo de médula ósea. Se realizó un análisis de supervivencia de aquellos pacientes cuyo seguimiento se realizó por PET-TAC y se constató mayor supervivencia global en aquellos pacientes con PET positivo al final del tratamiento con respecto a los que presentaban TAC positivo.

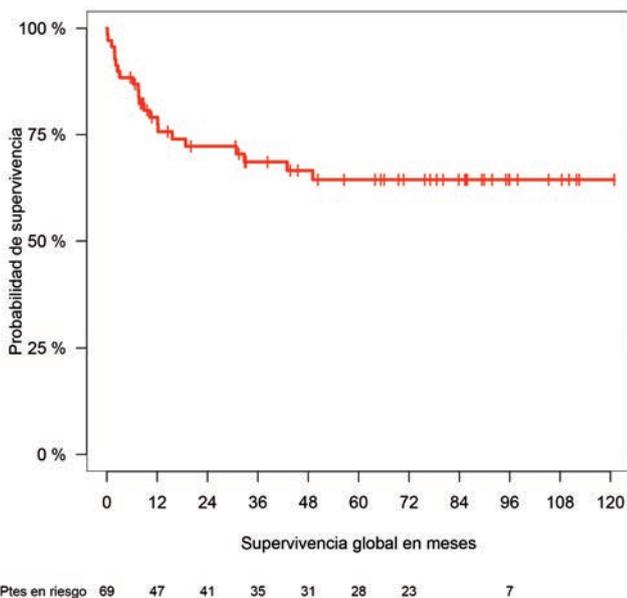


Figura 1.

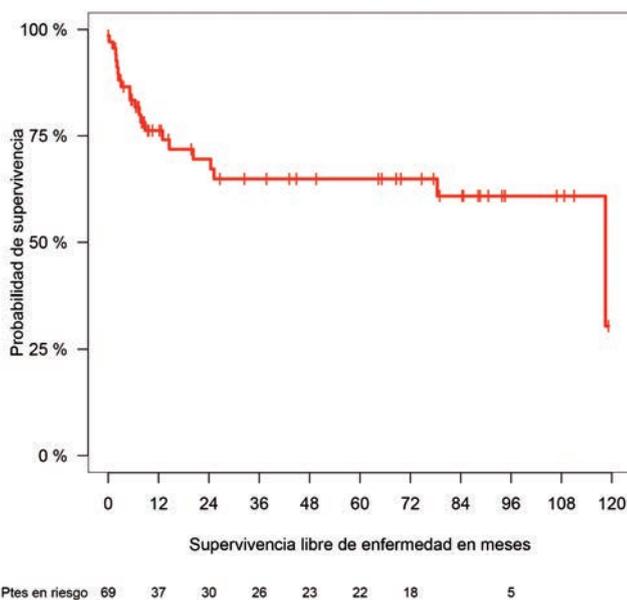


Figura 2.

**Conclusiones:** DA-EPOCH-R es una excelente elección como tratamiento en pacientes con IPI alto consiguiendo una excelente tasa de respuestas completas y de supervivencia a los 5 años. El seguimiento por PET-TAC permite una detección más precoz de la enfermedad.

**CO-016**

**IMPACTO CLÍNICO DE LA PRESENCIA DE UN COMPONENTE DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE EN LA BIOPSIA DIAGNÓSTICA DE PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR**

Magnano Mayer L<sup>1</sup>, Balagué O<sup>2</sup>, Dlouhy I<sup>1</sup>, Rovira J<sup>1</sup>, Martínez-Trillos A<sup>1</sup>, Martínez A<sup>2</sup>, Giné E<sup>1</sup>, Delgado J<sup>1</sup>, Baumann T<sup>1</sup>, Villamor N<sup>3</sup>, Campo E<sup>2</sup>, Lopez-Guillermo A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; Hospital Clínic; Barcelona; <sup>2</sup>Servicio de Anatomía patológica; Hospital Clínic; Barcelona; <sup>3</sup>Unidad de Hematopatología; Hospital Clínic; Barcelona

**Introducción:** El linfoma folicular (LF) es un linfoma indolente caracterizado por una larga supervivencia pero con frecuentes recaídas. El riesgo de transformación histológica a un linfoma agresivo, habitualmente un linfoma difuso de célula grande (LDCG), es un hecho conocido que determina un pronóstico desfavorable. En ocasiones se observa la presencia de un componente de LDCG en la biopsia diagnóstica del LF (LF/LDCG). Aunque estos pacientes se tratan habitualmente como linfomas agresivos, no se conoce cuál es el impacto clínico de esta situación. El objetivo del presente estudio fue analizar las características clínicas, tratamiento, respuesta y la supervivencia de pacientes diagnosticados de LF/LDCG y compararlos con aquellos diagnosticados de LF o LDCG.

**Pacientes y Métodos:** Entre enero de 2002 y enero 2014 se diagnosticaron en una sola institución 45 pacientes con LF/LDCG, 306 con LF y 506 con LDCG. Se revisaron las biopsias de los pacientes con LF/LDCG para confirmar los hallazgos histológicos. Se analizaron las principales características clínicas, biológicas y evolutivas.

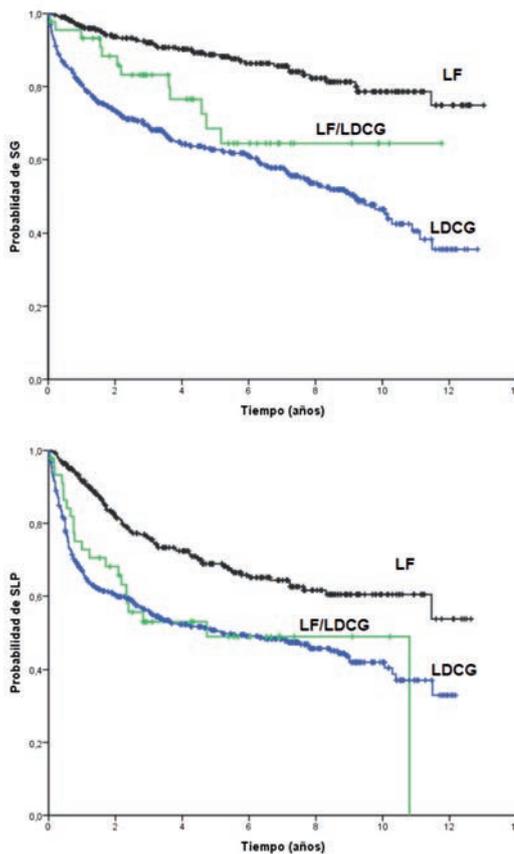


Figura. Supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) de 857 pacientes incluidos en el estudio.

**Resultados:** Las principales características clínicas de los pacientes se detallan en la tabla 1. Los pacientes con LF/LDCG se asemejan más a aquellos con LF en cuanto a estado general, síntomas B, compromiso extraganglionar y estadio, mientras que tienen características intermedias entre LF y LDCG en cuanto a infiltración de médula ósea y cifras séricas de LDH y  $\beta 2$  microglobulina. La mayoría de los pacientes con LF/LDCG realizaron tratamiento de linfoma agresivo (R-CHOP en 39/45; 87%). Las tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) de los tres grupos se detallan en la tabla 2. La

tasa de respuesta completa fue similar en los tres grupos pero los pacientes con LDCG presentaron con más frecuencia refractariedad primaria en comparación con los otros grupos. Tras una mediana de seguimiento para pacientes vivos de 5,6 años (0,2-13), 72 (15%) pacientes con LDCG, 12 (27%) con LF/LDCG, 60 (20%) con LF habían recaído. La mediana de supervivencia libre de progresión no se alcanzó para pacientes con LF y fue de 4,7 años (2,3-7,1) y 5,2 años (2,7-7,6) para LF/LDCG y LDCG, respectivamente ( $p < 0,01$ ) (figura). La SG a los 5 años fue de 69% (95% IC: 53-85) para pacientes con LF/LDCG en comparación con 89% (95% IC: 85-93) y 63% (95% IC: 59-67) para pacientes con LF y LDCG, respectivamente ( $p < 0,01$ ) (figura).

**Tabla 1. Principales características clínicas de pacientes diagnosticados de linfoma folicular (LF), LF con componente de LDCG (FL/LDCG) y linfoma difuso de célula grande (LDCG).**

Características	LF (n=306)	LF+LDCG (n=45)	LDCG (n=506)	P
Edad, mediana (Extremos)	57 (23-86)	64 (27-89)	65 (17-92)	0,0001
M/F, n	137/169	20/25	274/232	0,04
Síntomas B (%)	11	17	40	0,0001
ECOG $\geq 2$ (%)	5	2	35	0,0001
Enfermedad voluminosa (>7 cm) (%)	20	29	23	NS
Estadio III-IV (%)	75	77	58	0,0001
Extraganglionar primario (%)	6	8	32	0,0001
Médula ósea + (%)	54	33	16	0,0001
LDH elevada (%)	20	31	52	0,0001
B2-microglobulina elevada (%)	43	48	58	0,0001
IPI (%) Riesgo intermedio-alto o alto	21	24	46	0,0001

**Tabla 2. Principales características evolutivas de pacientes diagnosticados de linfoma folicular (LF), LF con componente de LDCG (FL/LDCG) y linfoma difuso de célula grande (LDCG).**

Características	LF (n=306)	LF+LDCG (n=45)	LDCG (n=506)	p
Tatamiento con antraciclinas (%)	70	87	81	0,0001
Respuesta al tratamiento (%)				
RC	65	64	69	0,001
RP	19	24	8	
Fracaso de tratamiento	4	6	23	
SLP a los 5 años (%)	69	49	50	0,0001
SG a los 5 años (%)	89	69	63	0,0001

**Conclusiones:** Los pacientes con un componente de LDCG en la biopsia diagnóstica de LF no tienen peor pronóstico que aquellos diagnosticados de LDCG. Se necesitan estudios biológicos para caracterizar mejor a este grupo de pacientes.

## Leucemias Agudas - Síndromes Mielodisplásicos

### CO-017

#### ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) DE EDAD AVANZADA SIN RESPUESTA COMPLETA AL TRATAMIENTO: AZACITIDINA (AZA) VS TRATAMIENTO CONVENCIONAL (TC). SUB-ANÁLISIS DEL ESTUDIO AZA-AML-001

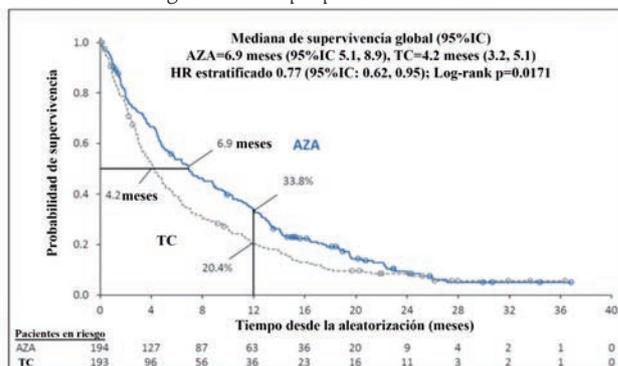
Falantes J<sup>1</sup>, Döhner H<sup>2</sup>, Dombret H<sup>3</sup>, Songer S<sup>4</sup>, Lucy Lela M<sup>4</sup>, Beach CL<sup>4</sup>, Schuh A<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío/Instituto de BioMedicina de Sevilla; Sevilla; España; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Ulm; Ulm; Germany; <sup>3</sup>Hôpital Saint Louis; Institut Universitaire d'Hématologie; University Paris Diderot; Paris; France; <sup>4</sup>Celgene Corporation; Summit; United States; <sup>5</sup>Princess Margaret Cancer Centre; Toronto; Canada

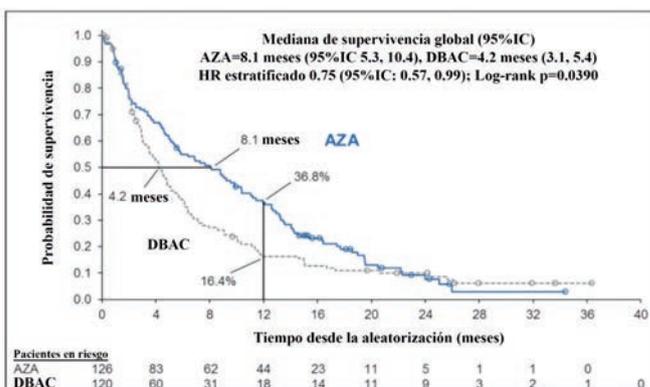
**Introducción:** El ensayo clínico fase 3 AZA-AML-001 de AZA vs TC en pacientes (pts) con LMA ha demostrado mejoría en mediana de supervivencia global (SG) ~ 4 meses (m) (10.4 vs 6.5 m,  $p=0.10$ ) a favor de AZA (Dombret, *Blood* 2015). En SMD de alto riesgo, la ventaja en SG fue evidente incluso en ausencia de respuesta completa (RC) (Gore, *Haematologica*, 2013). Sin embargo, el impacto en SG en ausencia de RC no está establecido en pts con LMA tratados con AZA.

**Objetivos:** Evaluar el impacto del tratamiento (Tx) en la SG en los subgrupos de pts del AZA-AML-001 que no alcanzaron RC.

**Métodos:** Subanálisis exploratorio post hoc en pts  $\geq 65$ a, LMA *de novo*, >30% blastos en médula ósea, ECOG 0-2, leucocitos  $\leq 15 \times 10^9/L$  y citogenética de riesgo intermedio/alto. Antes de la aleatorización, los pts eran preseleccionados al Tx más apropiado a elección del investigador (TC): Quimioterapia intensiva (QI; citarabina IV, 7 días(d)+antraciclina IV, 3d), dosis bajas de citarabina (DBAC; 20 mg SC cada 12h,  $\times 10d/28d$ ), o mejor Tx de soporte. Los pts fueron aleatorizados a AZA (75 mg/m<sup>2</sup>/d SC, 7d/28d) o TC, recibiendo su Tx preseleccionado. La RC (IWG 2003) fue evaluada de forma centralizada por un Comité de Revisión Independiente. La mediana de SG y la SG a 1 año se estimaron mediante Kaplan-Meier. Se comparó SG entre AZA y TC mediante log-rank estratificando según ECOG y riesgo citogenético y entre AZA vs DBAC ó QI por long-rank no estratificado. Los hazard ratio (HR) y el 95%IC se estratificaron según modelo proporcional de Cox.



**Figura 1. Supervivencia global en pacientes sin RC: AZA vs. TC.**



**Figura 2. Supervivencia global en pacientes sin RC: AZA vs. DBAC.**

**Resultados:** Del ensayo AZA-AML-001, (AZA n=241, CCR n=247), se excluyeron 47 pts (19.5%) randomizados a AZA y 54 (21.9%) a TC y que alcanzaron RC. La mediana de SG en los pts restantes tratados con AZA vs TC fue 6.9 (95%IC 5.1, 8.9) vs 4.2m (95%IC 3.2, 5.1), con reducción del 23% del riesgo de muerte a favor de AZA [HR=0.77 (95%IC 0.62, 0.95), p=0.0171 (Fig. 1)]. La SG-1a fue del 33.8% con AZA vs 20.4% con TC ( $\Delta$ 13.4% [95%IC 4.5%, 22.4%]). En pts sin RC preseleccionados a DBAC, la mediana de SG con AZA (n=126) vs DBAC (n=120) fue 8.1 vs 4.2 m, respectivamente (HR=0.75 [95%IC 0.57, 0.99]; p=0.039], y la SG-1a: 36.8% vs 16.4% ( $\Delta$ 20.4% [95%IC 9.4%, 31.3%]) (Fig. 2). En pts sin RC preseleccionados a QI, la mediana de SG con AZA (n=30) vs QI (n=28) fue 8.0 vs 7.5 m, respectivamente (HR 0.81 [95%IC 0.46, 1.44]; p=0.477)], y la SG a 1 año: 40.0% vs 40.2%.

**Conclusiones:** El beneficio clínico en SG de AZA vs TC en este subanálisis del ensayo AZA-AML-001 se mantuvo en pts que no alcanzaron RC. En pts preseleccionados a DBAC, la mediana de SG resultó el doble en los pts randomizados a AZA. Este análisis muestra mejoras clínicamente significativas en SG a 1 año con AZA vs TC (13.4%) y con AZA vs DBAC (20.4%). Estos datos parecen sugerir que alcanzar RC puede no ser requisito necesario para obtener un beneficio en SG con AZA vs otros Tx en pts con LMA>65<sup>a</sup>.

#### CO-018

##### SEGURIDAD Y ACTIVIDAD DE BLINATUMOMAB EN DOS ENSAYOS DE FASE 2 EN PACIENTES ANCIANOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE PRECURSORES B REFRACTARIA O EN RECAÍDA

Grande Garcia C<sup>1</sup>, Kantarjian Hagop M<sup>2</sup>, Stein AS<sup>3</sup>, Bargou Ralf C<sup>4</sup>, Larson RA<sup>5</sup>, Stelljes M<sup>6</sup>, Benjamin J<sup>7</sup>, Jia C<sup>8</sup>, Topp Max S<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; <sup>2</sup>The University of Texas MD Anderson Cancer Center; Houston; TX; <sup>3</sup>City of Hope; Duarte; CA; <sup>4</sup>Comprehensive Cancer Center Mainfranken; Universitätsklinikum Würzburg; Würzburg; Germany; <sup>5</sup>University of Chicago; Chicago; Illinois; <sup>6</sup>University Hospital of Münster; Münster; Germany; <sup>7</sup>Amgen Inc; Thousand Oaks; CA; <sup>8</sup>Amgen Inc; South San Francisco; CA; <sup>9</sup>Medizinische Klinik und Poliklinik II; Universitätsklinikum Würzburg; Würzburg; Germany

**Fundamento y objetivos:** Las opciones de tratamiento en pacientes (pts) ancianos con leucemia linfoblástica aguda refractaria o en recaída (LLAr/r) son limitadas. Blinatumomab es un anticuerpo biespecífico de células T (BiTE<sup>®</sup>) que dirige a las células T citotóxicas contra células B que expresan CD19, y que está aprobado en los EEUU para el tratamiento de la LLAr/r Ph-. En 2 estudios de fase 2 de blinatumomab en adultos (Topp MS et al J Clin Oncol 2014;32:4134-40; Topp MS et al Lancet Oncol 2015;16:57-66), el 69% y 43%, respectivamente, de pts alcanzaron remisión completa (RC) o recuperación hematológica parcial (RCh\*). Presentamos los datos agrupados para el subgrupo de pts ancianos ( $\geq$ 65 años) de ambos estudios.

**Métodos:** En cada estudio de fase 2 (NCT01209286 y NCT01466179), los pts con LLAr/r de precursores B recibieron blinatumomab de forma abierta mediante infusión IV continua (infusión en 4 semanas/2 semanas de reposo). Los pts con RC o RCh\* tras 2 ciclos podían recibir 3 ciclos de consolidación. La respuesta se evaluó mediante aspiración de médula ósea. La RC requirió <5% de blastos, RAN>1000/ $\mu$ l y plaquetas>100.000/ $\mu$ L. La RCh\* requirió blastos <5%, RAN>500/ $\mu$ l y plaquetas>50.000/ $\mu$ l. Se detectó la enfermedad residual mínima (ERM) mediante ASO-PCR de los loci de las Ig de cadena pesada.

**Resultados:** Recibieron blinatumomab 36 pts ancianos (edad mediana 70 años, rango 65-79) durante una mediana (rango) de 2 (1-6) ciclos. 20 (56%) pts alcanzaron RC/RCh\* como mejor respuesta en los dos primeros ciclos, incluyendo 14 (39%) RC y 6 (17%) RCh\*. Entre los respondedores, 12 (60%) tuvieron respuesta completa de ERM y otros 4 tuvieron ERM detectable pero <10<sup>-4</sup>. Con una mediana de seguimiento de 18,2 meses, la mediana (rango) de supervivencia libre de recaída para los respondedores fue 7,4 (1,0-34,0) meses. Con una mediana de seguimiento de 29,4 meses, la supervivencia global fue 5,5 (0,3-41,9) meses. 10 (28%) pts permanecían vivos en el último seguimiento; 6 en remisión. 3 (8%) pts recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas después de blinatumomab. 31 (86%) pts padecieron acontecimientos adversos (AA) de grado CTCAE  $\geq$ 3 surgidos durante el tratamiento, mayoritariamente neutropenia febril (22%) y neutropenia (19%). Se notificaron AAs neurológicos en 26 (72%) pts, incluyendo AAs grado  $\geq$ 3 en el 28% de pts. 1 (3%) pt tuvo síndrome de liberación de citoquinas de

grado  $\geq$ 3. De 7 AAs fatales, ninguno fue considerado relacionado con el tratamiento.

**Conclusiones:** En dos ensayos de fase 2 de blinatumomab en monoterapia, los pts ancianos ( $\geq$ 65 años) con LLA r/r tuvieron similar respuesta al tratamiento y tolerabilidad que las poblaciones generales del estudio.

#### CO-019

##### CARACTERIZACIÓN DE LOS GENES RECURRENTEMENTE MUTADOS EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE NOVO CON CARIOTIPO NORMAL POR SECUENCIACIÓN MASIVA DIRIGIDA

Ibañez M<sup>1</sup>, Alonso C<sup>2</sup>, Llop M<sup>3</sup>, Such E<sup>1</sup>, Barragán E<sup>3</sup>, Villamón E<sup>1</sup>, De Matteo B<sup>1</sup>, Baldominos P<sup>1</sup>, Doria S<sup>1</sup>, Andreu R<sup>1</sup>, Montesinos P<sup>1</sup>, Sanz Miguel A<sup>1</sup>, Cervera J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Valencia; <sup>2</sup>Servicio de Hematología; Hospital Arnau de Vilanova; Valencia; <sup>3</sup>Laboratorio de Biología Molecular; Departamento de Análisis Clínicos; Hospital Universitario La Fe; Valencia

**Introducción:** En los últimos años se ha producido un notable progreso en la elucidación de la patogénesis molecular de la leucemia mieloide aguda (LMA). El estudio del TCGA recogió los resultados de secuenciación masiva de pacientes con LMA, identificando 23 genes mutados de forma significativa, con al menos una mutación en el 99% de los pacientes analizados. Sin embargo, no quedó establecido el valor pronóstico de estas alteraciones en el subgrupo de pacientes con cariotipo normal (CN).

**Objetivos:** Caracterización exhaustiva de los 23 genes descritos por el TCGA en una serie de pacientes con LMA *de novo* y cariotipo normal. Relacionar los resultados con las características clínico-biológicas y pronóstico de los pacientes.

**Métodos:** Se estudiaron 75 pacientes con LMA-CN *de novo* al diagnóstico [45H/30M; mediana de edad: 62 años (rango: 17-88); leucocitos: 21,4x10<sup>9</sup>/L (1-237); plaquetas: 63x10<sup>9</sup>/L (9-361)] tratados siguiendo los protocolos vigentes del grupo PETHEMA. Se diseñó al efecto un panel de secuenciación masiva para amplificar la región codificante completa de 23 genes (NPM1, FLT3, ASXL1, BCOR, CEBPA, DNMT3A, EZH2, IDH1, IDH2, KDM6A, KIT, KRAS, NRAS, PTPN11, RAD21, RUNX1, STAG2, SMC1A, SMC3, TET2, TP53, U2AF1 y WT1) mediante SureDesign Tool (Agilent). El análisis de las variantes se hizo mediante el empleo del programa IonReporter<sup>®</sup> (Life Technologies). El análisis estadístico se hizo mediante el programa SPSS. Las muestras las proporcionó el Biobanco La Fe.

**Resultados:** Se halló una media de 3 mutaciones (rango: 0-8) en 71 pacientes. La frecuencia de mutaciones en nuestra serie fue: 37% NPM1, 34% DNMT3A, 32% FLT3, 31% TP53, 21% IDH2, 20% TET2, 19% RUNX1, 15% ASXL1, 11% PTPN11, 9% KDM6A, 8% CEBPA, 8% STAG2, 7% IDH1, 7% SMC3, 5% EZH2, 5% NRAS, 4% BCOR, 4% KIT, 4% SMC1A, 4% WT1, 3% RAD21, 3% U3AF1 y 1% KRAS. Cuando analizamos la co-ocurrencia de las mutaciones, observamos un patrón de exclusión entre las mutaciones en ASXL1 y U2AF1 (P=0,028) y las de ASXL1 y DNMT3A (P=0,021). En el análisis univariante encontramos que los pacientes con mutaciones en EZH2 presentaban una peor supervivencia global (SG) (37% vs 0% a los 5 años; P=0,047). Sin embargo, fue mayor la SG de los pacientes con mutaciones en el gen PTPN11 (30% vs 75% a los 5 años; P=0,045). No se encontró un impacto significativo en la SG en el resto de genes, incluso cuando los pacientes fueron estratificados en función de la presencia de la mutación R-882 en DMT3A o del estado mutacional de NPM1/IDH.

**Conclusiones:** Las mutaciones en los genes descritos por el TCGA son frecuentes en los pacientes con LMA-CN *de novo*. Las mutaciones en EZH2 tienen un impacto desfavorable en la SG, mientras que las del gen PTPN11 presentan un impacto favorable.

*Estudio financiado por Fundación Española de Hematología (FEHH); Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RD12/0036/0014); Instituto de Salud Carlos III PI12/01047, PI12/01087, PI13/01640, PT13/0010/0026 y PIE13/00046.*

#### CO-020

##### ESTUDIO DEL PERFIL MUTACIONAL EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) AL DIAGNOSTICO MEDIANTE SECUENCIACION MASIVA (NGS)

Onecha De La Fuente ME<sup>1</sup>, Rapado I<sup>2</sup>, Barrio S<sup>1</sup>, Castro N<sup>3</sup>, Alonso R<sup>3</sup>, Sanchez JM<sup>3</sup>, Martinez-Sanchez P<sup>3</sup>, Barragan E<sup>4</sup>, Martinez Lopez J<sup>5</sup>, Ayala R<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Instituto De Investigacion Hospital 12 De Octubre; <sup>2</sup>Servicio De Hematología; Hospital 12 De Octubre; <sup>3</sup>Servicio Hematología; Hospital 12 De Octubre; <sup>4</sup>Análisis Clínicos; Hospital La Fe; <sup>5</sup>Servicio Hematología; Hospital 12 De Octubre; Universidad Complutense De Madrid

**Introducción:** La LMA es una patología altamente heterogénea con una variedad de subtipos estratificados en función a estudios citogenéticos y biomarcadores moleculares. Sin embargo, el 40-50% de los pacientes presentan un cariotipo normal.

**Objetivo:** Establecer nuevos biomarcadores moleculares, correlacionando el perfil mutacional con los datos de supervivencia.

**Métodos:** Se seleccionó una cohorte de 65 pacientes de LMA tratados según protocolo PETHEMA. La mediana de edad al diagnóstico fue 52 (rango: 18-79), el ratio hombre:mujer fue 30:35, 53 casos eran LMA de nuevo diagnóstico, 10 LMA secundaria a Síndrome Mielodisplásico o Neoplasias Mieloproliferativas, y 2 LMA derivadas del tratamiento; la media de leucocitos fue  $36,8 \times 10^9/L$ . Los resultados de citogenética fueron validados en 64 casos y categorizados acorde a MRC: favorable en 6 casos (9,4%), intermedio en 44 (68,8%), y adverso en 14 (21,9%). El estudio se realizó mediante secuenciación por NGS (*Ion Torrent Proton System-Life Technologies*) usando un panel de 33 genes implicados en el pronóstico de LMA, además, la mutación FLT3-ITD fue detectada por GENSCAN y la mutación de NPM1 mediante qPCR. Se analizó, mediante test  $\chi^2$ , asociaciones entre variables discretas. La estimación de supervivencia se calculó por curvas Kaplan-Meier y test Long-rank.

**Resultados:** Con una profundidad de cobertura media de 1300, se hallaron 140 variantes no sinónimas en regiones codificantes, 118 SNVs y 22 Indels. 5 casos no presentaban variantes, 14 presentaban una única variante, y los otros 46 presentan 2 o más variantes. TET2 fue el gen que presentaba mayor frecuencia de variantes (33,8%), seguido por DNMT3A (26,2%), NPM1 (26,2%), FLT3 (21,5%), NRAS (20%), FLT3-ITD (18,5%), KMT2A (16,9%), IDH2 (13,8%), RUNX1 (13,8%), EPOR (12,8%), KRAS (12,8%), ASXL1 (9,2%), IDH1 (9,2%) y el resto de genes presentaban una frecuencia por debajo del 8%. Además no se detectaron hot-spots de los genes a estudio. Además, no se detectaron hot-spots en los genes a estudio. Variantes en ASXL1 ( $p=0,005$ ), KRAS ( $P=0,033$ ), JAK2 ( $p=0,061$ ) y ZRSF2 ( $p=0,019$ ) se asocian con LMA secundaria, variantes en DNMT3A ( $p=0,041$ ) y ETV6 ( $p=0,029$ ) con mutaciones en FLT3-ITD. Variantes en RUNX1 ( $P=0,023$ ) se asocian al género femenino y estas junto con variantes en TP53 con refractariedad al tratamiento ( $p=0,009$  y  $p=0,001$ , respectivamente). Variantes en EZH2 ( $p=0,011$ ) y TET2 ( $p=0,025$ ) se concentran en pacientes mayores de 55 años, y variantes en KRAS ( $p=0,09$ ) en menores de 55 años. La mediana de supervivencia libre de recaída fue superior en mujeres (28,5 vs 10,8 meses,  $p=0,017$ ) y en pacientes menores de 55 años (18,9 vs 10,8 meses,  $p=0,026$ ). La mediana de supervivencia global fue mayor en pacientes menores de 55 años (18,9 vs 11,8,  $p=0,038$ ). La mediana de supervivencia global fue significativamente acortada en pacientes que presentaban variantes en TET2 (8,4 vs 18,8 meses,  $p=0,049$ ).

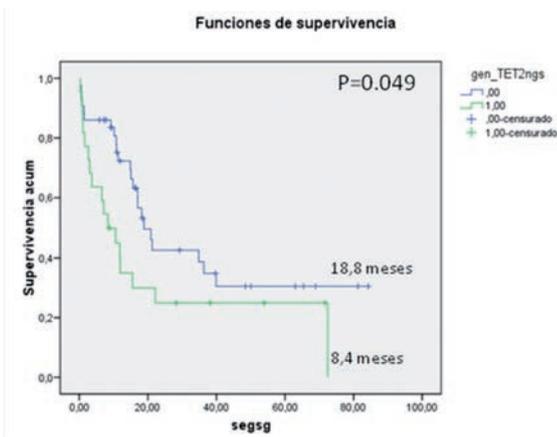


Figura 1.

**Conclusión:** NGS es una técnica útil, pronóstica y biológicamente, para estratificar pacientes de LMA. Se debe incluir el análisis completo del gen, ya que no se identificaron hot-spots. En la cohorte estudiada, se confirma el pronóstico adverso de pacientes con variantes en TET2.

Este estudio ha sido financiado por el Instituto Carlos III (PI13/02387).

CO-021

ANÁLISIS MEDIANTE ARRAYS DE SNPS DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE NOVO CON CARIOTIPO NORMAL

Ibañez M<sup>1</sup>, Doria S<sup>2</sup>, Sanchez-Izquierdo D<sup>3</sup>, Gómez-Seguí I<sup>1</sup>, Such E<sup>1</sup>, Barragán E<sup>4</sup>, Llop M<sup>4</sup>, López-Pavia M<sup>5</sup>, Villamón E<sup>1</sup>, De Matteo B<sup>1</sup>, Baldominos P<sup>1</sup>, Andreu R<sup>1</sup>, Senent L<sup>1</sup>, Montesinos P<sup>1</sup>, Sanz Miguel Á<sup>1</sup>, Cervera J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Valencia;

<sup>2</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Valencia;

<sup>3</sup>Servicio de Arrays; Instituto de Investigación Sanitaria La Fe; <sup>4</sup>Laboratorio de Biología Molecular; Departamento de Análisis Clínicos; Hospital Universitario La Fe; Valencia;

<sup>5</sup>Servicio de Hematología; Hospital General Universitari de València

**Introducción:** Las alteraciones moleculares recurrentes constituyen uno de los marcadores diagnósticos y pronósticos más importantes en la leucemia mieloide aguda (LMA). Sin embargo, aproximadamente un 50% de los pacientes presentan un cariotipo aparentemente normal (CN) por técnicas citogenéticas convencionales. La tecnología de arrays de SNPs (SNP-A) es una potente herramienta para el estudio de variaciones en el número de copias (CNV) y pérdidas de heterocigosidad (LOH) en las neoplasias hematológicas. El estudio en paralelo de tejido sano permite detectar aquellas alteraciones adquiridas y, por tanto, implicadas en la leucemogénesis.

**Objetivos:** Identificar mediante SNP-A la frecuencia de anomalías citogenéticas crípticas no detectadas con métodos citogenéticos convencionales en pacientes con cariotipo normal.

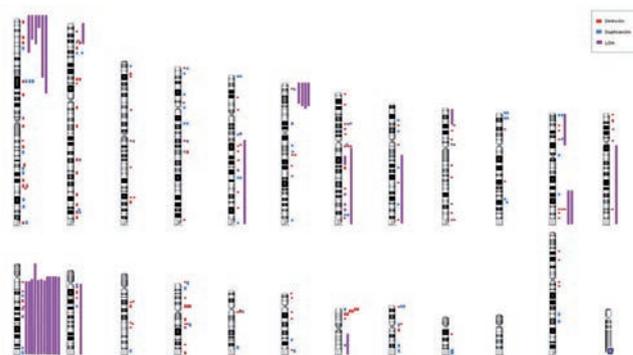


Figura 1. Anomalías citogenéticas crípticas en 131 pacientes con LMA-CN de novo

**Métodos:** Se estudiaron muestras pareadas (somática/germinal) de 191 LMA de novo con cariotipo normal (10 del Hospital Universitario La Fe y 181 procedentes de repositorios públicos: n=49 del TCGA, n=53 de Kronke J, et al., n=30 de Tadayuki A, et al. y n=49 Koren-Michowitz M, et al.). Se emplearon los arrays de alta densidad Genome-Wide Human SNP 6.0 (n=181) y Cytoscan HD (n=10) (Affymetrix, Santa Clara, CA). Para el análisis pareado de las muestras se empleó el programa Chromosome Analysis Suite® utilizando como genoma de referencia para las anotaciones el GRCh33/hg19. Los criterios de detección para CNV fueron un mínimo de 20 sondas consecutivas en 100 Kb y para LOH, 100 sondas en 5000 Kb. Las alteraciones en la línea germinal se excluyeron del análisis mediante inspección visual y por comparación con las variaciones polimórficas reportadas en la Database of Genomic Variants (<http://projects.tcag.ca/variation/>).

**Resultados:** Se observaron alteraciones en el 68% de los pacientes (n=131). Se detectaron un total de 137 anomalías crípticas en el cariotipo (Figura 1). Los cromosomas con un mayor número de alteraciones fueron los cromosomas 1, 2, 5, 6, 7, 11, 13, 16 y 19. El mayor número de LOH se observó en 13q (estando FLT3 involucrado en todas ellas), 1p y 7p. En 19p (chr19:1-16300000) se detectaron más deleciones, mientras que en los cromosomas 1, 4, 5 y 20 más inserciones. Asimismo 5 pacientes presentaron alteraciones (deleciones y LOH) en las que participaba el gen KMT2A. Igualmente, se observaron pacientes con alteraciones crípticas que implicaban genes recurrentemente mutados en LMA como son EZH2 (n=3), WT1 (n=3), PTPN11 (n=2), TET2 (n=2), U2AF1 (n=2), IDH1 (n=1), NPM1 (n=1) y RAD21 (n=1).

**Conclusiones:** El 68% de los pacientes con LMA-CN presentó anomalías citogenéticas adicionales que no fueron detectables en el cariotipo convencional. El análisis complementario de estos pacientes mediante SNP-A mejorará la estratificación de estos pacientes influyendo en las estrategias terapéuticas.

*Estudio financiado por Fundación Española de Hematología (FEHH); Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RD12/0036/0014); Instituto de Salud Carlos III PI12/01047, PI12/01087, PI13/01640, PT13/0010/0026 y PIE13/00046.*

**Bibliografía**

- a. Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult *de novo* acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368:2059–2074.
- b. Kronke J, Bullinger L, Teleanu V, Tschurtz F, Gaidzik VI, et al. Clonal evolution in relapsed NPM1-mutated acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013; 122 (1): 100-8.
- c. Tadayuki A, Seishi O, Dugas M, Kawamata N, Yamamoto G, Nannya Y, et al. Frequent genomic abnormalities in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome with normal karyotype. *Haematologica*. 2009, 94(2): 213-23.
- d. Koren-Michowitz M, Sato-Otsubo A, Nagler A, Haferlach T, Ogawa S, Koeffler HP. Older patients with normal karyotype acute myeloid leukemia have a higher rate of genomic changes compared to young patients as determined by SNP array analysis. *Leuk Res*. 2012, 36(4): 467-73.

**CO-022**

**LA ERITROLEUCEMIA Y LA ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESO DE BLASTOS TIPO 1 (AREB-1) CON HIPERPLASIA ERITROIDE COMPARTEN CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS Y PRESENTAN UN PRONÓSTICO SIMILAR**

Calvo González X<sup>1</sup>, Arenillas Rocha L<sup>1</sup>, Tormo Díaz M<sup>2</sup>, Valcárcel Ferreiras D<sup>3</sup>, Luño Fernández E<sup>4</sup>, Alonso Sanz E<sup>5</sup>, Díez Campelo M<sup>6</sup>, Ramos Ortega F<sup>7</sup>, Pedro Olivé C<sup>8</sup>, Arrizabalaga Amuchastegui B<sup>9</sup>, Bailen García A<sup>10</sup>, Raya Sánchez JM<sup>11</sup>, Ardanaz Eguilaz MT<sup>12</sup>, Sanz Santillana G<sup>13</sup>, Florensa Brichs L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Citología Hematológica; Servicio Patología; IMIM-Hospital del Mar; Barcelona; <sup>2</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario Clínico Valencia; <sup>3</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario Vall-Hebron; Barcelona; <sup>4</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario Central Asturias; Oviedo; <sup>5</sup>Servicio hematología; Hospital Duran i Reynals; Hospitalet de Llobregat; <sup>6</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario Salamanca; <sup>7</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario León; <sup>8</sup>Servicio hematología; IMIM-Hospital del Mar; Barcelona; <sup>9</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario Cruces; Baracaldo; <sup>10</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario Carlos Haya; Málaga; <sup>11</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario Canarias; <sup>12</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario Txangorritxu; <sup>13</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario La Fe; Valencia

**Introducción:** según la clasificación de la OMS 2008, la eritroleucemia se define por la presencia de  $\geq 50\%$  de precursores eritroides en médula ósea (MO) y  $\geq 20\%$  de mieloblastos en la celularidad no eritroide. La displasia en dos o más series hematopoyéticas es frecuente y habitualmente se observan alteraciones citogenéticas propias de los SMD, especialmente cariotipos complejos.

**Objetivo:** comparar las características clínicas y citogenéticas de la eritroleucemia con los SMD con  $\geq 50\%$  eritropoyesis para dilucidar si deben ser consideradas entidades clínico-biológicas distintas.

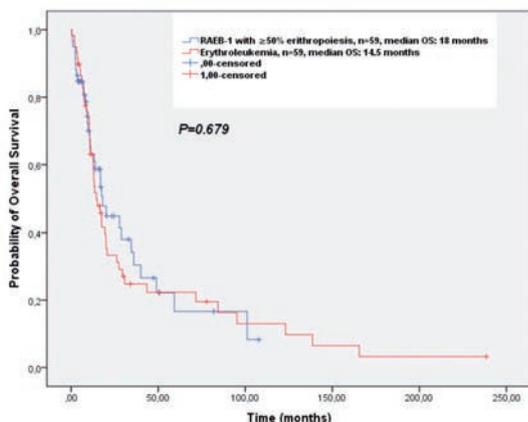


Figura 1.

**Métodos:** Se analizaron retrospectivamente 448 SMD *de novo* con  $\geq 50\%$  eritropoyesis y 59 eritroleucemias del registro español de SMD (RESMD). El diagnóstico se realizó de acuerdo a la OMS 2008 y los pacientes con  $>80\%$  eritropoyesis fueron excluidos asumiéndose un diagnóstico de leucemia eritroide pura. Se evaluó el pronóstico y las alteraciones citogenéticas de los pacientes diagnosticados de eritroleucemia y fueron comparados con los pacientes diagnosticados de SMD con  $\geq 50\%$  eritropoyesis y  $<5\%$  de blastos medulares (AR, ARSA, CRDM, MDS-U) o aquellos con  $\geq 5\%$ - $<10\%$  (AREB-1). Cabe destacar que según las recomendaciones actuales de la OMS no es posible diagnosticar una AREB-2 con hiperplasia eritroide, ya que los pacientes con  $\geq 50\%$  eritropoyesis y  $\geq 10\%$  blastos deben recibir el diagnóstico formal de eritroleucemia ( $\geq 20\%$  blastos cuando el recuento se realiza en el compartimento celular no eritroide).

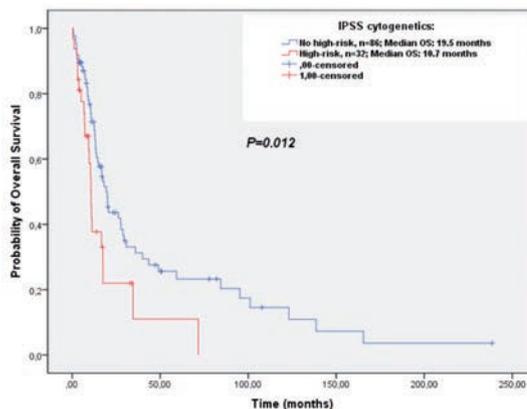


Figura 2.

**Resultados:** La edad mediana de presentación fue de 74 años (25-94 años), la mediana de seguimiento fue de 29,4 meses, el 63% eran varones. La supervivencia global (SG) de los pacientes con SMD con  $\geq 50\%$  eritropoyesis y  $<5\%$  de blastos (n=389; grupo-1) fue significativamente más larga que los SMD con  $\geq 50\%$  eritropoyesis y  $\geq 5\%$ - $<10\%$  (n= 59; grupo-2/AREB-1) (69 meses vs 18 meses,  $p<0,001$ ). Aunque los pacientes diagnosticados de eritroleucemia (n=59) presentaron una SG más corta que los del grupo-1 (69 meses vs 14,5 meses,  $p<0,001$ ), no hubo diferencias significativas con los pacientes del grupo-2 (AREB-1) (18 meses vs 14,5 meses,  $p=0,679$ ). Figura 1. El porcentaje de cariotipos alterados fue significativamente mayor en el grupo-2 y eritroleucemia vs el grupo-1, pero no hubo diferencias significativas entre el grupo-2 y la eritroleucemia (56,9% vs 44,1%,  $p=0,165$ ). Además no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de cariotipos de alto riesgo definidos por el IPSS (cariotipo complejo, anomalías del cromosoma 7) entre la AREB-1 y la eritroleucemia (30,5% vs 23,7%,  $p=0,408$ ). Por último, la presencia de un cariotipo de alto riesgo del IPSS fue capaz de discriminar dos grupos de riesgo en el subgrupo de pacientes con  $\geq 5\%$  de blastos (AREB-1 y eritroleucemia). Figura 2.

**Conclusión:** La eritroleucemia y la AREB-1 con  $\geq 50\%$  eritropoyesis comparten características clínico-biológicas y pronóstico. Nuestros hallazgos sugieren que la eritroleucemia debe ser considerada como un continuo de los SMD con hiperplasia eritroide y que el cariotipo en lugar de un corte arbitrario en el porcentaje medular de blastos es el principal marcador pronóstico en este subgrupo de pacientes.

**CO-023**

**UNA ALTA PROPORCIÓN DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE ALTO RIESGO RECIBEN UN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: ESTUDIO DE FACTIBILIDAD Y RESULTADOS EN UN ÚNICO CENTRO**

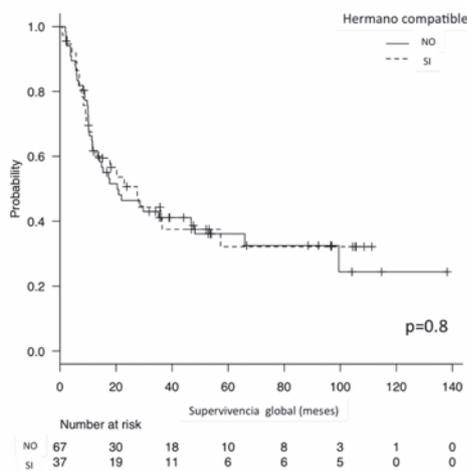
Díaz Beyá M<sup>1</sup>, Ardila A<sup>2</sup>, Torrente MA<sup>3</sup>, Martínez N<sup>4</sup>, Serra C<sup>5</sup>, Suarez-Lledó M<sup>5</sup>, Martínez C<sup>6</sup>, Fernandez-Avilés F<sup>6</sup>, Rosiñol I<sup>6</sup>, Gutierrez G<sup>6</sup>, Marín P<sup>6</sup>, Pratcorona M<sup>6</sup>, Mariagues N<sup>7</sup>, Llobet N<sup>8</sup>, Carreras E<sup>9</sup>, Urbano Á<sup>9</sup>, Rovira M<sup>10</sup>, Esteve J<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; Hospital Clínic; IDIBAPS; Barcelona; IJC; <sup>2</sup>Hospital Sant Borja; Santiago de Chile; <sup>3</sup>Servicio de Hematología; Hospital Clínic; Barcelona; <sup>4</sup>Servicio de Hematología; Hospital Clínic; I Barcelona; <sup>5</sup>Servicio de Hematología; Hospital Clínic; Barcelona; <sup>6</sup>Hospital de Sant Pau; Barcelona;

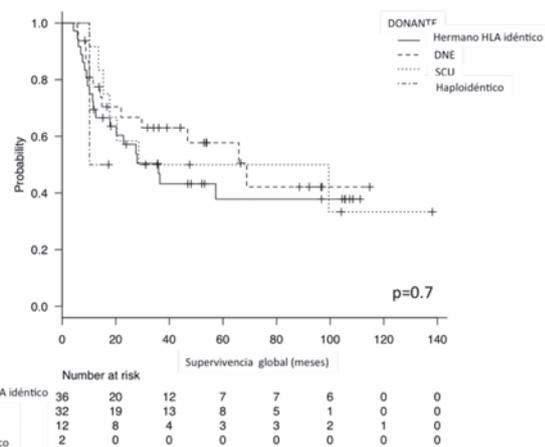
<sup>7</sup>Registro de Donantes de Médula Ósea; Fundación Josep Carreras; Barcelona;  
<sup>8</sup>Hospital Clínic Barcelona; Servicio de Hematología; Hospital Clínic; IDIBAPS; Barcelona;  
<sup>9</sup>Servicio de Hematología; Hospital Clínic; IDIBAPS; Barcelona; IJC;  
<sup>10</sup>Servicio de Hematología; Hospital Clínic; IDIBAPS; Barcelona; IJC;

**Introducción:** El trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos (aloTPH) es la opción terapéutica de elección en los pacientes con LMA de alto riesgo. No se conoce con certeza la proporción de estos pacientes que acaban realizando un aloTPH ni los resultados globales del mismo. Analizamos el resultado de la estrategia de búsqueda precoz de donante para pacientes con LMA de alto riesgo llevada a cabo en nuestro.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron 196 pacientes diagnosticados de LMA, desde 2003 hasta 2013, de hasta 70 años (51% hombres; edad mediana: 52, seguimiento mediano 48 meses), tratados con quimioterapia intensiva (CETLAM LMA-99, 2003 y 2012). La indicación del aloTPH se realizó conforme a la estratificación de riesgo propuesta en cada protocolo. Análisis estadísticos: R v3.1y SPSS v20. El efecto del trasplante se analizó considerando el aloTPH como una variable tiempo dependiente (test Mantel-Byar).



**Figura 1. Análisis de SG por intención de tratamiento entre los pacientes candidatos a aloTPH que disponían de un hermano HLA respecto a los que no disponían de hermano HLA compatible.**



**Figura 2. Análisis de SG de los pacientes sometidos a aloTPH según el tipo de donante.**

**Resultados:** Al diagnóstico, 31 pacientes se categorizaron como de bajo riesgo, 66 de riesgo intermedio y 99 de alto riesgo. La tasa de respuestas completas (RC) fue del 80% y la supervivencia global a los 5 años (SG) fue de 44±8%. 118 (60%) pacientes fueron considerados candidatos a un aloTPH y en 82 (69.5%) éste se llevó a cabo (hermano HLA idéntico, n=36; donante no emparentado (DNE) en 32; SCU en 12 y haploidéntico en 2). De los 104 pacientes en los que se realizó tipaje HLA familiar, un 35% (37 pacientes) disponían de hermano compatible. De los 82 pacientes con indicación de aloTPH sin familiar HLA-idéntico se inició una

búsqueda de DNE en 62 (76%); las principales causas para no iniciar la búsqueda fueron la edad (n=9) o mal estado general (n=8). Se identificó un DNE en 53 (85%) pacientes en un intervalo mediano de 66 días y se realizó el aloTPH en 46 (87%), con una mediana desde el inicio de la búsqueda hasta la realización de aloTPH de 4.5 meses. Los pacientes con indicación de aloTPH que recibieron un aloTPH mostraron una mejor SG respecto a aquellos en los que no lo recibieron (44±10% vs 4%±8%, Mantel Byar, p<0.0001). El beneficio del aloTPH se mantuvo al analizar únicamente los pacientes candidatos en primera RC (p<0.001). No se observaron diferencias significativas en SG entre los pacientes candidatos a aloTPH que disponían de un hermano HLA respecto a los que no disponían del mismo, según un análisis por intención de tratamiento (Figura 1; p=0.8), tampoco se observaron diferencias entre los pacientes sometidos a aloTPH según el tipo de donante (Figura 2; p=0.7).

**Conclusiones:** La estrategia de tipaje HLA inmediato y búsqueda de DNE precoz en pacientes sin donante familiar permite la realización de aloTPH en un alto porcentaje de pacientes con LMA de alto riesgo y ello se traduce en una mejora de su pronóstico. La probabilidad actual de identificar un DNE adecuado en los pacientes sin donante familiar permite una alta tasa de aloTPH en esta población, con resultados equiparables a los obtenidos en los pacientes con aloTPH de familiar HLA idéntico.

Financiación: Río Hortega CM13/00205. PI13/00999

**CO-024**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE LENALIDOMIDA EN PACIENTES AFECTOS DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO SIN DELECCIÓN 5Q DATOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE SMD**

Sanchez Garcia J<sup>1</sup>, Diez Campelo M<sup>2</sup>, Ramos F<sup>3</sup>, Andreu R<sup>4</sup>, Santiago O<sup>5</sup>, Josefina S<sup>1</sup>, Javier C<sup>1</sup>, Sanz G<sup>6</sup>

<sup>1</sup>H.U. Reina Sofía; Córdoba; <sup>2</sup>H.U. Salamanca; <sup>3</sup>H.U. León; <sup>4</sup>H Peset. Valencia; <sup>5</sup>H Gregorio Marañón; Madrid; <sup>6</sup>H.U. La Fe. Valencia

**Introducción:** El agente inmunomodulador Lenalidomida ha sido aprobado y es altamente eficaz para el tratamiento de anemia dependiente de transfusión en pacientes afectados de Síndrome Mielodisplásico (SMD) con delección 5q aislada sin respuesta a otras terapias alternativas. Estudios retrospectivos y datos recientes del ensayo clínico MDS-005 señalan que este fármaco también es activo en pacientes con SMD de bajo riesgo sin del5q. El objetivo de este estudio es recopilar la experiencia nacional de los usos compasivos de lenalidomida en pacientes sin del5q incluidos en el RESMD.

**Pacientes y Métodos:** A fecha 31 de Mayo 2015, se han recogido un total de 29 pacientes afectados de SMD sin del5q confirmado por citogenética convencional y/o FISH, procedentes de 5 hospitales que estaban incluidos en el RESMD. Los datos específicos del tratamiento con se han recopilado mediante CRD específico y el análisis estadístico realizado con software SPSS 15.0

**Resultados:** Se han incluido un total de 29 pacientes (21 varones y 8 mujeres), con una mediana de edad al diagnóstico de SMD de 68.7 años (rango 40-86). El diagnóstico de SMD según WHO fue: ARS (48.3%), CRDM-SA (24.1%), CRDM (17.2%), AR (3.4%). El IPSS fue bajo 62.1% e Int-1 en 38%. La mayoría de los pacientes habían recibido tratamientos previos a lenalidomida, principalmente AEEs. Todos presentaban dependencia transfusional con mediana de CH en las 8 semanas previas de 5 unidades (rango 2-16). La dosis inicial de lenalidomida fue de 10 mg/24h por 21 días cada 28d en el 75% de los pacientes y de 5mg en el 25%. La mediana de meses en tratamiento con lenalidomida fue de 3 meses (1-33). De 20 pacientes evaluables para respuesta se objetivó independencia transfusional en 5 pacientes (25%) pero solo de larga duración en un paciente. Se describe toxicidad hematológica III-IV en 3 pacientes y transformación a LAM en 1 caso. La mayoría de los pacientes recibieron Azacitidina como tratamiento post-lenalidomida. A fecha de recogida de datos 11 pacientes 37.9% permanecían vivos.

**Conclusiones:** Los resultados de los datos disponibles en el RESMD del uso compasivo de lenalidomida en pacientes sin del5q confirman que un 25% pueden alcanzar la IT pero de corta duración.

**CO-025**

**SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) Y RESULTADOS CLÍNICOS EN PACIENTES MAYORES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) TRATADOS CON AZACITIDINA (AZA) O CON QUIMIOTERAPIA INTENSIVA (QI) EN AZA-AML-001**

Font López P<sup>1</sup>, Dombret H<sup>2</sup>, Selleslag D<sup>3</sup>, Songer S<sup>4</sup>, Lucy Lela M<sup>4</sup>, Beach CL<sup>4</sup>, Döhner H<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón; Instituto de investigación Sanitaria Gregorio Marañón; Madrid; <sup>2</sup>Hôpital Saint Louis; Institut Universitaire d'Hématologie; University Paris Diderot; Paris; Francia; <sup>3</sup>Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan; Brugge; Belgica; <sup>4</sup>Celgene Corporation; Summit; USA; <sup>5</sup>Universitätsklinikum Ulm; Ulm; Alemania

**Introducción:** No hay consenso en el tratamiento (Tx) de la LMA de pacientes (pts) mayores. La QI puede ser recomendable en mayores con pronóstico favorable, aunque muchos pts no la toleran. Se requieren opciones tolerables de Tx que prolonguen la SG tanto o más que la QI. El estudio fase 3 AZA-AML-001 comparó AZA con terapias convencionales (TC) en pts mayores con LMA. Antes de aleatorizar, la TC fue preseleccionada por el investigador: QI, LDAC o soporte; después se aleatorizaron a AZA o TC. Se compara la SG y resultados clínicos con AZA vs QI en los pts preseleccionados para recibir QI.

**Métodos:** pts ≥65 años con LMA de nuevo diagnóstico (>30% de blastos) con ECOG PS: 0-2, leucocitos ≤15x10<sup>9</sup>/L, y citogenética intermedio o alto riesgo. Los pts recibieron QI (citarabina x7 días (d) IV+una antraciclina x 3d IV, con ≤2 ciclos posteriores) o AZA (75 mg/m<sup>2</sup>/d SC x7d/28d). La mediana de SG y la SG a 1 año se compararon por test de log-rank, HR e IC 95% según modelo de riesgo proporcional COX. Se evaluaron tasas y duración de remisión completa (RC), RC con recuperación hematológica incompleta (RHI) (IWG 2003), e independencia transfusional (IT). Los Eventos Adversos (EA) que emergen con el Tx grado 3-4 (TEAEs) se definieron como nuevo o que empeora durante Tx. Para normalizar diferencias en la exposición al Tx, se reportan tasas de incidencia (TIs) TEAE por 100 pt-año.

**Resultados:** De n=488 pts, 87 (18%) se preseleccionaron a QI (AZA n=43, QI n=44). Mediana de ciclos AZA: 8 (1-24) y QI: 2 (1-3). Datos basales de grupo AZA vs QT: mediana de edad 71 años; blastos 72% (7-100%) y 70% (6-100%); leucocitos 3.8x10<sup>9</sup>/L (1-15) y 2.2x10<sup>9</sup>/L (1-90); genética de alto riesgo 35% y 34% respectivamente. La mediana de SG para AZA y QI fue similar: 13.3 (7.2-19.9) vs 12.2 meses (7.5-15.1) (HR 0,85 [IC del 95%: 0.52, 1.38], p= 0,503) (Figura). La supervivencia a 1 año AZA vs QI fue 55.8% vs 50.9% (Δ 4.9%; IC del 95%: -16.2%, 26%). El 30% pts con AZA vs 36% con QI alcanzaron RC; 12% vs 11% RCi. Mediana de duración de RC+RCi en AZA y QI: 17.3 (3.7 –no alcanzado) y 19.8 (8.2-26.3) m, respectivamente. Las tasas de IT AZA vs QI fueron 57% vs 35%. TEAEs grado 3-4 y [TIs] para AZA y QI, respectivamente: anemia 12% vs 14% [14 vs 45]; neutropenia 30% vs 33% [37 vs 99]; neutropenia febril 33% vs 31% [40 vs 92]; trombopenia 23% vs 21% [29 vs 64]; e infecciones 49% vs 50% [60 vs 149].

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; IMIBIC; Hospital Universitario Reina Sofía; Universidad de Córdoba (Córdoba; España); <sup>2</sup>Laboratorio de Neuro-Oncohematología; Fundación Santa Lucía (Roma; Italia); <sup>3</sup>Departamento de Biopatología; Universidad Tor Vergata (Roma; Italia)

**Introducción:** En la práctica clínica algunos pacientes con LAM-Bajo-Riesgo tienen un comportamiento más agresivo de la enfermedad. Las nuevas técnicas de secuenciación han descrito nuevas mutaciones que emergen durante el curso de LAM como evolución o selección clonal, teniendo un papel primordial en la recurrencia de la leucemia.

**Objetivo:** Establecer mediante estudios fenotípicos y genotípicos la evolución clonal de pacientes diagnosticados (Dx) de LAM-Bajo-Riesgo citogenético/molecular que presentan recaída (REC) de la enfermedad.

**Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo de 13 pacientes Dx de LAM-(No-M3)-Bajo-Riesgo citogenético/molecular (CBF 3, NPM1 10), según criterios WHO, en Hospital Tor Vergata-Roma y Hospital Reina Sofía-Córdoba, que fueron tratados con intención curativa y llegaron a remisión completa (RC), pero que presentaron REC de la enfermedad entre 4 y 252 meses después (Tabla 1). En todas las muestras de REC se estudiaron por secuenciación sanger las mutaciones NRAS, KRAS, DNMT3A, IDH1, IDH2 y TP53, usando ABI Genetic Analyzer 3130® instrument (Applied Biosystems Inc., Foster City, CA). En los pacientes en los que se encontró una mutación positiva en REC, se estudió también mediante secuenciación sanger al Dx. Se realizó estudio fenotípico por citometría FACsCanto II en ambas muestras. Como control, se estudiaron 7 pacientes con LAM-Bajo-Riesgo que no presentaron REC.

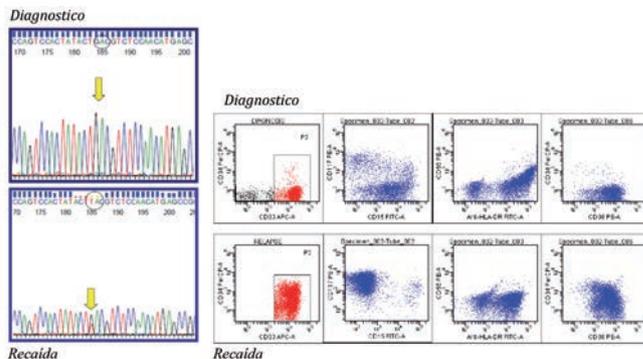


Figura 1.

Tabla 1. Características de los pacientes estudiados.

Pac	Diagn	Edad	Sexo	WBC (x10 <sup>9</sup> /L)	Blastos (%)	FAB	Carlotipo	Molecular	Transp	Recaída	SE (mes)	Vivo
1	1.02.08	47	Varón	55.5	90	M4	46XY	NPM1 <sup>del112</sup>	Autólogo	16.10.09	623	Yes
2	14.05.11	39	Mujer	145.0	92	M5a	46XX	NPM1 <sup>del112</sup>	Allogénico	16.11.11	186	No
3	2.05.90	54	Mujer	Descon	M2	46XX	NPM1 <sup>del112</sup>	Descon	No	10.05.11	7679	No
4	31.10.11	61	Mujer	7.1	58	M2	46XX	NPM1 <sup>del112</sup>	Autólogo	10.06.13	696	Yes
5	31.05.09	47	Varón	4.9	85	M1	46XY, t(8;21)	CBF	Autólogo	16.12.10	564	No
6	2.11.11	71	Varón	2.9	53	M2	46XY, t(8;21)	CBF	No	21.05.12	201	No
7	1.01.07	53	Mujer	72.6	80	M2	46XX	NPM1 <sup>del112</sup>	Autólogo	4.01.08	304	No
8	18.06.07	65	Varón	69.9	98	M4	46XY	NPM1 <sup>del112</sup>	Allogénico	21.07.08	401	No
9	23.02.09	32	Varón	15.0	39	M1	46XY	NPM1 <sup>del112</sup>	Allogénico	9.09.09	198	No
10	4.05.12	64	Mujer	61.3	92	M5a	46XX	NPM1 <sup>del112</sup>	Allogénico	10.12.12	220	No
11	13.08.11	39	Varón	Descon	M1	46XY	NPM1 <sup>del112</sup>	No	No	29.12.11	132	No
12	10.04.12	28	Varón	8.8	Descon	M2	46XY, inv16	CBF	Autólogo	18.06.13	434	Yes
13	21.1.13	57	Varón	149.0	Descon	M1	46XY	NPM1 <sup>del112</sup>	No	2.01.14	365	Yes

**Resultados:** En los controles, solo hallamos un paciente que presentaba una mutación en IDH1 (R132H). De los 13 pacientes estudiados en REC, encontramos tres patrones de evolución clonal: A) Persistencia genotípica (G) y fenotípica (F) del clon mayoritario, en dos pacientes que presentaban una mutación en DNMT3A, uno la mutación R882H y otro la mutación c.2705\_2706delTC (p.F902fs) (no descrita hasta el momento), presentes tanto al Dx como en REC. B) Evolución clonal fenotípica, pero no cambios en genotipo, con presencia de la mutación R882H tanto al Dx como en REC, donde objetivamos importantes diferencias fenotípicas: mientras que en Dx predominaba un clon leucémico CD65+, CD19-, CD15+, CD117+, DR+, CD56LOW, CD7-, CD13+, CD2+, CD11b+, CD14-, CD38+, CD34+, CD33+; en REC se produce pérdida del CD15, DR, CD56, CD2 y CD11b. C) Evolución clonal fenotípica y genotípica en 3 pacientes donde detectamos mutaciones en REC que no estaban presentes al Dx: i) mutación D876Y en DNMT3A (no descrita hasta el momento) (figura 1), acompañándose de un cambio en perfil fenotípico con adquisición de CD34 y CD117 y pérdida de CD15. ii) mutación R140Q en IDH2 que se acompaña de evolución fenotípica con adquisición de CD34 y pérdida de subclon CD56+. iii) SNP 105 en IDH1 que

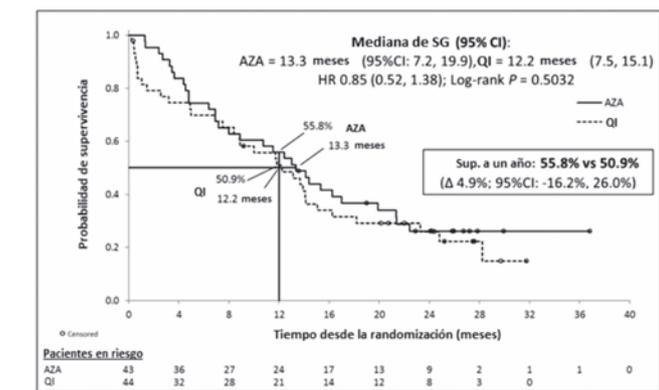


Figura 1. SG y supervivencia a 1 año: AZA vs QI

**Conclusión:** AZA y QI se asociaron con similar SG, tasas y duración de remisión en pts mayores con LMA. AZA fue mejor tolerada que QI, con menor incidencia de TEAEs hematológicos e infecciones. AZA puede ser una buena opción para pts mayores con LMA candidatos a QI.

**CO-026**  
**EVOLUCION CLONAL GENETICA Y FENOTIPICA EN LAS RECAIDAS DE PACIENTES AFECTOS DE LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA DE BAJO RIESGO**

Martinez Losada C<sup>1</sup>, Serrano J<sup>1</sup>, Garza E<sup>2</sup>, Borgia L<sup>2</sup>, Piredda L<sup>2</sup>, Ottone T<sup>3</sup>, Lavorgna S<sup>3</sup>, Noguera N<sup>2</sup>, Lo Coco F<sup>3</sup>, Sanchez J<sup>1</sup>

se acompañó de evolución fenotípica con aumento de CD33 y adquisición de CD15. En estos tres pacientes se ha realizado estudio por WGS de muestra del Dx.

**Conclusiones:** i). Los pacientes estudiados que permanecen en RC presentan un número menor de mutaciones al Dx comparado con los pacientes que REC. ii). Detectamos 3 patrones de REC: A). No cambios F/G (N=2); B). Cambios F/No G (N=1). C). Cambios F/G (N=3); lo cual pone de manifiesto la importancia de la evolución clonal en la recaída de las LAM-Bajo-Riesgo.

## Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas

### CO-027

#### TRATAMIENTO DE LA POLICITEMIA VERA CON HIDROXIUREA: TASA DE RESPUESTA, RESISTENCIA/INTOLERANCIA Y COMPLICACIONES EVOLUTIVAS EN UNA SERIE DE 1165 PACIENTES

Montesdeoca RS<sup>1</sup>, Kerguelen A<sup>2</sup>, Hernández Boluda JC<sup>3</sup>, Pérez Encinas M<sup>4</sup>, Aragüés P<sup>5</sup>, Ferrer F<sup>6</sup>, Mata M<sup>7</sup>, Redondo S<sup>8</sup>, Gar V<sup>9</sup>, Martínez López J<sup>10</sup>, Cuevas B<sup>11</sup>, Báez A<sup>12</sup>, Burgaleta E<sup>13</sup>, De la Fuente I<sup>14</sup>, Hernández Rivas JA<sup>15</sup>, Xicoy B<sup>16</sup>, Durán MA<sup>17</sup>, Gómez MT<sup>18</sup>, Boqué C<sup>19</sup>, Caballero M<sup>20</sup>, Besses C<sup>21</sup>, Alvarez Larrán A<sup>21</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar; Barcelona; <sup>2</sup>H. La Paz; Madrid; <sup>3</sup>H. Clínico de Valencia; <sup>4</sup>H. Clínico Universitario de Santiago; <sup>5</sup>H. Cruces; Bilbao; <sup>6</sup>H. Morales Messeguer; Murcia; <sup>7</sup>H. Costa del Sol; Málaga; <sup>8</sup>H. Nuestra Señora de Sonsoles; Ávila; <sup>9</sup>H. Ramón y Cajal; Madrid; <sup>10</sup>H. 12 de Octubre; Madrid; <sup>11</sup>H. Universitario de Burgos; <sup>12</sup>Hospital de Ávila; <sup>13</sup>H. Universitario Príncipe de Asturias; Madrid; <sup>14</sup>H. Josep Trueta; Girona; <sup>15</sup>H. Infanta Leonor; <sup>16</sup>H. Germans Trias i Pujol; <sup>17</sup>H. Son Espases; Palma; <sup>18</sup>H. Universitario Dr. Negrín; Las Palmas de Gran Canaria; <sup>19</sup>H. Duran i Reynalds; Barcelona; <sup>20</sup>H. Miguel Servet; Zaragoza; <sup>21</sup>H. del Mar; Barcelona

**Introducción:** La hidroxiurea es el tratamiento citorreductor de primera línea más utilizado en la policitemia vera (PV). Sin embargo existen pocos estudios, generalmente con un reducido número de pacientes, que hayan evaluado tanto su eficacia como la aparición de complicaciones bajo dicho tratamiento.

**Pacientes y métodos:** A partir de los datos de 1165 pacientes incluidos en el Registro Español de Policitemia Vera se seleccionaron 904 pacientes tratados con hidroxiurea. Se evaluó la respuesta hematológica según los criterios definidos por la European LeukemiaNet (ELN) en el año 2009. Asimismo se registró la frecuencia de resistencia e intolerancia a la hidroxiurea según los criterios ELN2010. La supervivencia global, la probabilidad acumulada de trombosis, hemorragia y transformación se calculó mediante el método de Kaplan-Meier usando el test de log-rank para las comparaciones. El análisis multivariante se realizó con la regresión de Cox.

**Resultados:** La indicación de la hidroxiurea fue edad mayor de 60 años (57%), antecedente de trombosis (14%), trombocitosis extrema (9%), síntomas microvasculares (6%), otras causas (8%), no especificada (4%). Se observó respuesta completa en el 45% de los pacientes, parcial en el 33% de la serie mientras que el 22% no presentó ningún tipo de respuesta. Un total de 65 pacientes cumplieron algún criterio de resistencia: necesidad de flebotomías para mantener el hematocrito <45% a pesar de 2 g/día de Hu (n=31), mieloproliferación incontrolada (n=15), esplenomegalia progresiva (n=8) y presencia de citopenias a la dosis mínima para mantener la respuesta (n=16). En cuanto a la intolerancia, 82 pacientes presentaron toxicidad grave (úlceras cutáneas n=54, manifestaciones mucocutáneas inaceptables n= 26, fiebre n=2) mientras que 73 pacientes presentaron otras toxicidades manejables. Con un seguimiento mediano de 4 años, se registraron 99 fallecimientos, 70 trombosis y 46 hemorragias. La transformación a mielofibrosis y leucemia aguda se documentó en 46 y 17 casos respectivamente. La consecución de respuesta completa o parcial no se asoció a una menor frecuencia de trombosis o hemorragia. Tampoco los pacientes con respuesta mantenida (completa o parcial) presentaron una menor probabilidad de trombosis que aquellos con respuesta intermitente o no respuesta. La resistencia a la hidroxiurea se asoció un riesgo incrementado de transformación a mielofibrosis (Hazard Ratio 2.9, p=0.004), especialmente los pacientes con citopenias a la dosis mínima para mantener la respuesta (HR 4, p=0.006) y aquellos con esplenomegalia progresiva (HR 13, p<0.001). Asimismo, la presencia de citopenias como criterio de resistencia se asoció a un mayor riesgo de transformación a leucemia aguda (HR 13, p=0.02). En cambio la necesidad de flebotomías para mantener el hematocrito <45% y la mieloproliferación incontrolada a pesar de 2 g de hidroxiurea no tuvieron valor pronóstico. La intolerancia a la hidroxiurea (úlceras cutáneas, manifestaciones mucocutáneas inaceptable o fiebre) no se asoció a un mayor riesgo de transformación.

**Conclusión:** un subgrupo de pacientes con resistencia a hidroxiurea tiene un riesgo incrementado de transformación a mielofibrosis y leucemia aguda

\*En representación del grupo español de enfermedades mieloproliferativas GEMFIN

## CO-028

**TRATAMIENTO CON DANAZOL DE LA ANEMIA ASOCIADA A LA MIELOFIBROSIS: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA CON LOS NUEVOS CRITERIOS DE RESPUESTA Y RESULTADOS A LARGO PLAZO**Isola I<sup>1</sup>, Correa J-G<sup>1</sup>, Álvarez-Larrán A<sup>2</sup>, Hernández-Boluda J-C<sup>3</sup>, Pereira A<sup>1</sup>, Cervantes F<sup>1</sup><sup>1</sup>Hospital Clínic, Barcelona; <sup>2</sup>Hospital del Mar, Barcelona; <sup>3</sup>Hospital Clínic, Valencia

**Introducción:** La anemia es una manifestación frecuente de la mielofibrosis (MF), en la cual el danazol, un andrógeno semisintético atenuado, proporciona un 37% de respuestas. Dicha tasa se basa en criterios de respuesta menos estrictos que los propuestos recientemente por el International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT) para su uso en ensayos clínicos. Por otra parte, la información sobre la eficacia a largo plazo del danazol es escasa. El objetivo del presente estudio fue analizar los resultados del tratamiento con danazol en 50 pacientes con anemia asociada a la MF aplicando los nuevos criterios de respuesta del IWG-MRT.

**Pacientes y métodos:** Entre Noviembre de 1995 y Septiembre de 2014, 50 pacientes con MF consecutivos recibieron danazol como tratamiento de la anemia. Sus características fundamentales se resumen en la tabla I. La dosis inicial fue de 600 mg/día, administrada durante un mínimo de 6 meses, si no apareció toxicidad, disminuyéndose tras la obtención de una respuesta favorable hasta el mínimo necesario para mantenerla. Se evaluó la respuesta empleando los criterios del IWG-MRT, según los cuales se considera respuesta favorable (mejoría clínica) el cese de los requerimientos transfusionales en pacientes con dependencia transfusional o el aumento de Hb >2 g/L en los que no se transfundían, mantenidos un mínimo de 12 semanas. Se analizó asimismo el efecto sobre la plaquetopenia.

**Tabla I. Características clínico-hematológicas fundamentales al inicio del tratamiento con danazol en 50 pacientes con mielofibrosis.**

Edad, años*	59 (48-72)
Sexo (M/F)	30/20
Intervalo diagnóstico-tratamiento (meses)*	4.9 (1.1 - 37.3)
Tamaño del bazo (cm) **	
<5	30
5-10	16
>10	2
No disponible	2
Hb (g/dl)*	8.5 (7.4-9.1)
Reticulocitos (x 109/L)*	68 (46-92)
Leucocitos (x 109/L)*	5.3 (3.8- 7.5)
Plaquetas (x 109/L)*	168 (97-319)
Tipo de mielofibrosis†	
MFP	36
MF post-PV	13
MF post-TE	1
Estado mutacional‡	
JAK2	14
CALR	5
MPL	2
Triple negativo	2
JAK2 negativo sin estudio de otras mutaciones	8

\*Mediana (rango intercuartil); \*\* por debajo del reborde costal

†MFP: mielofibrosis primaria. PV: policitemia vera. TE: trombocitemia esencial

‡ En 31 pacientes evaluados

**Resultados:** La mediana de seguimiento desde el inicio del danazol fue de 36 meses (rango intercuartil [IQR]: 19.2-58.8). Se observó una respuesta favorable en 15 pacientes (30%), incluyendo 5 de los 27 con dependencia transfusional (18.5%) y 10 de los 23 que no requerían transfusiones (43.5%). La mediana para la obtención de la respuesta fue de 5 meses (IQR: 4-7); sólo 4 pacientes respondieron en los 3 primeros meses. La única variable pre-tratamiento asociada a la respuesta (falta de respuesta) fue la dependencia transfusional (p=0.055). La duración mediana de la respuesta fue de 14 meses (IQR: 10-21). En los pacientes que respondieron, la dosis de mantenimiento fue de 200 mg/día. Se observó respuesta plaquetaria en 3 de 13 pacientes con plaquetopenia. La toxicidad más frecuente fue un incremento moderado de transaminasas, observado en 8 pacientes, que mejoró tras reducir la dosis. En 4 enfermos se suspendió el tratamiento por complicaciones severas (hepatitis coles-

tásica, n=2, adenocarcinoma de próstata y peliosis hepática, n=1). Se observó evolución a leucemia aguda en 8 pacientes, tras una mediana de 18 meses (IQR: 13.2-59) desde el inicio del tratamiento. La mediana de supervivencia desde el inicio del danazol fue de 3.8 años (IC 95%: 2.7-4.9).

**Conclusiones:** El danazol es un tratamiento efectivo en el 30% de los pacientes con anemia asociada a la MF. La baja tasa de respuestas observada en los sujetos con dependencia transfusional indica la necesidad de investigar nuevos fármacos para el tratamiento de estos pacientes.

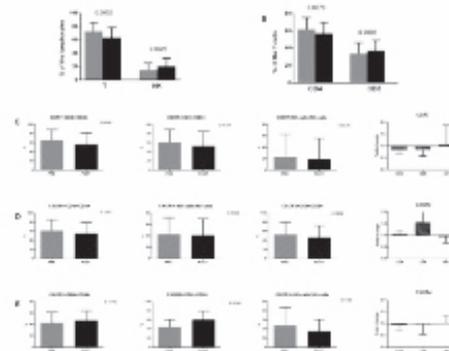
## CO-029

**LA LINFOCITOSIS INDUCIDA TRAS LA TOMA DE DASATINIB SE ASOCIA CON LA INHIBICIÓN DE LA MIGRACIÓN LINFOCITARIA Y MODIFICACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE QUIMIOCINAS, Y DICHA INHIBICIÓN PARECE ESTAR ASOCIADA A UNA RESPUESTA PRECOZ. RESULTADOS PRELIMINARES DEL ENSAYO CLÍNICO FASE 2 DASAPOST**García Gutiérrez V<sup>1</sup>, Colom B<sup>2</sup>, Kreutzman A<sup>3</sup>, Casado LF<sup>4</sup>, Sanchez Guijo F<sup>5</sup>, Ayala R<sup>6</sup>, Boqué C<sup>7</sup>, Xicoy B<sup>8</sup>, Montero I<sup>9</sup>, De Paz R<sup>10</sup>, Soto C<sup>11</sup>, Martínez J<sup>6</sup>, Muñoz C<sup>6</sup>, Steegmann Juan L<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid; <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Princesa; Servicio de Inmunología; Hospital Universitario de la Princesa; Madrid; <sup>3</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Princesa; Servicio de Inmunología; Hospital Universitario de la Princesa; Madrid; <sup>4</sup>Hospital Virgen de la Salud; Toledo; <sup>5</sup>Hospital Universitario de Salamanca; Salamanca; <sup>6</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre; Madrid; <sup>7</sup>Hospital Duran i Reynals; Barcelona; <sup>8</sup>Hospital Germans Trias i Pujol; Barcelona; <sup>9</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío; Sevilla; <sup>10</sup>Hospital Universitario La Paz; Madrid; <sup>11</sup>Hospital Povisa; Vigo; <sup>12</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario de la Princesa; IIS-IP Madrid

**Introducción:** El papel de dasatinib en pacientes con LMC con criterios de respuesta subóptima tardía (RCC sin RMM) no ha sido aún evaluado. Se desconocen los motivos por los que dasatinib produce un aumento de linfocitos en sangre periférica tras la toma. Nuestro objetivo es estudiar la eficacia y seguridad de dasatinib en pacientes con respuesta subóptima, la posible relación entre la toma de dasatinib, la capacidad de migración linfocitaria, y como ésta podría correlacionarse con la respuesta al tratamiento.

**Material y métodos:** Presentamos datos preliminares del ensayo clínico fase II DASAPOST (NCT01802450) de 18 pacientes tratados con dasatinib tras respuesta subóptima tardía con imatinib. Hemos estudiado muestras de los pacientes antes y después de la toma de tratamiento y posteriormente en el mes 3 (t3) y 6 (t6). Junto con determinaciones para medición de respuesta molecular mediante RT-PCR en laboratorio centralizado se realizó un estudio completo de migración linfocitaria, incluyendo inmunofenotipo (CD 45, CD3, CD8, CD16, CXCR3, CXCR4, CD56 and CCR7), estudio de migración mediante quimiocinas CXCL10, CCL19+CCL21, CXCL12 y concentraciones plasmáticas de CXCL10 por ELISA.



**Figura 1.** La primera toma de dasatinib varía la proporción de los receptores de quimiocinas en las células T. Las muestras sanguíneas fueron sacadas antes (pre) y 2 horas después de la toma de dasatinib (post) (n=17). (A) La toma de dasatinib se relacionó con un aumento de células NK y disminución de células T. Posteriormente, dasatinib produjo un incremento en células CD8+ y disminución de CD4+ de la población de células T total. (B) El porcentaje tanto de CXCR3 y CXCR4 fue menor en CD4+ and CD8+ en muestras post, mientras que no se observaron cambios en la población NK. (C, E) Sin embargo, el porcentaje de CXCR3 que expresa las células T aumentó en las muestras post (D).

**Figura 1.**

**Resultados:** La probabilidad de alcanzar RMM (objetivo principal del estudio) y RM4.5 tras 6 meses de tratamiento fue de 85% y 42% respectivamente. Dasatinib fue bien tolerado, observándose únicamente

un 16% de discontinuaciones por efectos secundarios. Hemos observado un aumento significativo de células NK y disminución de células T (a expensas de incremento de CD8+ y disminución de CD4+) tras la toma de dasatinib. El porcentaje de CCR7 y CXR4 fue menor en células T CD4+ y CD8+ en muestras post, mientras que el porcentaje de CXCR3 en células T aumentó (figura 1), lo que podría sugerir que dasatinib disminuye la capacidad de migración a órganos linfoides secundarios. Observamos como tanto la toma de dasatinib como el tratamiento prolongado aumenta los niveles plasmáticos de CXCL10 (figura 2). Dividimos los pacientes en función de movilizadores o no, observando en los movilizadores menor porcentaje de CD4+ y dicha proporción fue inferior tras la toma de dasatinib. CD8+ se incrementó en los movilizados. La migración de CCL19+21 y CXCL10 en CD4+ y CD8+ fue significativamente inferior únicamente en el grupo de movilizados. Igualmente, estudiamos la correlación entre la migración linfocitaria y la respuesta al tratamiento, observando como en t0 los pacientes tuvieron similar capacidad de migración hacia CCL19+21 y CXCL10 en las muestras post, mientras que en t3 los pacientes que alcanzaron RM mostraron una menor capacidad migratoria hacia CCL19+21 en comparación con el grupo de pacientes que alcanzó RMM (figura 3).

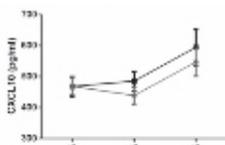


Figura 2. La toma de dasatinib y el tratamiento prolongado de dasatinib aumenta los niveles plasmáticos de CXCL10. Concentraciones plasmáticas de CXCL10 (P-10) determinadas mediante ELISA en cada momento (0, 3 y 6 meses tras el inicio de dasatinib) de las muestras pre [gris] y post [negro] de 11 pacientes.

Figura 2.

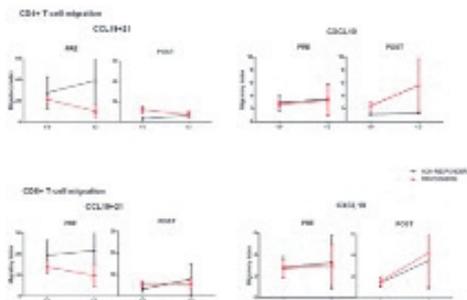


Figura 3. Correlación entre la capacidad migratoria y la respuesta al tratamiento. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos en función de la respuesta molecular en el momento t3. La proporción de migración celular hacia CCL19+21 y CXCL10 se muestra como índice de migración. En t0 ambos grupos de pacientes tuvieron capacidad de migración similar hacia CCL19+21 y CXCL10 en muestras pre-t0. Los respondedores mostraron menor capacidad de migración hacia CCL19+21 en t3, lo que no afectó a los no respondedores que aumentaron su pre-migración. La migración hacia CXCL10 aumentó de la toma en ambos grupos es similar en t0 y t3 sin variar entre los dos momentos. Células T CD4+ y CD8+ de respondedores en muestras post-toma migraron más en t3, y estos cambios se vieron únicamente en las células T CD8 de los no respondedores.

Figura 3.

**Conclusiones:** Hemos mostrado por primera vez, como dasatinib es una opción eficaz y segura en pacientes con criterios actuales de “alarma” tras tratamiento con imatinib. De igual forma hemos mostrado como la linfocitosis inducida por dasatinib está asociada a la inhibición de la migración de las células T hacia CCL19 y CCL21, las cuales controlan la migración hacia órganos linfoides secundarios. Esta propiedad de dasatinib está en relación con la obtención de RMM y pudiera reflejar una respuesta inmunológica frente a la LMC.

**CO-030**

**ESTUDIO DE LAS TRANSFORMACIONES AGUDAS DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS TIPO POLICITEMIA VERA Y TROMBOCITEMIA ESENCIAL CON DETECCIÓN DE MUTACIONES ADICIONALES A JAK2V617F**

Senín Magán A<sup>1</sup>, Bellosillo B<sup>2</sup>, Álvarez-Larrán A<sup>2</sup>, Fernández-Rodríguez C<sup>2</sup>, Longarón R<sup>2</sup>, Camacho L<sup>2</sup>, Angona A<sup>2</sup>, Pairet S<sup>2</sup>, Johansson E<sup>1</sup>, García-Pallarols F<sup>2</sup>, Besses C<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar; <sup>2</sup>Hospital del Mar;IMIM

**Introducción:** Los pacientes con policitemia vera (PV) y trombocitemia esencial (TE) tienen riesgo de transformación a leucemia aguda mieloide (LAM), a veces precedida de una fase de mielofibrosis (MF) o de mielodisplasia (SMD), lo que se asocia a una supervivencia muy acortada. Se conoce la implicación de agentes externos, pero hay escasa literatura sobre su patogénesis. El hecho de que la transformación pueda ocurrir tanto en una clona JAK2V617F positiva como negativa, apoya la existencia de mutaciones genéticas adicionales a JAK2V617F involucradas en la patogenia de la transformación. Nuestro objetivo fue analizar la transformación a LAM/SMD en 402 pacientes con PV y TE controlados en el Hospital del Mar.

**Métodos:** Se revisaron 402 pacientes (162 PV y 240 TE), 13 de los cuales se transformaron a LAM/SMD. Se estudiaron variables clínicas, citológicas, citogenéticas y moleculares en el momento del diagnóstico y de la transformación incluyendo el análisis de 66 genes involucrados en LAM mediante New Generation Sequencing. Asimismo se calculó la incidencia y la probabilidad acumulada de transformación.

Tabla1. Características clínicas de 402 pacientes con NMP tipo PV o TE.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 402 PACIENTES CON PV o TE	
Edad	64 (9-94)
Sexo	Mujer 242(61%) Varón 160 (39%)
Diagnóstico	PV 162 (40%) TE 240 (60%)
Mutaciones PV	JAK2 162 (100%)
Mutaciones TE	JAK2V617F 152 (63%) CALR 42 (18%) MPL 7 (3%) TRIPLE NEG 34 (14%)
Seguimiento	7 años (24 días - 31 años)
Supervivencia mediana	22 años
Exitus	n=75

Tabla2. Características clínicas de 13 pacientes con NMP (TE o PV) y transformación a SMD o LAM.

LAM/SMD POST-NMP: características clínicas (n= 13)	
Edad, años	75 (62-85)
Sexo masculino, n (%)	8 (61,5%)
Diagnóstico inicial	PV JAK2V617F-positiva 8 (61,5%) TE JAK2V617F-positiva 3 (23%) TE MPL-positiva / TE triple negativo 2 (15%)
Tratamiento previo	nº pacientes Hidroxiurea 13 Busulfán 5 P32, Ruxolitinib, Anagrelide 3
Leucocitos x10 <sup>9</sup> /L	9,9 (0,8-48,5) x10 <sup>9</sup> /L
Blastos sp, %	22 (1-80) %
Blastos mo, %	35,5 (22-86)%
Citogenética	complejo 6 (46%) -7 1 (8%) +9 1 (8%) normal 4 (23)
SMD/LAM JAK2V617F negativo	5/11 (45%)

**Resultados:** En la tabla 1 se resumen las características clínicas de los 402 pacientes. Con seguimiento mediano de 7 años se registraron 13 casos de transformación. La probabilidad de transformación a los 10 años fue del 3,5% en la serie global (4% para PV y 3% para TE) mientras que la incidencia fue de 0,6 casos x100años-persona (PV) y 0,26 casos x100años-persona (TE). Las características clínicas y analíticas de los pacientes transformados a LAM/SMD se recogen en la tabla 2. En once de ellos el diagnóstico inicial era una neoplasia mieloproliferativa JAK2V617F posi-

tiva, sin embargo en el momento de la transformación ésta se produjo a partir de una clona JAK2V617F negativa en 5 de ellos (45%). La frecuencia de mutaciones en genes adicionales en el momento de la transformación se recoge en el gráfico 1: RUNX1, TP53 y TET2 (38%); IDH1, SRSF2, ASXL1 y DNMT3A (25%) y NPM, CSF3R y NOTCH (12%).

**Perfil mutacional en 8 pacientes con LAM/SMD**

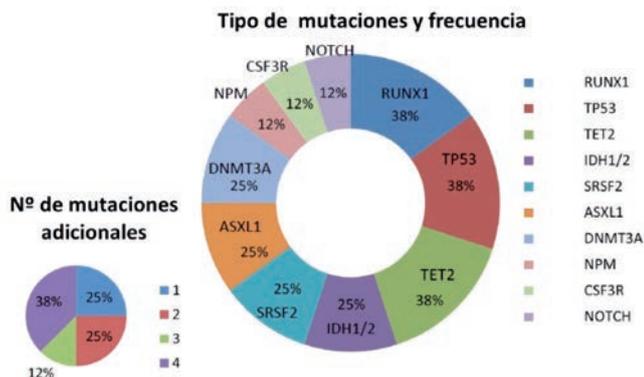


Figure 1

**Conclusiones:** La transformación a LAM/SMD es una complicación poco frecuente en la PV y TE y suele asociarse a la presencia de mutaciones adicionales en una clona pre-JAK2V617F. La detección precoz de estas mutaciones adicionales podría ser de gran importancia pronóstica y terapéutica.

**CO-031**

**EL ANÁLISIS MOLECULAR EN PLAQUETAS AUMENTA LA SENSIBILIDAD DE DETECCIÓN DE MUTACIONES EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL TRIPLE NEGATIVA**

Angona Figueras A<sup>1</sup>, Besses Raebel C<sup>1</sup>, Alvarez Larran A<sup>1</sup>, Camacho Diaz L<sup>2</sup>, Longarón Rozalen R<sup>1</sup>, Pairat Garcia S<sup>1</sup>, Torres Fernández E<sup>1</sup>, Fernández Rodríguez C<sup>1</sup>, Bellosillo Paricio B<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar; <sup>2</sup>Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques

**Fundamento y objetivos:** Los pacientes con trombocitemia esencial (TE) presentan mutaciones en JAK2 (50-60%), CALR (15-30%) y MPL (1-5%). No obstante, persiste un grupo de pacientes (10-30%), denominados triples negativos, que no presentan ninguna de estas tres mutaciones cuando estos genes son analizados en granulocitos o en sangre total. El objetivo de este estudio fue analizar el estado mutacional de JAK2, CALR y MPL en plaquetas en un grupo de pacientes con TE triple negativos.

**Pacientes y métodos:** De los 236 pacientes con TE diagnosticados de forma consecutiva en un único centro, se incluyeron 36 pacientes (15,2%) negativos para JAK2V167F (analizado mediante PCR alelo-específica), mutaciones en el exón 10 del gen MPL (W515, S505; analizado por secuenciación Sanger) y mutaciones en el exón 9 del gen CALR (analizado mediante PCR seguido de análisis de fragmentos) en granulocitos. Análisis mutacional. El ARN de plaquetas se extrajo con Trizol y 1ug de ARN total fue transcrito a ADNc. El análisis de JAK2V617F se realizó mediante PCR alelo-específica en tiempo real. Las mutaciones en el exón 10 de MPL (S505, W515) se determinaron mediante secuenciación masiva (NGS) (454 GS Junior, Roche), con una cobertura mediana de 1335x (497-4863). Las mutaciones detectadas fueron confirmadas por CAST-PCR. El análisis de las mutaciones del exón 9 del gen CALR se realizó mediante PCR, usando el primer reverso marcado con 6-carboxifluoresceína, seguido de análisis de fragmentos (Genetic Analyzer 3500DX, Applied Biosystems) o secuenciación masiva (454 GS Junior) con una cobertura mediana de 1326x (607-1686).

**Resultados:** La mutación JAK2V617F se detectó en 3 de los 36 (8,3%) casos analizados, con cargas alélicas de 16%, 20% y 33%. Se detectaron mutaciones en MPL (W515L) en 3 de los 36 pacientes. Dos de estos casos, con cargas alélicas de 12% y 26% en plaquetas, fueron confirmados mediante CAST-PCR. El tercer paciente, con una carga mutacional del 3% no fue confirmado. Destaca que un paciente presentaba coexistencia de JAK2V617F y MPLW515L con cargas alélicas del 16% y 12%,

respectivamente. Respecto a las mutaciones de CALR, dos pacientes presentaron deleciones en el exón 9 objetivadas mediante secuenciación masiva, con cargas alélicas del 1% y 2%. No obstante, ninguna de estas dos mutaciones pudo ser confirmada mediante análisis de fragmentos.

**Conclusiones:** El análisis de las mutaciones JAK2V617F y/o MPL en plaquetas en pacientes con TE triple negativos aumenta la sensibilidad de detección hasta en un 11% más respecto a la detección de dichas mutaciones en granulocitos.

**Agradecimientos:** FISPI10/01807, FISPI13/00557, FISPI13/00393, RD12/0036/0010, PI13/0010/0005, 2014 SGR567

**CO-032**

**ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE COMORBILIDADES EN PACIENTES CANARIOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA TRATADOS CON INHIBIDORES TIROSIN KINASA**

Viedma Gallego J, Saez Perdomo M, García A, Herranz N, Gonzalez San Miguel JD, Luzardo H, Gonzalez Brito G, Navarro N, Tapia M, Ruano A, Gómez Casares MT

Hospital Universitario Gran Canaria Doctor Negrín

Estudio Multicéntrico de comorbilidades en pacientes canarios con leucemia mieloide crónica tratados con Inhibidores Tirocin Kinasa

**Introducción:** El Registro Canario de Leucemia Mieloide crónica (LMC) recoge los datos de pacientes tratados en 7 hospitales de las Islas Canarias. Nuestro objetivo fue investigar el riesgo cardiovascular asociado con el uso de los Inhibidores Tirocin Kinasa (ITKs) en el tratamiento de la LMC.

**Métodos:** Se analizaron 148 pacientes. 79 hombres y 69 mujeres con una edad media al diagnóstico de 52.32±16.65 años. 84 pacientes recibieron Imatinib, 44 Nilotinib y 20 Dasatinib (Figura 1). Se tuvieron en cuenta los siguientes factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial (HTA), diabetes (DM), índice de masa corporal (IMC), edad, colesterol, HDL y tabaquismo. Estimamos el índice de riesgo cardiovascular de Framingham (IRF) e identificamos los eventos trombóticos arteriales sucedidos posteriormente a la instauración del tratamiento con ITKs.

Figure 1. Pacientes tratados con ITKs

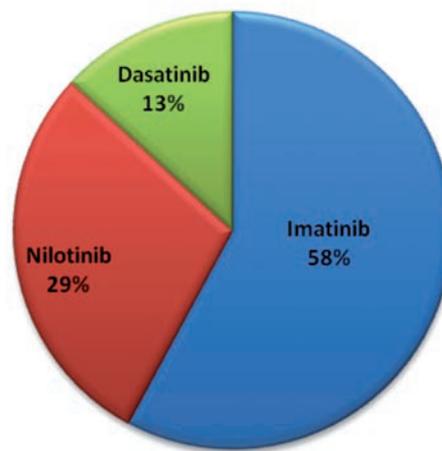


Figure 1

**Resultados:** Al diagnóstico, 101 pacientes (68.24%) se clasificaron como bajo riesgo IRF (<10% de probabilidad de sufrir un evento ateroesclerótico), 25 pacientes (16.89%) se clasificaron como riesgo intermedio (10-20%) y 22 pacientes (14.86%) como riesgo alto (>20%) (Figura 2). Según la clasificación de la OMS, 26 pacientes tenían el peso óptimo (IMC<25), 27 presentaban sobrepeso (IMC 26≤30), 42 estaban obesos (IMC>30) y 53 quedaron sin clasificar. Se observaron 9 pacientes (6.08%) con eventos trombóticos después del tratamiento con ITKs (8 eran hipertensos y seis con la TA descontrolada) que se dividieron en función del ITK recibido. Imatinib: tres casos. Todos ellos habían recibido Imatinib en primera línea a diferentes dosis: una arteriopatía periférica con ulceración isquémica (400mg/24h), un infarto agudo de miocardio (IAM) (400mg/24h) y 1 oclusión intestinal con origen isquémico (200mg/24h). Dasatinib: un caso de ACV estando con 50mg/24h en tercera línea. Ni-

lotinib: 5 casos (1 en primera línea, 3 en segunda línea y 1 en tercera línea): 1 neuropatía óptica isquémica anterior (600mg/24h), 1 ACV (600mg/24h), 1 amputación de dedo del pie (800mg/24h), 1 IAM (800mg/24h) y 1 amputación de miembros inferiores (600mg/24h). No hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos ateroescleróticos entre los distintos ITKs. Si hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos en función del IRF: IRF bajo (22.22%) vs IRF intermedio-alto (77.78%) sin tener en cuenta el tratamiento recibido ( $p=0.005$ ). No se observaron diferencias significativas en los pacientes con Imatinib/Dasatinib y eventos trombóticos dependiendo del IRF. Sin embargo en los pacientes en tratamiento con Nilotinib sí encontramos diferencias significativas entre los de bajo riesgo IRF y los de riesgo IRF intermedio-alto ( $p=0.005$ ) ya que los 5 pacientes que presentaron eventos ateroescleróticos se clasificaron como riesgo IRF intermedio-alto.

Figura 2. Factores de riesgo

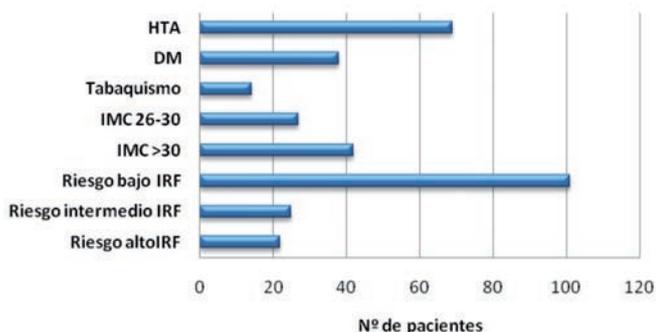


Figura 2

**Conclusión:** Los factores de riesgo ateroescleróticos se deberían de considerar en pacientes con LMC antes del tratamiento con ITKs y en el caso de pacientes con alto factor de riesgo vascular a los que se decide a pesar de ello tratar con Nilotinib se les debería de hacer una monitorización exhaustiva.

### CO-033

#### TROMBOCITEMIA ESENCIAL EN PACIENTES JÓVENES: RIESGO/BENEFICIO DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE SEGÚN EL ESTADO MUTACIONAL DE JAK2V617F Y CALR

Alvarez Larran A<sup>1</sup>, Arellano Rodrigo E<sup>2</sup>, Hernandez Boluda JC<sup>3</sup>, Ferrer Marín F<sup>4</sup>, Barba P<sup>5</sup>, Kergelen A<sup>6</sup>, Burgaleta C<sup>7</sup>, Garcia Gutierrez V<sup>8</sup>, Andreasson B<sup>9</sup>, Gómez Casares MT<sup>10</sup>, Antelo ML<sup>11</sup>, Xicoy B<sup>12</sup>, Mata M<sup>13</sup>, Cervantes F<sup>2</sup>, Besses C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Del Mar; Barcelona; <sup>2</sup>Hospital Clínic; Barcelona; <sup>3</sup>Hospital Clínic; Valencia; <sup>4</sup>Hospital Morales Messeguer; Murcia; <sup>5</sup>Hospital Vall D'hebron; Barcelona; <sup>6</sup>Hospital La Paz; Madrid; <sup>7</sup>Hospital Príncipe De Asturias; Alcalá De Henares; <sup>8</sup>Hospital Ramón Y Cajal; Madrid; <sup>9</sup>Uddevalla Hospital; Suecia; <sup>10</sup>Hospital Dr Negrín; Las Palmas De Gran Canaria; <sup>11</sup>Complejo Hospitalario De Navarra; Pamplona; <sup>12</sup>Hospital Germans Trias I Pujol; Badalona; <sup>13</sup>Hospital Costa Del Sol; Marbella

**Introducción:** los pacientes con trombocitemia esencial (TE) menores de 60 años y sin antecedentes de trombosis tienen un bajo riesgo de trombosis por lo que habitualmente se manejan de forma conservadora con antiagregantes a dosis bajas o sin ningún tipo de tratamiento. Se desconoce si los pacientes de bajo riesgo con TE CALR-positiva deben tratarse igual que los pacientes con TE JAK2V617F-positiva.

**Pacientes y métodos:** se incluyeron 272 pacientes con TE de bajo riesgo que recibieron como tratamiento inicial antiagregantes (n=176) u observación total (n=96). La supervivencia libre de trombosis (SLT) y hemorragia (SLH) se calculó mediante el método de Kaplan-Meier usando el test de log rank para las comparaciones. Con la finalidad de restringir el análisis al periodo de abstención citorreductora los pacientes se censuraron en la fecha de inicio de tratamiento citorreductor. Para el análisis multivariante se empleó la regresión de Cox.

**Resultados:** la mediana de edad al diagnóstico de la TE fue 42 años (extremos: 10-59), 162 pacientes presentaban la mutación JAK2V617F (68% tratados con antiagregantes y 32% con observación total) mientras que 110 tenían mutaciones en CALR (59% tratados con antiagre-

gantes y 41% con observación total). Con un seguimiento mediano de 9 años (0.1-38) se inició medicación citorreductora en 138 pacientes (mediana de tiempo hasta citorreducción: 7 años). Durante el periodo de abstención citorreductora se registraron un total de 21 trombosis y 14 hemorragias graves. La probabilidad de trombosis a 5 años fue del 11% en los pacientes con TE JAK2V617F+ y del 10% en la TE CALR+ ( $p=0.8$ ). Los pacientes tratados con antiagregantes presentaron una menor probabilidad de trombosis que los que se siguieron sin ningún tipo de tratamiento pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (probabilidad a 5 años 7% frente a 18%,  $p=0.2$ ). El análisis de interacción mostró que los pacientes con TE JAK2V617F+ que no recibían antiagregantes tenían una mayor probabilidad de trombosis que el resto de pacientes (probabilidad de trombosis a 5 años del 25% frente a 7%,  $p=0.06$ ). En el subgrupo de pacientes con TE CALR+ no hubo diferencias significativas entre los pacientes tratados con antiagregantes o no (probabilidad de trombosis a 5 años 11% versus 8%,  $p=0.8$ ). En cuanto al riesgo de hemorragia grave, ni el tratamiento antiagregante ni el estado mutacional de JAK2 o CALR se asociaron a una mayor probabilidad, mientras que la trombocitosis  $>1000 \times 10^9/L$  se asoció a un riesgo incrementado de hemorragia (HR: 3.8. IC95%: 1.3-11.7,  $p=0.02$ ). En el análisis de interacción la mayor probabilidad de hemorragia grave se observó en los pacientes con trombocitosis  $>1000 \times 10^9/L$  tratados con antiagregantes.

**Conclusiones:** en la TE de bajo riesgo en abstención citorreductora, los pacientes con mutaciones en CALR no obtienen beneficio clínico de la antiagregación plaquetaria.

### CO-034

#### ¿LAS CÉLULAS ENDOTELIALES PERTENECEN AL CLON LEUCÉMICO EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA? PAPEL DE LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES

Lopes Ramos T<sup>1</sup>, Sánchez-Abarca LI<sup>1</sup>, López-Ruano G<sup>2</sup>, Muntión S<sup>1</sup>, Preciado S<sup>1</sup>, Hernández-Ruano M<sup>1</sup>, Rosado B<sup>3</sup>, De las Heras N<sup>4</sup>, Chillón MC<sup>1</sup>, Hernández-Hernández Á<sup>2</sup>, González M<sup>1</sup>, Sánchez-Guijo F<sup>1</sup>, Del Cañizo C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca; <sup>2</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular; Universidad de Salamanca; <sup>3</sup>Servicio de Hematología; Hospital General de Segovia; <sup>4</sup>Servicio de Hematología; Complejo Hospitalario de León

**Introducción:** La leucemia mieloide crónica (LMC) se caracteriza por la presencia del cromosoma Filadelfia (Ph+)-t(9;22)(q34;q11) que origina el gen de fusión BCR-ABL. Puesto que en ocasiones las células endoteliales de los pacientes con LMC son BCR-ABL+ se ha sugerido que la enfermedad pueda iniciarse en un progenitor inmaduro hemangioblástico. Recientemente se ha descrito que las vesículas extracelulares (VE) liberadas por las células Ph+ se incorporan a las células endoteliales y modulan la angiogénesis. El objetivo de este trabajo fue evaluar si las VE liberadas por células hematopoyéticas BCR-ABL+ transportan el oncogén y si la incorporación de estas VE a las células endoteliales conduce a la expresión de BCR-ABL mRNA y de la oncoproteína.

**Métodos:** Se utilizaron las líneas celulares K562 (Ph+), EA.hy926 (endotelial) así como muestras de pacientes con LMC-Ph+ de nuevo diagnóstico. El aislamiento y la caracterización de las VE se realizó a partir de medio condicionado procedente del cultivo de la línea K562 deprivado de suero durante 24h. Las VE de los pacientes de nuevo diagnóstico se obtuvieron del plasma. Se aislaron por ultracentrifugación y se caracterizaron por microscopía electrónica de transmisión (MET) y Western blot (WB-CD63) (marcador de la VE). Para los ensayos de incorporación, las VE de ambas fuentes se marcaron con un colorante verde fluorescente y se incubaron con la línea celular endotelial durante 4, 24, 48 y 72h. La incorporación se analizó mediante citometría de flujo (CF) y microscopía de fluorescencia (MF). Los estudios de expresión de BCR-ABL, se realizaron por PCR cuantitativa (TaqMan) y para los estudios de incorporación se empleó el anticuerpo anti c-ABL humano.

**Resultados:** La caracterización mediante ME reveló las VE procedentes de la línea K562 y del plasma de pacientes presentaban un tamaño y la morfología característicos y eran positivas por WB la tetrasparina CD63, el marcador característico de las VE. Mediante RT-PCR se detectó la expresión de BCR-ABL en las VE-K562 y en las VE-plasma de los pacientes. En el análisis de incorporación de las VE en las células endoteliales se observó tras 4h, mediante CF y MF la presencia de las VE procedentes de células K562. A las 24h, porcentaje de células endoteliales EA.hy926 que

las habían incorporado era superior al 95%. Tras la incorporación de VE procedentes del la línea K562 y de los pacientes analizamos por RT-PCR la presencia de BCR-ABL que fue siempre positiva en los experimentos realizados (n=4 VE de K562; n=2 experimentos con VE del plasma de pacientes). Confirmamos mediante WB la presencia de la proteína oncogénica en las células endoteliales tras la incorporación de las VE.

**Conclusión:** Las células endoteliales que incorporan las VE liberadas de células Ph+ (K562) y de plasma de pacientes recién diagnosticados de LMC adquieren BCR-ABL mRNA y la oncoproteína. Estos resultados cuestionan la hipótesis de que las células endoteliales sean parte del clon tumoral Ph+ en la LMC.

#### CO-035

##### TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL EN EUROPA: ESTUDIO OBSERVACIONAL DE 3649 PACIENTES DE ALTO RIESGO (EXELS)

Besses C<sup>1</sup>, Bello-López JL<sup>2</sup>, De la Serna J<sup>3</sup>, Hernández-Boluda JC<sup>4</sup>, Loscertales J<sup>5</sup>, Griesshammer M<sup>6</sup>, Gugliotta L<sup>7</sup>, Harrison C<sup>8</sup>, Kiladjian JJ<sup>9</sup>, Hamdani M<sup>10</sup>, Achenbach H<sup>11</sup>, Birgegård G<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; Hospital del Mar-IMIM; Barcelona; España; <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago; Santiago; España; <sup>3</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre; Madrid; España; <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario; Valencia; España; <sup>5</sup>Hospital Universitario La Princesa; Madrid; España; <sup>6</sup>Servicio de Hematología y Oncología; Johannes Wesling Medical Center; Minden; Alemania; <sup>7</sup>Servicio de Hematología; 'L e A Seragnoli'; St Orsola-Malpighi Hospital; Bologna; Italia; <sup>8</sup>Servicio de Hematología; Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust; London; Reino Unido; <sup>9</sup>APHP; Hôpital Saint-Louis; Centre d'Investigations Cliniques; Paris; Francia; <sup>10</sup>Global Biometrics; Shire Pharmaceuticals; Wayne, PA; USA; <sup>11</sup>Research & Development; Shire AG; Eysins; Suiza; <sup>12</sup>Servicio de Hematología; Uppsala University; Uppsala; Suecia

**Introducción:** El estudio de Evaluación a Largo Plazo de la Eficacia y Seguridad de Xagrid (EXELS) (NCT00567502) es el mayor estudio observacional prospectivo realizado hasta la fecha en pacientes (pcts) con trombocitemia esencial (TE) de alto riesgo.

**Objetivos:** Principal: evaluar los resultados de seguridad y embarazo con anagrelida (ANA) en comparación con otros tratamientos citorreductores (CRT). Secundarios: eficacia valorada mediante incidencia de eventos trombohemorrágicos y disminución del recuento plaquetario.

**Métodos:** Se reclutaron en 13 países europeos (2005-2009) pct's con TE de alto riesgo (al menos un criterio: >60 años, evento trombótico previo, recuento plaquetario >1000 x 10<sup>9</sup>/L) que requirieran CRT. Los datos, incluyendo eventos predefinidos (PDEs), se recogieron cada 6 meses durante 5 años. Debido a la naturaleza observacional del estudio los resultados se calcularon como tasas de evento por 100 pacientes/año de exposición y por tratamiento recibido en el momento del evento.

**Resultados:** 3649 pct's se clasificaron según su tratamiento en la inclusión del estudio en: ANA (n=804), ANA+otros CRT (n=141), Otros CRT (n=2666). Aproximadamente el 80% de los pct's recibieron hidroxiurea (HU) o ANA, y el 69,8% recibió antiagregantes. En el momento de la inclusión, la mediana de edad en ANA y ANA+Otro fue inferior respecto a Otros CRT (55.5 y 59.0 años vs 70.0 años). Tasa de evento trombótico arterial: similar en ANA (1,63) y en Otros CRT (1,62). Tasa de eventos trombóticos venosos: 0,35 vs 0,57, respectivamente. Tasa de evento hemorrágico mayor: superior en ANA, sobre todo en pct's tratados con antiagregantes (1,24). 105 pct's se transformaron a mielofibrosis (MF) y 62 a leucemia aguda (LA). Tasa de transformación a MF: similar en ANA (1,31) y ANA+ Otros CRT (1,27), e inferior en Otros CRT (0,32). Tasa de transformación a LA: 0,17, 0,46 y 0,33, respectivamente. En pct's que únicamente recibieron ANA o HU, la tasa de transformación a MF fue superior en ANA que en HU (0,78 vs 0,17), mientras que la transformación a LA fue superior en HU que en ANA (0,22 vs 0). Todos los pct's que recibieron ANA y se transformaron a LA habían recibido previamente HU. PDEs: neoplasias no hematológicas (NNH) fueron el evento más frecuente en Otros CRT. Un 57,4% de los fallecimientos se atribuyó a un PDE: la transformación (tasa 1,9) a LA (1,3), y las NNH (1,6) fueron las causas más frecuentes de muerte relacionada con PDE.

**Conclusiones:** 1. Los pct's con ANA eran más jóvenes que los que recibieron otros CRT. 2. Las tasas de eventos trombóticos fueron bajas; los eventos arteriales fueron similares en ANA y Otros CRT, y los eventos venosos fueron inferiores en ANA comparado con Otros CRT. 3. La hemorragia fue más frecuente en ANA+antiagregantes, mientras que las NNH fueron más frecuentes en Otros CRT. 4. La transformación a MF y LA fue mayor en ANA y en HU, respectivamente.

#### CO-036

##### INCIDENCIA DE SEGUNDAS NEOPLASIAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC): ¿CARCINOGENICIDAD DE LOS INHIBIDORES DE TIROSÍN QUINASA (ITKs) O MAYOR PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER?

Montero Cuadrado MI<sup>1</sup>, Domínguez MA<sup>2</sup>, Blum A<sup>2</sup>, Portero MA<sup>3</sup>, González Campos J<sup>2</sup>, Falantes JF<sup>2</sup>, Parody Porras R, Martino Galiana ML<sup>2</sup>, Pérez Simón JA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen Del Rocío; <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Del Rocío De Sevilla; <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena

**Introducción:** Con el éxito de la terapia con ITKs en LMC, los efectos a largo plazo de estos fármacos, que en principio se mantienen indefinidamente en los pacientes, continúan documentándose. Datos iniciales en modelos animales de cambios neoplásicos en tracto genitourinario, tracto gastrointestinal y glándulas adrenales plantearon la posibilidad de riesgo aumentado de segunda neoplasia aunque los estudios realizados son controvertidos. Por otro lado, la corta supervivencia de los pacientes en la era preimatinib hace difícil estimar si los enfermos presentaban de por sí mayor predisposición individual al cáncer.

**Objetivo:** Analizar la incidencia de segundas neoplasias de un grupo de pacientes diagnosticados de LMC y correlacionarlas con la estimadas en la población general.

**Pacientes y método:** Estudiamos 88 pacientes diagnosticados de LMC en el periodo comprendido entre septiembre de 1992 y marzo de 2015. Todos los pacientes fueron diagnosticados de la enfermedad en base a estudio medular con análisis citogenético convencional y técnicas moleculares para determinación de bcr-abl. La mediana de edad del grupo fue 47,5 años (rango 8-4 años). El 32% fueron mujeres y 68% fueron varones. Dos de ellos debutaron en fase avanzada (0,02%) y el resto en fase crónica de la enfermedad. La mediana de tiempo en tratamiento con ITKs fue de 79 meses (6,5 años). Se compararon las frecuencias de neoplasias con los datos epidemiológicos de los registros nacionales proporcionados por el ministerio de Sanidad. El análisis se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

**Resultados:** Se documentaron un total de 9 segundas neoplasias (0,1%): 2 neoplasias hematológicas, una leucemia linfática crónica y un linfoma difuso de células grandes B gástrico, y 5 neoplasias no hematológicas, un carcinoma de mama, 2 adenocarcinomas gástricos, 2 adenocarcinomas de colon y 2 adenocarcinomas de próstata. La mediana de edad fue de 69 años (rango 45-82 años). La mediana de tiempo con ITKs fue de 75 meses (rango 5-148 meses). Todos ellos recibían imatinib a dosis de 400 mg al día. El 22,2% de los pacientes fallecieron por progresión de su neoplasia. La frecuencia de neoplasias sólidas en los pacientes fue mayor que la descrita para la población de edad similar en España: mama 0,02% vs 0,0005% en mujeres españolas, adenocarcinoma gástrico 0,02% vs 0,0003% en población española, adenocarcinoma de próstata 0,03% vs 0,002% en varones españoles y adenocarcinoma de colon 0,02% vs 0,06% en población española. En los pacientes que precisaron tratamiento quimioterápico, se mantuvo en todo momento el tratamiento con ITKs, sin interferencia en tolerancia.

**Conclusiones:** La frecuencia de segundas neoplasias en pacientes con LMC está incrementada en nuestra serie con respecto a la población española de similar edad. Salvo en un enfermo, el diagnóstico de las mismas se efectuó en pacientes que llevaban largo tiempo en tratamiento con ITKs, con lo que éstos, por su efecto sobre otras cinasas, podrían tener un papel en la carcinogénesis. La elevada frecuencia de carcinoma del tracto digestivo hace aconsejable su despistaje en casos de anemización no atribuible al ITK.

## Eritropatología

CO-037

### PROFILINA-2, UNA NUEVA PROTEÍNA EN EL METABOLISMO DEL HIERRO

Sanchez Fernandez M<sup>1</sup>, Lusciati S<sup>1</sup>, Pilo-Boyl P<sup>2</sup>, Galy B<sup>3</sup>, Gutiérrez L<sup>3</sup>, Shvartsman M<sup>3</sup>, Couso J<sup>3</sup>, Negro A<sup>3</sup>, Hentze M<sup>3</sup>, Witke W<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Josep Carreras contra la leucemia (IJC); <sup>2</sup>University of Bonn; Institute of Genetics; Bonn; Germany; <sup>3</sup>EMBL; Heidelberg; Alemania

El sistema regulador de hierro IRP/IRE (iron regulatory protein/iron-reponsive element) juega un papel central en el control de la homeostasis del metabolismo del hierro celular. Usando una metodología "high throughput" hemos identificado nuevos ARNm que interactúan con IRP1 y IRP2. Entre los ARNm identificados, hemos estudiado más a fondo Profilina2 (Pfn2), una proteína implicada en la endocitosis y la liberación de neurotransmisores. El objetivo de este trabajo es caracterizar Pfn2 como un nuevo ARNm diana de las IRPs y estudiar su papel en la homeostasis del hierro. El ARNm de ratón y humano de Pfn2 se estudió mediante un método no radiactivo de EMSA (*electrophoretic mobility shift assays*) competitivo usando proteínas IRP1 y IRP2 recombinantes. Para probar la capacidad de respuesta de Pfn2 a la actividad IRP, se analizaron los niveles de ARNm Pfn2 en ratones con deficiencia de IRP1 intestinal y IRP2. El hierro lábil celular (LIP, labile iron pool) se midió en las líneas celulares HeLa y Hepa1-6 con sobreexpresión transitoria o estable de Pfn2. Se analizó el contenido de hierro de diversos tejidos derivados de ratones knock-out para Pfn2, mediante absorción atómica o un ensayo colorimétrico. Además en estos tejidos se analizaron niveles de ARNm y de proteínas de genes relacionados con el metabolismo del hierro.

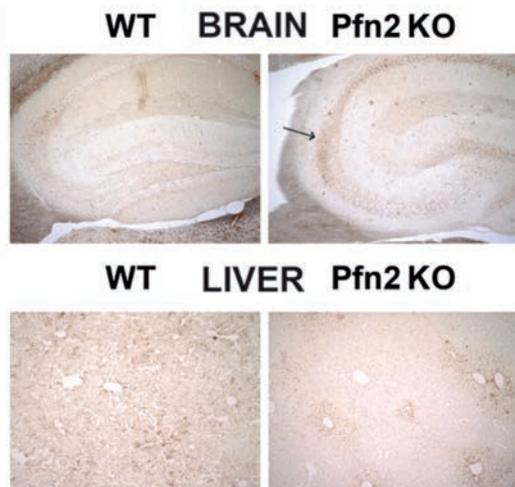


Figura 1.

La combinación de experimentos con EMSA y análisis bioinformático permitió la identificación de un nuevo elemento respondedor de hierro (IRE) conservado en el 3'UTR del ARNm de Pfn2 que presenta un bucle apical hexanucleotídico atípico (AAGUGG). Se halló que el nivel de ARNm Pfn2 estaba significativamente reducido en muestras duodenales de ratones KO para IRP1 y IRP2 específicos de intestino, lo que sugiere que las IRPs ejercen un efecto positivo sobre la expresión del ARNm de Pfn2 *in vivo*. Además, la sobreexpresión del cDNA de Pfn2 en células HeLa y Hepa1-6 reduce los niveles de LIP en comparación con las células control. Finalmente, el análisis de los ratones KO para Pfn2 mostró acumulación de hierro en áreas discretas del cerebro (bulbo olfatorio, hipocampo y mesencéfalo) junto con una deficiencia de hierro hepático acompañada de una reducción de la ferritina. Este fenotipo es muy novedoso y atípico en ratones KO con alteraciones de genes involucrados en el metabolismo del hierro. Nuestros resultados indican que Pfn2 está controlado por el sistema de regulador IRP *in vivo* y que Pfn2 es un nuevo gen del metabolismo del hierro que modula la homeostasis del hierro en líneas celulares y ratones. Financiación: Este trabajo se ha realizado con el apoyo de la subvención SAF2012-40106 del MINECO, la ayuda CIVP16A1857 "Ayudas a Proyectos de Investigación en Ciencias de la Vida - Fundación Ramón Areces", la ayuda 2014 SGR225 (GRE) de la Generalitat de Cata-

lunya y el apoyo económico de la Fundación Internacional Josep Carreras i de la Obra Social "la Caixa" a MS. La contratación de MS ha sido financiada por un contrato Ramón y Cajal del Ministerio de Ciencia e Innovación español (RYC-2008-02352) hasta Febrero del 2015.

CO-038

### C15ORF41 (C.398A>T (ASP133VAL)): UNA NUEVA MUTACIÓN ASOCIADA A ANEMIA DESERITROPOYÉTICA CONGÉNITA TIPO I

Rocha SP<sup>1</sup>, Magalhães MT<sup>1</sup>, Ramalheira S<sup>1</sup>, Almeida H<sup>1</sup>, Pereira J<sup>1</sup>, Maia R<sup>2</sup>, Jollerstrom P<sup>2</sup>, Bento C<sup>1</sup>, Ribeiro ML<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematología Clínica – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; <sup>2</sup>Unidade de Hematologia do Hospital de Dona Estefânia; Centro Hospitalar de Lisboa Central

**Introducción:** La anemia deseritropoyética congénita tipo I (CDA I) es una anemia hemolítica congénita muy rara, de transmisión autosómica recesiva, que resulta de una eritropoyesis ineficaz. En Europa están descritos 130 casos. Se caracteriza por presentar diversos grados de anemia macrocítica con cambios morfológicos típicos en los precursores eritroides en la médula ósea y una reticulocitosis desproporcionadamente baja en relación con el grado de anemia. La mayoría (80%) de los casos de CDA I descritos tiene una mutación en el gen CDAN1, localizado en el cromosoma 15q15.2. En un intento de comprender la fisiopatología de la CDA I, algunos casos sin mutaciones en CDAN1 fueron estudiados por secuenciación genómica (WGS) y en 2013 han sido identificadas, en dos familias, dos mutaciones en homocigotía, en el gen C15orf41: c.533T>A (p.Leu178Gln) y c.281A>G (p.Tyr94Cys). Recientemente el estudio WGS500 detectó la mutación c.533T>A (p.Leu178Gln) en homocigotía asociada a CDA I. Presentamos un nuevo caso de CDA I asociada a una nueva mutación missense, en homocigotía, en el gen C15orf41, aún no descrita en la literatura.

**Desarrollo:** Niño de 6 años, caucásico, hijo de padres consanguíneos (primos en primer grado), que fue referenciado por anemia neonatal, con hepatomegalia (2 cm por debajo del reborde costal). Presenta anemia normocítica normocrómica (Hb 8-10,9 g/dL), reticulocitos de 93,0-111,6 x10<sup>3</sup>/μL, RDW elevado (25-29%), aumento de la LDH (1138U/L; N: <900), bilirrubina y ferritina normales. Ha necesitado de 3 transfusiones de hematías hasta los 3 meses de edad, en contexto de urosepsis, manteniéndose clínica y analíticamente estable desde entonces. La médula ósea a los 3 meses de edad mostró hiperplasia eritroide con señales de deseritropoyesis (maduración núcleo/citoplasma asincrónica, eritroblastos binucleados y algunos dismórficos). Se han excluido las causas más comunes de anemia hemolítica congénita y adquirida. Se descartaron mutaciones en el gen SEC23B, CDAN 1, KLF, GATA 1, manteniéndose el niño en vigilancia. Cuando se descubrió el gen C15Orf41, se procedió a su secuenciación, y se ha detectado la mutación c.398A>T (Asp133Val) en homocigosis. El análisis *in silico* de esta mutación sugiere "probably damaging". Los padres son heterocigotos para la misma mutación, asintomáticos y sin alteración de los parámetros hematológicos.

**Conclusiones:** La CDA tipo I es una enfermedad muy rara. Su presentación habitual ocurre en la primera década de vida, todavía, el diagnóstico frecuentemente se retrasa, en especial en los casos más leves, por se confundir con una anemia hemolítica de otra etiología. El diagnóstico asienta en criterios clínicos y datos laboratoriales: anemia congénita, cifra de reticulocitos, que suele ser inferior a lo esperado para la anemia, hiperbilirrubinemia, eritropoyesis ineficaz y típica apariencia morfológica de los eritroblastos en la médula ósea, pero lo más importante sigue siendo la sospecha diagnóstica. En la última década la investigación molecular de las CDA ha permitido una mejor definición de la enfermedad y la elucidación de algunos de sus mecanismos fisiopatológicos. El caso clínico descrito contribuye con una nueva mutación en un gen recientemente descubierto asociado a CDA tipo I.

CO-039

### HOW WE TREAT SURGICAL PNH PATIENTS: EXPERIENCIA DEL REGISTRO ESPAÑOL DE HPN

De la Iglesia S<sup>1</sup>, Cedena T<sup>2</sup>, Gómez Roncero MI<sup>3</sup>, Arrizabalaga B<sup>4</sup>, Villegas A<sup>5</sup>

<sup>1</sup>H.U.G.C. doctor Negrín; <sup>2</sup>H.U. 12 de Octubre; <sup>3</sup>C.H. Toledo; <sup>4</sup>H.U. Cruces; <sup>5</sup>H.U. Clínico San Carlos

Los pacientes afectos de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) frecuentemente precisan cirugía por complicaciones derivadas de su patología de base. Es sabido que el acto quirúrgico, la anestesia y las complicaciones de la cirugía como son la inflamación y la acidosis son factores predisponentes de la hemólisis debido a la activación del complemento. El objetivo de esta comunicación es revisar la práctica clínica habitual en estos pacientes y los resultados obtenidos.

**Pacientes, material y método:** Recogimos los datos de seis actos quirúrgicos pertenecientes a cinco pacientes varones afectos de HPN (4 HPN clásicas y 1 HPN-AA), con una elevada clona (55-99% en PMN) y que recibían tratamiento habitual con Eculizumab. La cirugía consistió en una colecistectomía laparoscópica en tres casos, un shunt porto-sistémico intrahepático transyugular, una derivación esplenorenal distal y una ligamentoplastia laparoscópica con injerto de aquiles. La edad en el momento de la intervención fue de 38-58 años. Se administró la dosis habitual de Eculizumab (900 mg) en todos los casos menos en uno en el que se aumentó a 1.200 mg (Acto quirúrgico 6), dado que dicho paciente había presentado hemólisis en una intervención previa (Acto quirúrgico 5). En ningún caso se administró una dosis extra, sino que se adaptó la fecha de la cirugía o se adelantó la dosis habitual de Eculizumab. El tiempo entre la última dosis recibida y la cirugía fue de 1 día en la mayoría de los pacientes (1 día-1 semana).

**Resultados:** En cuatro de los casos se precisó transfusión por complicaciones hemorrágicas. Solamente se objetivó aumento de la hemólisis (aumento de LDH y aparición de hemoglobinuria en uno de los procedimientos (Acto quirúrgico 5) una semana después de la cirugía. Ese paciente fue sometido al año siguiente a otra operación (Acto quirúrgico 6), aumentándose la dosis pre-cirugía y no presentando hemólisis en esta última ocasión.

Tabla 1.

Acto quirúrgico	Edad cirugía	Procedimiento	Dosis Eculizumab preQx	Tiempo dosis-Qx(días)	Transfusión	Aumento hemólisis postQx
1	56	Colecistectomía laparoscópica	900mg	2	2 CH	NO
2	58	Colecistectomía laparoscópica	900mg	1	2 CH	NO
3	38	Shunt porto-sistémico (TIPS)	900mg	7	4 CH	NO
4	46	Derivación esplenorenal distal	900mg	1	4 CH 1 pool plaq	NO
5	49	Ligamentoplastia	900mg	1	NO	SI (1 semana tras Qx)
6	50	Colecistectomía laparoscópica	1200mg	1	NO	NO

**Discusión:** Según nuestra experiencia, parece recomendable adaptar el momento de la cirugía o modificar el esquema terapéutico habitual para distanciar lo menos posible la última dosis de Eculizumab y la cirugía. Incluso se podría valorar aumentar la dosis habitual o añadir una dosis extra para minimizar la hemólisis en los pacientes de alto riesgo o con antecedentes de episodios hemolíticos tras otra intervención quirúrgica.

## Bibliografía

- Ando K, Gotoh A, Yoshizawa S, Gotoh M, Iwabuchi T, Ito Y, Ohyashiki K. Successful cholecystectomy in a patient with aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during eculizumab treatment. *Ann Hematol.* 2012 Dec;91(12):1987-8.
- Van Bijnen ST, Vermeer H, Mourisse JM, de Witte T, van Swieten HA, Muus P. Cardiopulmonary bypass in a patient with classic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during treatment with eculizumab. *Eur J Haematol.* 2011 Oct;87(4):376-8.
- Guía clínica HPN: [http://www.sehh.es/documentos/42/HPN\\_guia\\_clinica\\_v1.pdf](http://www.sehh.es/documentos/42/HPN_guia_clinica_v1.pdf)

## CO-040

### PROGRAMA PILOTO: CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES EN CATALUÑA

Abad López J<sup>1</sup>, Mañú Pereira M<sup>2</sup>dm<sup>1</sup>, Marín JL<sup>2</sup>, Gutierrez V<sup>1</sup>, Llaudet E<sup>1</sup>, Vives Corrons JL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de eritropatología; Hospital Clínic de Barcelona; <sup>2</sup>Sección de errores congénitos del metabolismo; Hospital Clínic de Barcelona;

**Introducción:** Cataluña es la región de España con el mayor número de nacimientos de padres procedentes de África subsahariana. En 2007 se estimó que la prevalencia neonatal de la anemia de células falciformes en Cataluña era uno de 4.494 recién nacidos. La detección precoz de la

anemia de células falciformes permite establecer medidas preventivas para reducir la mortalidad de 8% a menos del 1% y mejora la calidad de vida de los pacientes. En marzo de 2013, desde la red catalana para el diagnóstico y seguimiento de hemoglobinopatías y talasemias - CATGLOBIN ([www.catglobin.cat](http://www.catglobin.cat)) y en colaboración con la Agencia de Salud Pública de Cataluña, se inició un programa piloto de cribado neonatal (CN) para la Enfermedad de Células Falciformes (ECF), con el fin de evaluar su inclusión en el programa oficial de cribado neonatal.

**Material y Método:** Todos los recién nacidos desde el 1 de marzo 2013 hasta el 28 febrero 2014 de los 15 hospitales de Cataluña que forman parte del CATGLOBIN (véase tabla), se incluyeron en el programa piloto de detección neonatal de la ECF. Para el cribado se utilizó la misma muestra de sangre del talón impregnada en papel absorbente estandarizada que se extrae en el programa oficial de cribado neonatal en Cataluña (PDPN). Las muestras se analizaron por HPLC mediante el analizador Newborn Screening Program- BioRad®.

Tabla 1.

### CENTROS CATGLOBIN

Hospital Clínic de Barcelona  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Hospital Infantil Sant Joan de Déu  
Hospital de la Vall d'Hebron  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol  
Consorti sanitari de Mataró  
Hospital de Granollers  
Hospital St. Jaume d'Olot  
Hospital Sant Jaume de Calella  
H Arnau de Vilanova  
Mútua de Terrassa  
Hospital Joan XXIII de Tarragona  
Hospital Verge de la Cinta  
Hospital Parc Taulí de Sabadell  
Hospital del Mar

**Resultados:** Resultados estimados tras la extrapolación de los resultados del piloto al total de nacimientos en Cataluña durante el mismo periodo de tiempo.

Tabla 2.

TOTAL POBLACION NEONATAL EN CATALUÑA*	71975	
FENOTIPO	INCIDENCIA ESTIMADA	1 DE CADA X
ENFERMEDAD DE CELULAS FALCIFORMES	0,0256	3909
BETA TALASEMIA MAYOR	0,005	20289
ALFA TALASEMIA (PÉRDIDA 2-3 ALELOS)	0,041	2448
RASGO FALCIFORME	0,693	144
PORTADOR Hb C	0,184	544
PORTADOR Hb D	0,017	5791
PORTADOR Hb E	0,021	4665
PORTADOR Hb X - BETA	0,025	3991
PORTADOR Hb X - ALFA	0,020	4973
SÍNDROMES BENIGNOS	0,011	9130

**Conclusiones:** Tras estos resultados, y situándose como la segunda enfermedad más prevalente de las actualmente incluidas en el PDPN, la Agencia de salud pública de Cataluña decidió implementar desde enero de 2015 el CN de la ECF de forma universal en el PDPN. Desde enero hasta el 15 de mayo se han analizado 26.323 bebés donde se han detectado ya los primeros 8 casos de ECF, situando la prevalencia por el momento en 1 enfermo de cada 3290 bebés, superior a la obtenida en el piloto. Lo que demuestra la importancia de la implementación de este programa.

## CO-041

### CUANTIFICACIÓN DE LOS FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES EN LA VARIABILIDAD DE LOS FENOTIPOS ERITROCITARIOS. RESULTADOS DEL ESTUDIO GAIT2

Remacha Sevilla AF<sup>1</sup>, Vilalta N<sup>2</sup>, Sardà MP<sup>1</sup>, Pujol-Moix N<sup>3</sup>, Ziyatdinov A<sup>4</sup>, Fontcuberta J<sup>2</sup>, Nomdedéu J<sup>1</sup>, Soria JM<sup>4</sup>, Souto JC<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; Hospital de Sant Pau; Barcelona; <sup>2</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis; Hospital de Sant Pau; Barcelona; <sup>3</sup>Departament de Medicina; Universitat Autònoma de Barcelona; <sup>4</sup>Unidad de Genómica de

Enfermedades Complejas; Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau; (IIB-Sant Pau); Barcelona

**Introducción:** Algunos fenotipos relacionados con los eritrocitos han sido implicados en el riesgo de trombosis. Por ese motivo, hemos estudiado una amplia batería de fenotipos eritrocitarios en el proyecto GAIT2 (Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia 2). Algunos fueron investigados en el proyecto precedente GAIT1 (1995-1997). El primer paso es describir las fuentes de variabilidad de estos fenotipos complejos (resultado de la acción de factores genéticos y ambientales)

**Objetivo:** Valorar la heredabilidad y efecto del ambiente en los fenotipos eritrocitarios. Replicar hallazgos previos (GAIT1) y cuantificar las causas de variabilidad.

**Metodología:** La muestra GAIT 2 se compone de 935 individuos en 35 grandes familias, reclutadas por contener pacientes con trombosis inexplicada. Las variables eritrocitarias estudiadas fueron: los recuentos eritrocitarios y sus índices (Hb, Hto, recuento de hematíes, VCM, HCM, CCMH, RDW); los reticulocitos, sus índices madurativos y la fracción inmadura de reticulocitos (IRF, immature reticulocyte fraction); la haptoglobina sérica (Hp); los parámetros férricos (FE, sideremia; CAP, capacidad total de transporte de Fe; SAT, índice de saturación de transferrina; FT, ferritina sérica; sRTF, receptor soluble de la transferrina); los factores de maduración (B12, vitamina B12; FOS, folato sérico; FOE, folato eritrocitaria y Hcy, homocisteína sérica). Se ha determinado su heredabilidad ( $h^2$ ) (la proporción de la varianza fenotípica atribuible al efecto de los genes), el efecto de varias covariables (sexo, edad, tabaquismo, anticonceptivos orales) y el efecto domiciliario (household). El análisis matemático utiliza los modelos de componentes de la varianza (Sequential Oligogenic Linkage Analysis Routines. SOLAR, version 6.6.2, official).

**Resultados:** En los recuentos e índices eritrocitarios, la  $h^2$  fue significativa en todos, oscilando entre 0,32 (Hb) y 0,55 (VCM). La variabilidad atribuida a las covariables fue significativa y osciló entre 0,09 y 0,37 (Hb). En los reticulocitos y sus fracciones la  $h^2$  fue significativa (entre 0,16 y 0,53). La  $h^2$  de la Hp fue de 0,44, observándose un efecto de las covariables ambientales (0,13) tabaquismo y edad. En los parámetros férricos la  $h^2$  fue significativa en todos ellos, destacando la de CAP (0,45) y el sRTF (0,33), con un efecto household también significativo en todos (de 0,11 a 0,13). Se observó un efecto de las covariables (edad, sexo y tabaquismo) sobre la FT (0,31). En cuanto a los factores de maduración, la  $h^2$  fue significativa oscilando entre 0,26 (Hcy) y 0,47 (B12). Se comprobó un efecto household (entre 0,11 y 0,22). Además fue significativa la variabilidad explicada por las covariables, como en la Hcy (0,41) y la anti-concepción, que disminuye los niveles de B12 y FOS.

**Conclusiones:** Todos los fenotipos eritrocitarios presentan un componente genético (heredabilidad) sustancial. Es decir, los genes juegan un papel primordial en la regulación de sus niveles sanguíneos. También se ha demostrado el efecto de varias covariables ambientales. El efecto household (habitualmente, la dieta compartida) es significativo, aunque de menor intensidad, en los fenotipos férricos, en Hcy y en B12.

## CO-042

### VALOR DIAGNÓSTICO DE LA HBA2 DISMINUIDA

Ropero Gr<sup>P1</sup>, De la Fuente-Gonzalo F<sup>1</sup>, Nieto JM<sup>1</sup>, González FA<sup>1</sup>, Villegas A<sup>1</sup>, Martínez R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H; Clínico San Carlos

**Introducción:** La HbA<sub>2</sub> alcanza su valor definitivo (2.5%-3.5%) al primer año de vida. Debido a esta baja expresión y a la ausencia de patología significativa no se considera relevante, pero mutaciones en el gen  $\delta$  que pueden originar  $\delta$ -talasemia y variantes de Hb de cadena  $\delta$ , son interesantes debido a las interferencias en la cuantificación de HbA<sub>2</sub>. La HbA<sub>2</sub> está constituida por cadenas de globina  $\alpha$  y  $\delta$  por tanto, alteraciones en cualquiera de estos genes podrían influir en los niveles de la HbA<sub>2</sub>. Presentamos hemoglobinopatías estructurales y talasemias, que cursan con niveles de HbA<sub>2</sub> disminuidos; así como la primera recopilación de mutaciones en el gen  $\delta$  globina encontradas en España.

**Material y Métodos:** 208 pacientes fueron analizados por presentar valores de HbA<sub>2</sub> inferiores a 2,5%, tanto microcíticas e hipocromas como normocíticas y normocrómicas, sin anemia ferropénica. Los niveles de HbA<sub>2</sub> y HbF así como las diferentes hemoglobinas se midieron y analizaron por HPLC de intercambio iónico (VARIANT™ II), las hemoglobinas estudiadas mediante electroforesis capilar zonal (Sebia) y las cadenas de globina por HPLC de fase reversa. El análisis genético mediante secuenciación automática de los genes  $\alpha$  y  $\delta$  y múltiples PCR para los genes  $\alpha$ .

Resultados:

Tabla 1.

TALASEMIAS	Hb A2 (%)	IC 95%	N
--/ $\alpha$	1.70	1.39-2.00	7
--/ $\alpha\alpha$	2.27	2.22-2.32	20
- $\alpha$ / $\alpha$	2.29	2.22-2.36	29
- $\alpha$ / $\alpha\alpha$	2.34	2.29-2.40	29
$\alpha\alpha$ / $\alpha\alpha^T$	2.22	2.01-2.43	9
$\delta\beta$ -talasemia heterocigota	2.35	2.31-2.39	12
$\delta\beta$ -talasemia homocigota	1.40		1
$\delta^+$ -talasemia	1.77	1.57-1.97	4
$\delta^0$ -talasemia	1.70		1
<b>TOTAL</b>			<b>112</b>
HEMOGLOBINOPATIAS	Hb A2 (%)	IC 95%	N
$\alpha 1$	1.94	1.73-2.15	16
$\alpha 2$	1.85	1.77-1.93	62
$\alpha 1/\alpha 2$	1.50	0.84-2.16	3
$\delta$	1.75	1.52-1.98	12
$\alpha 1$ homocigota	1.1		1
$\alpha 2$ homocigota	1.1		2
<b>TOTAL</b>			<b>96</b>

Tabla 2.

HEMOGLOBINOPATIAS	Hb A2 (%)
Hb B <sub>2</sub>	1.7
Hb B <sub>2</sub>	1.7
Hb A <sub>2</sub> -Yialousa	1.9
Hb A <sub>2</sub> -Yialousa	1.8
Hb A <sub>2</sub> -Yialousa	1.7
Hb A <sub>2</sub> -Madrid	0.9
Hb A <sub>2</sub> -Coburg	1.9
Hb A <sub>2</sub> -Coburg	2.0
Hb A <sub>2</sub> -Coburg	1.9
Hb A <sub>2</sub> -Coburg	1.7
Hb A <sub>2</sub> -Coburg	0.7
Hb A <sub>2</sub> -Babinga	2.2
TALASEMIAS	Hb A2 (%)
$\delta^0$ -talasemia (+26bp)	1.7
$\delta^+$ -talasemia	1.9
$\delta^+$ -talasemia	1.8
$\delta^+$ -talasemia	1.8
$\delta^+$ -talasemia	1.6

**Discusión:** Las 208 muestras, con una HbA<sub>2</sub><2.5%, presentaron en el gen  $\alpha$  o en el  $\delta$  globina anomalías de carácter cuantitativo (talasemias) o cualitativo (hemoglobinopatías estructurales). En la  $\alpha$ -talasemia, cuanto mayor es la pérdida de genes, menor son los niveles de HbA<sub>2</sub>, ya que los genes  $\alpha$  se combinan preferiblemente con los  $\beta$  para formar HbA. Las  $\delta^+$ -talasemias heterocigotas presentaron niveles más altos (1.77%) que las  $\delta^0$ -talasemia (1.70%). Se debe sospechar de una  $\delta$ -talasemia cuando, en condiciones de normalidad y sin ferropenia, los niveles de HbA<sub>2</sub> son inferiores al 2%, en estos casos la secuenciación directa del gen  $\delta$ , revelará una mutación puntual en estado heterocigoto u homocigoto. En las  $\delta\beta$ -talasemias, la homocigocidad presentó un porcentaje menor (1.40%) que el heterocigoto (2.35%). El descenso en los niveles de HbA<sub>2</sub> en las hemoglobinopatías de cadena  $\alpha$  se debe a que al existir una nueva cadena  $\alpha$  de globina ( $\alpha^A$ ) se conformaría su correspondiente variante de HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2^A\delta_2$ ), siendo mayor el descenso en el caso de homocigocidad, porque existe una menor síntesis de cadenas  $\alpha^A$  globina, independientemente del gen mutado ( $\alpha 1$  o  $\alpha 2$ ). En este trabajo se han identificado 5 variantes de cadena  $\delta$  ya que son relativamente comunes y generalmente fáciles de detectar no sólo porque reducen a la mitad el valor HbA<sub>2</sub> sino también porque suelen mostrar una segunda fracción de HbA<sub>2</sub> de casi la misma expresión, ya sea anterior o posterior a la HbA<sub>2</sub> normal. La variante Hb A<sub>2</sub>-Madrid ha sido descrita por primera vez en la literatura. Tanto las  $\delta$ -talasemias como las variantes de Hb de cadena  $\delta$ , son interesantes debido a las interferencias en la cuantificación de HbA<sub>2</sub> porque si se presentan en asociación con una  $\beta$ -talasemia ya que los portadores podrían ser mal diagnosticados y posibles parejas de riesgo ser aconsejadas erróneamente.

## CO-043

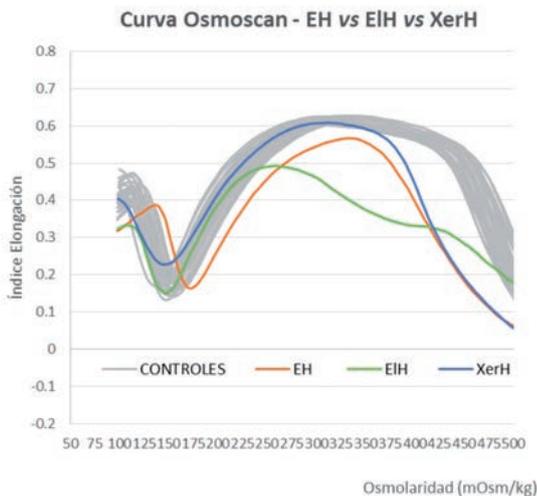
### ANÁLISIS DE LA ECTACITOMETRÍA DE GRADIENTE OSMÓTICO COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA EN LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS DEBIDAS A DEFECTOS EN LA MEMBRANA ERITROCITARIA

Llaudet Planas E<sup>1</sup>, Mañú Pereira Mdm<sup>1</sup>, Abad López J<sup>1</sup>, Reverté Royo M<sup>1</sup>, Gómez Ramírez P<sup>1</sup>, Gutiérrez Valle V<sup>1</sup>, Vives Corrons JL<sup>1</sup>

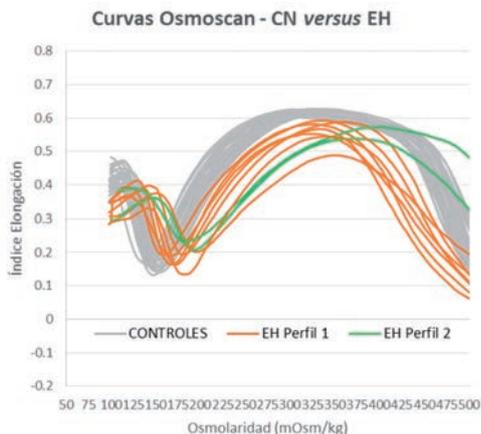
<sup>1</sup>Laboratorio de Eritropatología; Centro de Diagnóstico Biomédico; Hospital Clínic de Barcelona

**Introducción:** El déficit de proteínas de la membrana eritrocitaria causa inestabilidad y rigidez de la membrana y/o altera la hidratación de los hematíes. La ectacitometría es actualmente técnica de referencia para valorar la capacidad de deformación de los hematíes en un gradiente osmótico. El objetivo de este trabajo es analizar el uso de la ectacitometría de gradiente osmótico para el diagnóstico diferencial de membranopatías.

**Métodos:** En la ectacitometría de gradiente osmótico una fina capa de hematíes situados entre dos cilindros concéntricos se elongan debido a la rotación del cilindro exterior. El láser que incide en los eritrocitos deformados sufre difracción y de su análisis se obtiene una curva en función del índice de deformabilidad y la osmolaridad. Se analizaron los parámetros: Omin-resistencia osmótica, Elmax-deformabilidad, Ohyper-hidratación celular y AUC. Se realizó la prueba Osmoscan del equipo LoRRca (laser-assisted optical rotational cell analyzer) Maxsis osmoscan (RR Mechatronics, Holanda) en 45 muestras de adultos: 33 controles normales (CN) y 12 pacientes (9 esferocitosis hereditarias, EH; 1 eliptocitosis hereditaria, EIPH, y 2 xerocitosis hereditarias, XerH) remitidos al laboratorio para estudio de proteínas de membrana eritrocitaria desde marzo a mayo de 2015.



**Figura 1.** Perfiles de ectacitometría de gradiente osmótico característicos para esferocitosis hereditaria (naranja), eliptocitosis hereditaria (verde) y xerocitosis hereditaria (azul).



**Figura 2.** Comparación de los perfiles de ectacitometría de gradiente osmótico de los controles normales y los pacientes de esferocitosis hereditaria.

**Resultados:** Con los CN se definieron rangos de referencia de normalidad: Omin 139,2 - 171,1, Elmax 0,605 - 0,627, Ohyper 465 - 505,7 y AUC 160,1 - 180,6. Se estudiaron 3 membranopatías diferentes (EH, EIH y XerH), y para cada una de ellas se obtuvo un perfil específico de la enfermedad (Figura 1). En la EH se diferenciaron dos perfiles: 1) curva con forma de campana situada por debajo del patrón de normalidad y 2) curva desplazada completamente a la derecha (Figura 2). En el primer perfil EH, la media del valor Omin fue 175,57±12,91; para Elmax 0,56±0,036; para Ohyper 447,29±17,7 y para AUC 128,79±10,72; mientras que para el segundo perfil EH fueron: Omin 190±2,8 y Elmax 0,56±0,024 (el valor de

Ohyper no se pudo concretar, por lo que tampoco el de AUC). La comparación t-test de las medias de los valores de los CN y los dos grupos de EH indica que las diferencias son significativas estadísticamente (p<0,001) para el tamaño muestral que corresponde a cada grupo.

**Conclusiones:** La ectacitometría de gradiente osmótico es muy específica y permite realizar el diagnóstico diferencial entre esferocitosis, eliptocitosis y xerocitosis hereditaria gracias a los perfiles de curvas característicos que proporciona.

*Financiación por el proyecto de investigación HEALTH-F5-2013-602121 del European Seventh Framework Program de la Comisión Europea (FP7/2013-2018).*

**CO-044**

**INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y CRÓNICA EN UNA COHORTE DE PACIENTES DEL REGISTRO ESPAÑOL DE HPN**

De La Fuente GF<sup>1</sup>, Villegas AM<sup>2</sup>, Nuñez R<sup>3</sup>, Gaya A<sup>4</sup>, Cuevas MV<sup>5</sup>, Bosch Josep M<sup>6</sup>, Carral A<sup>7</sup>, Arrizabalaga B<sup>8</sup>, Fernández MdC<sup>9</sup>, Córdoba R<sup>10</sup>, Bravo P<sup>11</sup>, Lavilla E<sup>12</sup>, Monteserin C<sup>13</sup>, Hernández B<sup>14</sup>, Martínez Barranco P<sup>15</sup>, Jarque I<sup>16</sup>, Urbano Á, Urquía María A<sup>17</sup>, González FA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos; Madrid; <sup>2</sup>Hospital Clínico San Carlos; Madrid; <sup>3</sup>Hospital Virgen del Rocío; Sevilla; <sup>4</sup>Hospital Clínic Barcelona; <sup>5</sup>Hospital General Yagüe; Burgos; <sup>6</sup>Hospital Universitario Materno-Insular; Las Palmas de Gran Canaria; <sup>7</sup>Hospital de Sagunto; Valencia; <sup>8</sup>Hospital de Cruces; Bilbao; <sup>9</sup>Complejo Hospitalario de Toledo; <sup>10</sup>Fundación Jiménez Díaz; Madrid; <sup>11</sup>Hospital de Fuenlabrada; Madrid; <sup>12</sup>Hospital Lucus Agustí; Lugo; <sup>13</sup>Hospital de Getafe; Madrid; <sup>14</sup>Hospital General de Ciudad Real; <sup>15</sup>Hospital Fundación Alcorcón; Madrid; <sup>16</sup>Hospital La Fe de Valencia; <sup>17</sup>Hospital Donostia; San Sebastián

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad clonal que se caracteriza por presentar anemia hemolítica. La hemólisis intravascular y la hipercoagulabilidad, pueden producir trombosis o insuficiencia renal. El tratamiento con eculizumab ha demostrado ser eficaz en los pacientes con insuficiencia renal.

**Objetivos:** Evaluar la insuficiencia renal aguda y crónica (IRA e IRC) y cómo afecta el eculizumab a estos parámetros.

**Métodos:** De 128 pacientes registrados (Registro español de HPN, abril de 2014), 60 fueron diagnosticados con HPN clásica (47%). En 27 de estos casos (45%) se demostró IRA o IRC y fueron incluidos en este estudio retrospectivo y descriptivo.

**Resultados:** Se estudian 12 hombres y 15 mujeres con una edad media de 48,5 (±16,2) años. El clon HPN fue: 71,7% (±23,4) de granulocitos, 76,6% (±28,1) de monocitos y 42,3% (±23,6) de eritrocitos. 27 pacientes presentaron insuficiencia renal. 5 pacientes (18,5%) fueron diagnosticados de IRC sin IRA previa, 8 (29,6%) fueron diagnosticados de IRA, seguida de IRC y 14 (51,9%) solo presentaron IRA. En 20 casos el diagnóstico de IRA coincidió con una crisis hemolítica. Además, un paciente presentó 5 episodios de IRA y 4 pacientes presentaron 2 episodios. Los pacientes con IRA mostraron los siguientes valores medios en el diagnóstico: 3.880,3 (±2.253) UI/l de LDH, 8,1 (±1,9) g/dl de hemoglobina (Hb), 7,6% (±7,2) de reticulocitos, 117,3 (±46,7) mg/dl de urea, 4,4 (±2,3) de creatinina, 26.8 (±17,3) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de filtración glomerular y 534,8 (±492,1) mg/24 h de proteinuria. Además, 21 de los 22 pacientes presentaron hemoglobinuria, 15 de 16 hemosideruria y 9 de 15 cilindros urinarios. Finalmente, 6 pacientes con IRA necesitaron diálisis y hubo 14 recuperaciones completas, con una media de 13,3 (±7,6) días. Los valores medios de los pacientes diagnosticados con IRC fueron: 41,7 (±27,2) mg/dl de urea, 1,3 (±0,4) mg/dl de creatinina, 56,8 (±14,0) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de filtración glomerular y 814,4 (±614,0) mg/24 h de proteinuria. Tras el diagnóstico de HPN, la probabilidad estimada para evitar la IRA a los 5 años fue del 56,5% (IC 95%; 35,1, 73,3) y la mediana del tiempo sin un episodio de IRA se estimó en 7,3 (IC 95%; 2,2, 14,9) años. De la misma manera, la probabilidad estimada de evitar la IRC a los 5 años fue del 60,9% (IC 95%; 37,8, 77,7) y la mediana del tiempo sin diagnosticar una IRC se estimó en 14,5 (IC 95%; 3,8, ND) años. Finalmente, de 23 pacientes tratados con eculizumab, 20 continúan (media de 3,9 (±2,2) años). Los valores de la creatinina y el filtrado glomerular de los pacientes con IRC tratados indican una tendencia a la mejoría tras 18 meses (4 remisiones completas y 4 remisiones parciales). Si consideramos todos los pacientes tratados, solo 1 (5,3%) sufrió un episodio de IRA coincidente con choque séptico después del tratamiento. Todos los pacientes estaban vivos al final del estudio.

**Resumen:** Los resultados preliminares evidencian que en pacientes tratados con eculizumab IRA es baja y que IRC puede evolucionar favorablemente con el tiempo. Palabras clave: Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica, HPN, Tratamiento (Acute renal failure, Chronic renal failure, PNH, Treatment)

#### CO-045

### ANEMIA HEMOLÍTICA HEREDITARIA POR DÉFICIT DE GPI: DOS NUEVAS MUTACIONES EN UN VARÓN PORTUGUÉS

Manco L<sup>1</sup>, Bento C<sup>2</sup>, Relvas L<sup>2</sup>, Seabra C<sup>3</sup>, Ribeiro ML<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigação em Antropologia e Saúde (CIAS); Universidade de Coimbra; Portugal; <sup>2</sup>Serviço de Hematologia; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Portugal; <sup>3</sup>Serviço de Patologia Clínica; Hospital Infante D; Pedro; Aveiro; Portugal; <sup>4</sup>Centro de Investigação em Antropologia e Saúde (CIAS); Universidade de Coimbra; Portugal y Serviço de Hematologia; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Portugal

**Introducción:** La glucosa-6-fosfato isomerasa (GPI, EC 5.3.1.9), es una enzima dimérica que cataliza la isomerización reversible de la glucosa-6-fosfato (G6P) a la fructosa-6-fosfato (F6P), la segunda etapa de reacción de la glucólisis. La deficiencia de GPI es la segunda eritroenzimopatía más frecuente en la glucólisis y está asociada a anemia hemolítica no esferocítica de gravedad variable, en individuos homocigotos o heterocigotos compuestos para mutaciones en el gen GPI. Cerca de 50 casos han sido registrados en una variedad de grupos étnicos en todo el mundo. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, parámetros hematológicos y bioquímicos, y en la actividad de la enzima cuantificada en los glóbulos rojos. El gen GPI se encuentra localizado en el cromosoma 19q13.1, con 18 exones, y el cDNA (1,9 kb) codifica una proteína de 558 aminoácidos. La caracterización molecular de las variantes GPI descritas muestra que los defectos genéticos producen, en su mayoría, proteínas con inestabilidad enzimática. También se han observado mutaciones stop y de splicing. El objetivo de este trabajo es presentar la correlación genotipo/fenotipo de una anemia hemolítica hereditaria por déficit de GPI en un varón Portugués.

**Métodos:** Un hombre con 55 años de edad, natural del centro de Portugal, ha sido referido para elucidación de anemia crónica. Estaba asintomático y el examen físico era normal, excepto escleras ictericas; sin esplenomegalia. Presentaba anemia hemolítica leve (Hb 12,1 g /dL; reticulocitos 156x10<sup>9</sup>/L y una hiperbilirrubinemia ligera (bilirrubina total 4,6 mg/dL, no conjugada 4,2 mg/dL). La dosificación de la actividad de GPI reportó 10,2%, del normal (actividad PK 150% y actividad de G6PD 119%, del normal). Los parámetros hematológicos y las actividades de las enzimas GPI, PK y G6PD se midieron por métodos estándar. Después del consentimiento informado, se extrajo ADN genómico a partir de sangre periférica y los exones del gen GPI se analizaron mediante secuenciación (Sanger).

**Resultados:** El estudio molecular mostró la presencia de dos mutaciones GPI diferentes, no descritas previamente: la sustitución c.260G>C en el exón 3, que cambia el codón GCT para GGT y conduce a la sustitución p.Gly87Ala, y la segunda mutación es una delección c.1238delA en el exón 14, que altera el marco de lectura (mutación *frameshift*) y que resulta en la síntesis de aminoácidos incorrectos después del residuo 413 y terminación prematura de la traducción en el codón 436 (p.Gln413Arg fs\*24). Es prevista la formación de una subunidad R-PK truncada, con 435 aminoácidos, a que carece aproximadamente 25% de la secuencia correcta de aminoácidos COOH-terminal. El análisis bioinformático, usando PolyPhen-2, mostró una puntuación elevada (0,856) para la nueva mutación de sentido erróneo (p.Gly87Ala), con la predicción de un efecto posiblemente dañoso. En concordancia, el residuo Gly87 mostró una alta conservación de los non-mamíferos a los seres humanos, los cuales reflejan importantes características funcionales y/o estructurales.

**Conclusiones:** Este trabajo describe las dos primeras mutaciones GPI en un paciente portugués. Se identificó una heterocigosidad compuesta por dos nuevas mutaciones, asociada a una anemia hemolítica crónica ligera. La mutación c.1238delA es la primera delección de nucleótidos a ser descrita en la deficiencia de GPI.

#### CO-046

### ANÁLISIS DE LAS INDICACIONES MÉDICAS DE RASTREO DE HPN PARAMETROS BIOQUÍMICOS Y HEMATOLÓGICOS PREDICTORES DE PRESENCIA DE CLON HPN

Morado Arias M<sup>1</sup>, Perez-Andres M<sup>2</sup>, Freire Sandes A<sup>3</sup>, Vidriales MB<sup>4</sup>, Colado E<sup>5</sup>, Isusi P<sup>6</sup>, Noya MS<sup>7</sup>, Subirá D<sup>8</sup>, Serrano C<sup>9</sup>, Caballero T<sup>10</sup>,

Díaz JA<sup>11</sup>, Sempere A<sup>12</sup>, Álvarez B<sup>13</sup>, Minguela A<sup>14</sup>, Magro E<sup>15</sup>, Castejon C<sup>16</sup>, Merino J<sup>17</sup>, Lemes A<sup>18</sup>, Vescovi Gonçalves M<sup>3</sup>, Echaniz P<sup>19</sup>, Fernández Jimenez MC<sup>20</sup>, Bañas H<sup>21</sup>, Benavente C<sup>22</sup>, Corral A<sup>23</sup>, Orfao A<sup>1</sup>Serv; Hematología; Hosp Univ La Paz; Madrid; <sup>2</sup>Serv; Citometría; Univ; Salamanca; Salamanca; <sup>3</sup>División de Hematología y Citometría de Flujo; Fleury Group; São Paulo; Brasil; <sup>4</sup>Serv; Hematología; Hosp; Univ de Salamanca; Salamanca; <sup>5</sup>Serv; Hematología; Hosp Central Asturias; Oviedo; <sup>6</sup>Serv; Hematología; Hosp Basurto; Bilbao; <sup>7</sup>Serv Hematología; Complejo Hosp; Univ; A Coruña; A coruña; <sup>8</sup>Serv; Hematología; Hosp; Univ; Guadalajara; Guadalajara; <sup>9</sup>Serv Hematología; Fundación Jimenez Diaz; Madrid; <sup>10</sup>Serv Hematología; Hosp; Univ; Virgen del Rocío; Sevilla; <sup>11</sup>Serv; Hematología; Hosp Univ; Sant; Compostela; Santiago de Compostela; <sup>12</sup>Serv; Hematología; Hosp; Univ; La Fe; Valencia; <sup>13</sup>Lab; Central Comunidad de Madrid; Madrid; <sup>14</sup>Serv; Inmunología; Hosp; Virgen de la Arrixaca; Murcia; <sup>15</sup>Serv; Hematología; Hosp; Univ; Príncipe de Asturias; Alcalá de Henares; <sup>16</sup>Balague Center; Hospitalet de Llobregat; Barcelona; <sup>17</sup>Serv Inmunología Clínica Universitaria de Navarra; Navarra; <sup>18</sup>Serv; Hematología; Hosp; Univ; Dr; Negrin; Las Palmas de Gran Canaria; <sup>19</sup>Lab Unificado Donosti; Hosp de Donosti; San Sebastian; <sup>20</sup>Serv; Hematología; Compl; Hosp de Toledo; Toledo; <sup>21</sup>Serv; Hematología; Hosp; San Pedro Alcántara; Caceres; <sup>22</sup>Serv Hematología; Hosp; Clínico San Carlos; Madrid; <sup>23</sup>Hosp; Gregorio Marañón; Madrid

**Introducción:** El método de elección para el diagnóstico de Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es la detección de células deficientes en moléculas ancladas por GPI por citometría de flujo (CF). Ya que su rastreo se recomienda en múltiples indicaciones médicas, se necesita una adecuada selección de muestras basada en datos clínicos y analíticos que permita aumentar la rentabilidad del ensayo.

**Métodos:** Durante 5 años se recogieron prospectivamente los datos clínico-biológicos de 3938 muestras de rastreo de HPN por CF, de 24 centros españoles y un laboratorio de referencia en Brasil.

**Resultados:** De acuerdo con las indicaciones recomendadas por la Guía Nacional de la SEHH, la rentabilidad del rastreo de HPN fue del 14,3% (564 casos positivos/3938 casos totales). La rentabilidad fue mayor en pacientes con enfermedad medular asociada (29,8%; 270/906) tipo Aplasia Medular (AM, 44,9%; 243/541), Síndrome Mielodisplásico (SMD, 9,8%; 26/266) y neoplasias mieloproliferativas (NMP, 4,8%; 1/21). En aquellos pacientes sin diagnóstico previo de enfermedad medular, la frecuencia HPN fue menor (8,7%; 264/3032), siendo elevada en individuos con hemoglobinuria (47,9%; 35/73), anemia hemolítica (18,6%; 71/382) y anemia asociada a otra citopenia (22,4%; 88/393) o a trombosis (15,1%; 11/73), intermedia en casos con citopenia sin anemia (5,1%; 39/772), anemia aislada (3,6%; 17/468), siendo poco rentable en trombosis aisladas (0,4%; 3/800). No se detectaron casos de HPN en individuos con síntomas asociados distintos de los anteriores (0/149). Estudiando los parámetros clínico-biológicos, observamos que los casos con HPN (vs ausencia de HPN) presentaban un incremento significativo (p<0,05) de LDH (UI/L) y un descenso de haptoglobina (mg/dl) y hemoglobina (Hb gr/L), independientemente de la presentación clínica en forma de AM (LDH: 565±797 vs 346±419, Haptoglobina: 55±77 vs 113±114 y Hb: 97±28 vs 103±29), SMD (LDH: 518±265 vs 328±216, Haptoglobina: 29±48 vs 117±146 y Hb: 91±17 vs 102±22), Citopenia/Anemia no hemolítica (LDH: 850±1156 vs 385±407, Haptoglobina: 47±65 vs 114±173 y Hb: 94±23 vs 109±25) o Hemólisis (LDH: 1951±1731 vs 898±1354; Haptoglobina: 8±8 vs 30±44 y Hb 96±23 vs 105±28). Los datos de LDH y haptoglobina se confirman utilizando los ratios con el límite de detección de cada laboratorio. Además los pacientes con clon HPN tienen valores significativamente menores de plaquetas (x103/mcl) en todos los grupos (AM 68±75 vs 87±86, Citopenia/Anemia no hemolítica 85±76 vs 163±135, Hemólisis 156±96 vs 191±111) y hematíes (x103/mcl) (AM 2842±858 vs 3200±1023, Citopenia/Anemia no hemolítica 2937±782 vs 3733±969, Hemólisis 3051±653 vs 3444±1058). Por último, los casos de HPN sin diagnóstico previo de enfermedad medular presentaban valores significativamente reducidos de leucocitos totales (Lc), neutrófilos (Nt) y monocitos (Mn) (/mcl) en los casos con clones HPN, tanto en Citopenia/Anemia no hemolítica (Lc: 3854±1941 vs 5169±3656, Nt: 1838±1617 vs 2903±2860, Mn: 322±190 vs 411±363) como en Hemólisis. (Lc: 4565±2239 vs 7864±6470, Nt: 2613±1847 vs 5092±5207, Mn: 421±226 vs 566±590).

**Conclusiones:** La frecuencia de HPN es elevada (>10%) en casos con AM, hemólisis, hemoglobinuria y anemia no hemolítica asociada con otras citopenias o con trombosis, intermedia (1-10%) en casos con SMD, anemias no hemolíticas/citopenias aisladas, y muy baja (<1%) en pa-

cientes no incluidos en las indicaciones anteriores. En todos los grupos, la presencia de HPN se asocia además con valores disminuidos de haptoglobina, plaquetas y hemoglobina y LDH aumentada. La determinación de estos parámetros podría ser útil para aumentar la rentabilidad del rastreo de HPN.

## Terapias Transfusionales

### CO-047

#### VALOR PREDICTIVO DEL TEST DE LINFOCITOTOXICIDAD VS LUMINEX EN EL DIAGNÓSTICO DE LA REFRACTARIEDAD INMUNE A LA TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS. ESTUDIO PRELIMINAR CON ANÁLISIS DE 471 TRANSFUSIONES

Fornés Torres MG<sup>1</sup>, Chic Acevedo C<sup>2</sup>, Jiménez Alonso MA<sup>1</sup>, Llamas Poyato MJ<sup>2</sup>, Molina Alcaide JE<sup>3</sup>, Ventura García E<sup>1</sup>, Alvarez Rivas MÁ<sup>2</sup>, Gómez Villagrán JL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Regional Transfusión Sanguínea; Córdoba; <sup>2</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario Reina Sofía; Córdoba; <sup>3</sup>Servicio de Inmunología; Hospital Universitario Reina Sofía; Córdoba

**Introducción:** La refractariedad plaquetar puede ser una complicación mayor en el soporte hemoterápico de pacientes hematológicos, pudiendo estar implicados factores clínicos, farmacológicos o inmunes. En los inmunes, los anticuerpos frente al sistema HLA-I (anti-HLA-I) son los más frecuentes. La incorporación de la plataforma Luminex (SAB) en el diagnóstico puede ser de gran relevancia. El objetivo de este estudio es ponderar la utilidad de esta técnica frente a la tradicionalmente empleada (test de linfocitotoxicidad-LCT).

**Pacientes y métodos:** Realizamos un estudio retrospectivo de 67 pacientes con sospecha clínica de refractariedad o como screening pre-Trasplante de progenitores hematopoyéticos. La detección de anti-HLA se realizó mediante plataforma Luminex y test de LCT. 36 pacientes mostraron un resultado positivo con el método Luminex. Dieciocho de ellos (50%) presentaban además anticuerpos anti-HLA-I con el test de LCT. Las características de los 36 pacientes se muestran en tabla 1. Se calculó el ICC (incremento de contaje corregido) a las 18 horas post-transfusión de las 471 transfusiones de concentrados de plaquetas (CP) administradas a los 36 pacientes, considerándose no eficaces aquellas con ICC<5000. El seguimiento y análisis de las transfusiones se realizó hasta la remisión clínica y/o serológica de refractariedad. De las 471 transfusiones, 101 se realizaron con CP de aféresis (media plaquetas:  $3.0 \times 10^{11}$ ), de las que 56 se seleccionaron con diferentes estrategias de compatibilidad. La media de plaquetas pool fue:  $3.5 \times 10^{11}$ . La presencia de anti-HLA se consideró en base al PRA $\geq$ 20%. Agrupamos las transfusiones de pacientes con Luminex positivo según LCT positivo o negativo y analizamos las diferencias de recuperación plaquetar en función al ICC. El cálculo de la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de ambos test se realizó diferenciando las pruebas positivas (PRA $\geq$ 20%) de las negativas (PRA<20%) así como las transfusiones eficaces de las no eficaces.

Tabla 1.

N = 36	PACIENTES	Transfusiones de plaquetas (Unidades)	Detección HLA	
			LUMINEX (PRA $\geq$ 20%)	LCT (PRA $\geq$ 20%)
EDAD	47 (11-69)			
SEXO (H/M)	5/31			
DIAGNÓSTICOS				
LAM	11	200	169	86
MIELOMA MÚLTIPLE	7	29	26	13
SMD	6	66	66	55
LAL	5	73	73	41
AAS/A. Fanconi	3	66	66	38
LNH	2	7	4	0
Otros	2	30	19	19

**Resultados:** La detección de anti-HLA mediante test LCT se asociaba a una menor recuperación post-transfusional (ICC  $4161 \pm 388$  vs  $5055 \pm 320$ ,  $p < 0.001$ ). Sin embargo, las transfusiones con test LCT negativo, aunque con presencia de anti-HLA mediante plataforma Luminex, mostraron una adecuada recuperación (ICC  $6796 \pm 625$ ). Al considerar como positivo un PRA  $\geq$ 20% en cualquiera de los dos métodos, la detección de anti-HLA con de test LCT mostraba una peor recuperación ( $2663 \pm 423$  vs  $4871 \pm 364$ ,  $p < 0.001$ ). Al determinar la sensibilidad y la especificidad de cada prueba, se observó que la plataforma Luminex mostraba una mayor sensibilidad (89% vs 70%), mientras que el test de LCT mostraba

mayor especificidad (71% vs 19%), siendo el valor predictivo positivo de este último de un 77%.

**Conclusiones:** Los anticuerpos anti-HLA-I realmente trascendentes en la refractariedad plaquetar inmune son los que fijan complemento. Por ello el test de LCT, si bien menos sensible que Luminex, resulta más específico para el diagnóstico de esta entidad. Resultan imprescindibles estudios comparativos entre Luminex, con la adición de C1q y C4d, y test de LCT en el diagnóstico serológico de la refractariedad plaquetar inmune que discriminen los Acs citotóxicos de los no citotóxicos.

#### CO-048

##### DARATUMUMAB INTERFIERE EN LAS PRUEBAS PRETRANSFUSIONALES EN BANCO DE SANGRE

Carreño Gómez-Tarragona G, Miras Calvo F, Montejano Ortega L, Ceden Romero MT, Martínez López J

Hospital Universitario 12 de Octubre

**Introducción:** CD38 es una glicoproteína con función enzimática que participa en procesos de adhesión celular y transducción de señales, así como en procesos de activación, proliferación y maduración de linfocitos. Su expresión está aumentada en algunos tumores hematológicos, entre ellos el mieloma múltiple, lo que ha motivado el desarrollo de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de esta enfermedad. Dentro de ellos daratumumab ha presentado buenos resultados en ensayos clínicos fase I y II estando en desarrollo el ensayo fase III. Sin embargo, CD38 puede expresarse de forma variable y en baja densidad también en eritrocitos. La panreactividad al escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) que produce el plasma de los pacientes tratados con daratumumab se ha atribuido a este último hecho.

**Desarrollo:** Se han estudiado cinco pacientes que habían recibido tratamiento con daratumumab (tres en primera línea y dos en segunda). Siguiendo el protocolo establecido, determinamos grupo ABO-Rh y EAI previamente al tratamiento con daratumumab, siendo el EAI negativo en todos los casos. Tras el inicio de tratamiento, se realizó de nuevo EAI y Coombs directo a todos los pacientes. El Coombs directo fue negativo en todos ellos, mientras que el panel de once células mostró panreactividad inespecífica en todos los pacientes, en un caso hasta dos meses después de terminado el tratamiento con el anticuerpo. Adicionalmente, se realizó el panel de once células en papaína, negativizándose el EAI. Estos resultados coinciden con los previamente publicados (*Chapuy et al. Transfusion, 2015*), y tienen una importante implicación clínica dado que los pacientes con mieloma múltiple requieren soporte transfusional con relativa frecuencia. Por último, analizamos la expresión de CD38 por citometría de flujo en hematíes controles, en los de un paciente tratado y en las suspensiones de hematíes donantes del panel de once células. No conseguimos demostrar expresión de CD38 en la superficie de los hematíes en ninguna de las muestras estudiadas.

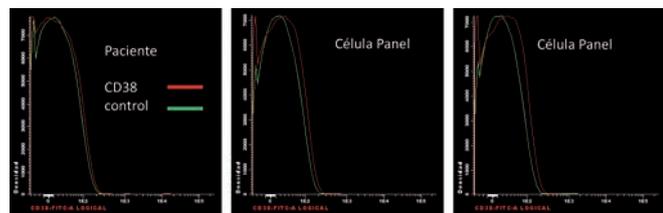


Figura 1

Estos datos, junto con la débil positividad mostrada en panel (máximo 2+ de aglutinación), y la conocida interferencia de otros anticuerpos monoclonales en determinaciones de laboratorio en las que se utilizan reacciones antígeno-anticuerpo podría indicar que la interferencia de daratumumab con las pruebas de EAI podría no estar mediada, al menos completamente, por la unión de CD38 en hematíes.

**Conclusiones:** Dados nuestros resultados podemos concluir que el suero de pacientes con daratumumab produce una panreactividad en el EAI, además de interferir en las pruebas cruzadas, incluso hasta dos meses después de terminado el tratamiento, pero puede ser revertida con test enzimáticos como la papaína. Por ello, consideramos que en estos pacientes se debe realizar EAI y fenotipado eritrocitario antes de recibir tratamiento, a fin de intentar utilizar sangre compatible (al menos para

los grupos con mayor implicación en reacciones transfusionales). Finalmente, nuestros resultados indican que este efecto de daratumumab podría no ser mediado completamente por CD38. Nuevos estudios en este sentido son necesarios.

#### CO-049

##### MODULACIÓN DE SUBPOBLACIONES NK POR FOTOQUIMIOTERAPIA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

Iniesta Lopez-Matencio P<sup>1</sup>, Heras I<sup>1</sup>, De Arriba F<sup>1</sup>, Perez E<sup>2</sup>, Soler MH<sup>3</sup>, Jerez A<sup>1</sup>, Vicente V<sup>1</sup>, Lozano ML<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica; Hospital Universitario Morales Meseguer; Centro Regional de Hemodonación; IMIB; Universidad de Murcia; <sup>2</sup>Centro Regional de Hemodonación; IMIB; Universidad de Murcia; <sup>3</sup>Centro Regional de Hemodonación; Universidad de Murcia

**Introducción:** La fotoquimioterapia extracorpórea (FEC) representa un tratamiento inmunomodulador con un espectro muy bajo de toxicidad. Aunque los mecanismos moleculares por los que la FEC ejerce su acción terapéutica no son del todo conocidos, cada vez existen más datos que indicarían que la modulación de las subpoblaciones linfocitarias pudiera jugar un papel relevante, reduciendo la aloreactividad y promoviendo la tolerancia inmune. En este sentido, la mayor parte de trabajos indican que la FEC induce un incremento en varios subtipos de linfocitos T (reguladores, CD4+ y CD8+), mientras que la influencia sobre la subpoblación de células natural killer (NK) ha sido escasamente evaluada. Nuestro objetivo fue analizar la influencia de la FEC sobre subpoblaciones linfocitarias relevantes, como CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, células B (C19+), y NK (CD3-/CD56+) en pacientes que desarrollan EICH tras un trasplante alogénico.

**Métodos:** Llevamos a cabo de forma prospectiva a lo largo de una mediana de 8 meses de tratamiento 321 análisis de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica mediante citometría de flujo. El tratamiento con FEC se realizó con la técnica off-line, procesando en cada proceso dos volemias de un grupo de 21 pacientes que habían desarrollado EICH aguda (n=5), EICH crónica (n=13) o síndrome de solapamiento (n=3).

**Resultados:** El análisis de eficacia de recolección (CE1) mostró que con el protocolo de tratamiento administrado, un 61,4% de las células mononucleadas circulantes de los pacientes eran expuestas a 8-metoxipsovaleno e irradiación UVA en cada proceso. El análisis linfocitario reflejó un desbalance de los linfocitos T CD8+ y CD4+ antes del tratamiento con FEC, con similar proporción entre ambas subpoblaciones (%CD4+/CD8+ de 0,99). No evidenciamos incremento en dicha ratio a lo largo del tratamiento con FEC (p=0,584), ni tampoco del porcentaje de células CD3+ o CD19+ (p=0,914 y 0,356, respectivamente). Sin embargo, el tratamiento con FEC indujo un incremento progresivo en el porcentaje de células NK (p=0,0003), que persistió significativamente superior respecto a los valores basales a partir del tercer mes de tratamiento. Esto, se asoció a un mayor porcentaje de células NK tanto frente a linfocitos totales como respecto a células T (p=0,025 y p=0,024), lo que representó un incremento del 51-55% y del 55-75% en dichas subpoblaciones a partir del tercer y sexto mes, respectivamente.

**Conclusiones:** En este trabajo, confirmamos que la FEC promueve un incremento significativo de las subpoblaciones NK, mientras que no evidenciamos las variaciones descritas en otros trabajos en subpoblaciones CD4 ni CD8. Ello sugiere que estos hallazgos sean consecuencia de un reajuste más exacto de la homeostasia inmune, lo que puede potenciarse por la cantidad de células tratadas de acuerdo a nuestro procedimiento. Los datos observados en nuestros pacientes sometidos a FEC, apoyan hallazgos previos que apuntan al papel beneficioso de las células NK en el trasplante de progenitores hematopoyéticos, inhibiendo la EICH mientras preservan el efecto Enfermedad frente Tumor. Proyecto de investigación financiado en parte por Terumo BCT.

#### CO-050

##### EL RENDIMIENTO EN LA MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES Y EL INJERTO HEMATOPOYÉTICO ES MEJOR EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS PREVIAMENTE CON INHIBIDORES DE PROTEOSOMA O IMID'S VERSUS OTROS TRATAMIENTOS

Fernandez Caballero M, Jerez A, Lozano M, Heras I, Iniesta P, Castilla C, Roldán V, De Arriba F, Vicente V

Servicio de Hematología y Oncología Médica; Hospital Universitario Morales Meseguer; Murcia

**Introducción:** La incorporación de nuevos fármacos al tratamiento del Mieloma Múltiple (MM) como inhibidores de proteosoma e IMiD's, ha condicionado un mejor pronóstico de estos pacientes; no obstante, el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) sigue formando parte del manejo estándar de pacientes jóvenes. Hemos analizado retrospectivamente si la utilización de estos nuevos esquemas influye en la movilización y colecta de progenitores hematopoyéticos (PH), así como en la recuperación hematopoyética post TASPE

**Métodos:** Incluimos 118 pacientes con MM sometidos a TASPE en nuestro centro entre 1991 y 2014. Se clasificaron en dos grupos: Grupo A (n=52; 44%), inducción con poliquimioterapia, y Grupo B (n=66; 56%), inducción con esquemas que incluyen inhibidor del proteosoma (94%) y/o Talidomida (6%). Tras inicio de G-CSF se realizaron aféresis de PHs de forma consecutiva si el recuento de células CD34+ en sangre periférica al quinto día era >15/microlitro hasta obtener un mínimo de 2x10<sup>6</sup> células CD34+/kg en material de aféresis. Métodos estadísticos: paquete SPSS 15.0, test  $\chi^2$ ; resultados expresados como media+SD; significación p ≤ 0,05.

**Resultados:** No observamos diferencias significativas en las características demográficas (edad, sexo, tipo de MM, estadio D-S) entre ambos grupos, con una mediana de edad de 61 años (rango: 31-70). El primer intento de movilización se realizó con G-CSF en 97 pacientes (82%), de los que 71 (73%) completaron la colecta de PH. La dosis de G-CSF fue significativamente inferior en el grupo A (54% con 10 microg/kg/día+46% con 15-25 microg/kg/día) respecto al grupo B (31% con 10 microg/kg/día+69% con 15-25 microg/kg/día); p < 0,03. Los pacientes del grupo A presentaron mayor tasa de fallo de movilización (46% vs 14% del grupo B; p = 0,001), y precisaron mayor número de aféresis (media de 2,7+0,14 vs 1,4+0,08 en el grupo B; p < 0,005). Al analizar los pacientes que recibieron dosis altas de G-CSF (15-25 microg/Kg/día) (Grupo A: n=18, Grupo B: n=40), el grupo A mantuvo peores resultados: fallos de movilización 50% vs 5% (p < 0,005) y mayor número de aféresis (media 2,7+0,2 vs 1,3+0,08; p < 0,005). Para evaluar el impacto del esquema de inducción en la recuperación del injerto postrasplante analizamos los pacientes que recibieron acondicionamiento con Melfalán 200 y un inóculo >2,8 x 10<sup>6</sup> células CD34+/Kg (Grupo A: 14 casos; Grupo B: 31). Observamos un retardo en el día de injerto de neutrófilos >0,5 x 10<sup>9</sup>/L en el grupo A (media 19,9+1,5 días vs 13,0+0,7 días en grupo B; p=0,007) y plaquetas >20 x10<sup>9</sup>/L (media 33,0+6,2 días vs 17,0+1,9 días en el grupo B; p=0,02).

**Conclusión:** Nuestro estudio demuestra que los pacientes con MM que reciben nuevos esquemas de inducción consiguen mejor movilización de PH y que la recuperación hematopoyética postrasplante es más rápida. Estos resultados favorables pueden estar en relación con la menor mielotoxicidad y el mejor control de la hemopatía asociada a estos esquemas.

**CO-051**

**ESTUDIO SOBRE LOS MECANISMOS IMPLICADOS EN LA PATOGENIA DEL SÍNDROME HIPERHEMOLÍTICO**

Vagace Valero JM<sup>1</sup>, Corbacho Hernandez A<sup>2</sup>, Vazquez Godoy T<sup>2</sup>, Gonzalez Fernandez FA<sup>3</sup>, Nieto Campuzano JB<sup>4</sup>, Urrutia Maldonado E<sup>5</sup>, Periago Peralta AM<sup>6</sup>, Ramos Fernandez de Soria R<sup>7</sup>, Beneitez Pastor D<sup>8</sup>, Groiss Buiza J<sup>9</sup>, Isabel Badell S<sup>10</sup>, Scida Lucena C<sup>11</sup>, López-Santamaría Castro C<sup>2</sup>, Pardo de la Mano E<sup>12</sup>, Martín Núñez G<sup>13</sup>, Morado Arias M<sup>14</sup>, De la Maya Retamar MD<sup>15</sup>, García Domínguez M<sup>15</sup>, Bajo Gómez R<sup>2</sup>, Gervasini Rodriguez G<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Hospital Materno Infantil de Badajoz; Servicio de Hematología; <sup>2</sup>Hospital Infanta Cristina de Badajoz; Servicio de Hematología; <sup>3</sup>Hospital Clínico San Carlos Madrid; Servicio de Hematología; <sup>4</sup>Hospital Morales Meseguer Murcia; Servicio de Hematología; <sup>5</sup>Hospital Virgen de las Nieves Granada; Servicio de Oncohematología Pediátrica; <sup>6</sup>Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca; <sup>7</sup>Hospital de Mérida Badajoz; Servicio de Hematología; <sup>8</sup>Hospital Valle de Hebrón; Servicio de Hematología; <sup>9</sup>Hospital Infanta Cristina Badajoz; Servicio de Hematología; <sup>10</sup>Hospital San Pablo Barcelona; Servicio de Hematología; <sup>11</sup>Hospital de Coria Cáceres; Servicio de Hematología; <sup>12</sup>Hospital San Pedro de Alcántara Cáceres; Servicio de Hematología; <sup>13</sup>Hospital de Plasencia Cáceres; Servicio de Hematología; <sup>14</sup>Hospital La Paz de Madrid; Servicio de Hematología; <sup>15</sup>Hospital Materno Infantil Badajoz; Servicio de Hematología; <sup>16</sup>Departamento de Farmacología; Universidad de Extremadura Badajoz

**Introducción:** El síndrome hiperhemolítico (SHH) es una grave complicación transfusional que cursa con hemólisis intravascular, especialmente

de los reticulocitos, que se desencadena y acentúa con la transfusión, y que no puede ser explicada por los estudios inmunohematológicos habituales. Se han postulado diversas hipótesis fisiopatológicas, la mayoría centradas sobre el papel del macrófago en la hemólisis, que podría estar mediada por el complemento, por interacción con moléculas de adhesión o con la fosfatidil serina que se expresa en la membrana de los hematíes como un marcador de apoptosis.

**Material y Métodos:** A través del grupo de eritropatología de la SEHH se reclutaron 4 pacientes con delta-beta talasemia homocigota y antecedentes de SHH (todos ellos respondieron a la esplenectomía y no fueron transfundidos con posterioridad) para ser comparados con un grupo control de 18 pacientes sin antecedentes de SHH (14 pacientes con talasemia y 4 pacientes con enfermedad drepanocítica). Mediante Citometría de flujo se analizó en reticulocitos la expresión de Fosfatidil serina como marcador de apoptosis (Anexina 5) moléculas de adhesión (CD36 y CD49) sistema del complemento (C3 y CD59). Se estudió también la capacidad del suero de estos pacientes para inducir eritropoiesis en hematíes de bolsas de sangre (diferencia de Anexina pre y postincubación) y su capacidad para activar los macrófagos (Expresión HLA-DR pre y post incubación con el suero y hematíes normales)

**Tabla 1. Análisis mediante CMF en reticulocitos, ensayos de inducción de apoptosis y activación macrofágica en pacientes con SHH y controles**

Nº	Edad actual	Fecha del SHH	% Reticulocitos	CD36	CD49	Anexina	CD59	C3	Inducción Apoptosis	Activación Macrófagos	
1	17 M	2007	21,01	29,60	57,56	3,74	66,30	21,31	5,77	9,17	
2	40 M	2003	20,00	54,10	93,45	12,40	99,86	57,20	4,24	18,33	
3	51 M	2011	18,00	32,38	92,10	4,81	99,44	50,24	4,60	6,47	
4	52 F	2000	21,46	31,71	97,15	4,00	99,70	41,01	5,10	6,52	
Comparación T Student											
Nº		X	SD	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD
4	SHH	20,1	1,54	36,9	11,5	85,1	18,5	6,24	4,13	91,3	16,7
18	Control	22,6	8,34	26,5	19,8	44,6	21,9	7,96	4,96	80,7	29,4
	P de significación	0,245		0,326		0,003		0,527		0,774	
								0,222		0,065	
										0,102	5,62
										0,36	4,39

**Resultados:** En la tabla 1 se resumen los principales resultados obtenidos en este estudio. Se detectó mayor expresión de CD49 (alfa4beta1) en los reticulocitos de los cuatro pacientes con delta-beta talasemia que tenían antecedentes de SHH, no se encontraron diferencias significativas en la expresión de moléculas del complemento, en la capacidad del suero de estos pacientes para activar los macrófagos o para inducir apoptosis en hematíes normales, probablemente porque estas capacidades estén relacionadas con la actividad inflamatoria y este es un estudio retrospectivo llevado a cabo en condiciones basales y en ausencia de inflamación.

**Conclusión:** La mayor expresión de CD49 en pacientes con delta-beta talasemia homocigota podría relacionarse con el riesgo de padecer SHH y quizás con la respuesta a la esplenectomía.

**CO-052**

**“DO NOT DO” EN HEMOTERAPIA: REVISIÓN CRÍTICA DE LAS RECOMENDACIONES “CHOOSING WISELY” DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS ESPAÑOLAS E INTERNACIONALES**

García Erce José A, Pereira A, Del Río J, Romón I, Bueno JL, Contreras E, Jiménez T, Salinas R, Viejo A, Muñoz M

Hospital San Jorge

**Introducción:** En 2010 surgió en los EEUU la iniciativa en la que grupos de expertos y sociedades científicas de diversos ámbitos de la Medicina emitieran un conjunto breve y conciso de recomendaciones sobre asuntos de su especialidad que suelen realizarse de modo incorrecto en la práctica médica cotidiana. Ese movimiento conocido como “First do not...”, “Five (o ten) things not to do...”, “Choosing wisely...”, etc. “Choosing wisely” ([www.choosingwisely.org](http://www.choosingwisely.org)) comprende a prácticamente todas las sociedades médicas norteamericanas (EEUU y Canadá) y algunas europeas (como Holanda y Reino Unido) así como a otros importantes grupos de opinión. En España, la Secretaría General de Sanidad presentó la iniciativa “Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España” ([http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal\\_sscc.htm](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_sscc.htm)) a la que se han adherido en dos tandas más de 20 Sociedades Científicas españolas, de distintas especialidades médicas.

**Objetivo:** Revisar las recomendaciones emitidas relacionadas con la Hemoterapia. Proponer unas recomendaciones propias de nuestra sociedad.

**Resultados:** Tras las pruebas radiológicas (solicitud o indicación de TAC y RMN) y las terapias antibióticas, la práctica transfusión es el acto médico con mayor número de "Recomendaciones a No-Hacer". En las sociedades de Hematología la mayoría son relacionadas con la Hemoterapia. Dos de las cinco de la Sociedad Canadiense de Hematología, tres de la diez de la Sociedad Americana de Hematología. En España, de las 39 sociedades comprometidas, 22 ya han emitido sus recomendaciones. Cuatro de las cinco recomendaciones de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; dos de la Sociedad de Medicina Intensiva y una de Anestesia. De las recomendaciones, con matices importantes en su redacción, se agrupan en: a) Se recomienda administrar la mínima dosis clínicamente efectiva; b) No se recomienda transfundir si Hb superior a 7 g/dL, 8 g/dL en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, o igual o superior a 6 g/dL en caso de mujeres jóvenes sin riesgo anestésico (ASA 1); c) No se recomienda transfundir en caso de anemia ferropénica (u otra carencial) hemodinámicamente estable; d) No administrar inmunoglobulinas para el tratamiento de púrpura trombocitopénica no sangrante; e) No administrar plasma (ni concentrado de complejo protrombínico) para revertir paciente no sangrante grave bajo anticoagulación con antivitamina K; f) No extraer analíticas innecesarias; g) No programar para cirugía pacientes afectados de anemia sin diagnosticar ni tratar.

**Comentarios:** El gran número de recomendaciones sobre hemoterapia emitidas por diversas sociedades médicas (hematológicas y no hematológicas) refleja las dudas razonables acerca de muchos aspectos prácticos de la práctica transfusional actual. Es necesario revisar toda la práctica transfusional, desde la donación hasta la hemovigilancia, para emitir unas recomendaciones basadas en la evidencia científica (y el sentido común, cuando no las haya) para mejorar nuestra práctica y reducir costes "defensivos" innecesarios.

#### CO-053

##### PROPUESTA DE UN ALGORITMO PARA VALORAR LA ELIMINACIÓN DEL TEST DE RESERVA PREOPERATORIO DE SANGRE EN CIRUGÍA PROGRAMADA. VALIDACIÓN DEL MODELO EN ALGUNAS INTERVENCIONES

Abad Gosálbez A<sup>1</sup>, Pacios Alvarez A<sup>1</sup>, Ortega Andrés MdC<sup>1</sup>, Sastre Sala B<sup>1</sup>, Serna Gandía M<sup>1</sup>, López Sánchez P<sup>1</sup>, Benlloch Muncharaz MJ<sup>1</sup>, Sancho Moya C<sup>1</sup>, Navarro JA<sup>1</sup>, Navarro Antón JA<sup>1</sup>, Ortiz de Salazar MP<sup>2</sup>, Martínez Hernández MdC<sup>1</sup>, Bohigues Escrivá C<sup>1</sup>, Marzal Sorolla P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Dénia; <sup>2</sup>Centro de Transfusiones de Alicante

**Introducción:** La racionalización en el uso de hemoderivados, los avances en las técnicas quirúrgicas y anestésicas, el tratamiento de la anemia preoperatoria, el uso de alternativas a la transfusión sanguínea y el control de los crecientes gastos sanitarios, obligan a cuestionar la necesidad de realizar test de reserva en procedimientos que se han mantenido en las listas de máxima reserva quirúrgica de sangre a pesar de que la probabilidad de transfusión sea prácticamente nula. Presentamos un algoritmo para determinar cuando existe una sobrerreserva de sangre en cirugía programada, y así poder decidir cuándo eliminar el test de reserva sin comprometer la seguridad del paciente. El modelo establecido se ha probado en diferentes tipos de cirugía que incluyen: colecistectomía, mastectomía e histerectomía vaginal. Se determina mediante este análisis si los test de reserva utilizados son coste/eficaces.

**Métodos:** Estudiamos de forma prospectiva en el Hospital Marina alta a 1039 pacientes intervenidos de cirugía mayor, incluyendo las siguientes intervenciones: Cirugía General: cirugía colorrectal por patología neoplásica, colecistectomía, mastectomía. Cirugía Ortopédica y Traumatológica: enclavado de Enders/DHS, prótesis de cadera y rodilla y recambio protésico. Ginecología y Obstetricia: histerectomía abdominal e histerectomía vaginal (HV). Urología: Resección Transuretral (RTU) prostática y vesical. El análisis de la transfusión en estas intervenciones nos permitió establecer cuatro grupos de procedimientos según el riesgo de recibir transfusión. Estos grupos a su vez nos determinaban los valores de sobrerreserva según el resultado de los siguientes índices: Cociente de reserva/transfusión (CR/T), Índice transfusional (IT), Cociente de pacientes con reserva/pacientes transfundidos (PR/PT). Definimos las intervenciones con sobrerreserva y por lo tanto las susceptibles a eliminar el test de reserva, aquellas en las que el CR/T era >2,5, el IT <0,5 y el PR/PT >20.

**Resultados:** Las intervenciones en las que se detectó sobrerreserva fueron las de colecistectomía y mastectomía, por lo procedimos a eliminar

el test de reserva en el año 2001. En una segunda fase, en el año 2010 y ya en el Hospital de Dénia, reevaluamos la actividad transfusional en la HTV y en la RTU, intervenciones que en el análisis anterior estaban próximas a la sobrerreserva. Fueron las intervenciones de HTV las que entraban en este modelo y por lo tanto en las que eliminamos el test de reserva. Las RTU prostáticas quedan muy cerca de la sobrerreserva y por lo tanto se han de someter a una nueva evaluación. En las RTU vesicales se ha de mantener el test de reserva. En ninguna de las intervenciones en la que se ha eliminado el test de reserva se han detectado incidentes.

**Conclusiones:** La aplicación del modelo propuesto permite identificar aquellas intervenciones en las que se puede eliminar el test preoperatorio de reserva de sangre, sea tipaje y escrutinio o sea prueba cruzada mayor, sin comprometer la seguridad del paciente. En estas intervenciones, la realización del test de reserva no es coste/eficaz.

#### CO-054

##### ANEMIA PREOPERATORIA Y STATUS FÉRRICO EN PACIENTES PROGRAMADOS PARA CIRUGÍA MAYOR ELECTIVA NO CARDIACA: RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE UNA COHORTE MULTICÉNTRICA DE 2699 PACIENTES

Muñoz Gómez M<sup>1</sup>, Gómez Ramírez S<sup>2</sup>, Núñez Matas MJ<sup>3</sup>, Duarte Estrada R<sup>3</sup>, Laso Morales MJ<sup>4</sup>, García Erce JA<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Medicina Transfusional Perioperatoria; Facultad de Medicina; Málaga; <sup>2</sup>Medicina Interna; Hospital Clínico Universitario; Málaga; <sup>3</sup>Ginecología y Obstetricia; Hospital Regional Universitario; Málaga; <sup>4</sup>Anestesiología; Corporación Sanitaria Parc Taulí; Sabadell; <sup>5</sup>Hematología y Hemoterapia; Hospital San Jorge; Huesca

**Planteamiento y Objetivos:** La anemia preoperatoria (AP) muestra una asociación independientemente con el aumento de la morbilidad y la mortalidad, así como con el riesgo de transfusión alogénica, que a su vez también está asociada con un aumento de morbilidad y mortalidad perioperatorias. De ahí que la optimización preoperatoria de los niveles de hemoglobina sea una estrategia clave en el manejo de los pacientes quirúrgicos, aunque presenta problemas logísticos en muchos centros. Para implementar un protocolo de tratamiento de la AP es necesario conocer su prevalencia y principales causas.

**Métodos:** Hemos analizado los datos de 2699 pacientes (47% mujeres) programados para procedimientos frecuentes de cirugía mayor no-cardíaca en cuatro centros diferentes. Incluimos pacientes de cirugía ortopédica (CO, n=1286), ginecológica (CG, n=207), urológica (CU, n=381), de resección de cáncer de colon (RCC, n=678) y de resección de metástasis hepáticas (RMH, n=147). Definimos la presencia de AP por una hemoglobina <13 g/dL (para ambos sexos); de ferropenia por una ferritina <30 ng/mL (<100 ng/mL, si proteína C-reactiva [PCR] >5 mg/L); de depósitos insuficientes de hierro por una ferritina <100 ng/mL; de aporte deficitario de hierro a médula ósea por una saturación de transferrina (SAT) <20%.

**Resultados:** Un total de 947 (35%) pacientes presentaban anemia preoperatoria, aunque hubo diferencias en función de la patología quirúrgica: CO, 26%; CG, 63%; CU, 9%; RCC, 58%; RMH, 38%. De los pacientes con AP el 70% fueron mujeres (p<0.001). Las alteraciones del status férrico observadas en el grupo con AP fueron: 43% ferritina <30 ng/mL, 77% ferritina <100 ng/mL, 66% SAT <20 ng/mL, 37% PCR >5 mg/L. Por el contrario, de los pacientes sin AP, solo el 35% fueron mujeres, aunque presencia de valores anormales en los parámetros férricos fue también frecuente en este grupo: 15% ferritina <30 ng/mL, 57% ferritina <100 ng/mL; 47% SAT <20%, 26% PCR >5 mg/L. La deficiencia de vitamina B12 (<200 pg/mL) y folato (<3 ng/mL) solo fue evaluada en 970 pacientes, encontrándose niveles bajos en un 10% y 8%, respectivamente, con una tendencia a una mayor prevalencia en el grupo de no anémicos.

**Conclusiones:** La AP afecta a 1 de cada 3 pacientes programados para cirugía mayor no-cardíaca. Entre los pacientes con AP, 2 de cada 3 presenta un déficit absoluto o funcional de hierro, susceptible ser tratado con hierro (preferiblemente intravenoso), con o sin la administración concomitante de eritropoyetina recombinante (según indicaciones). Más de la mitad de los pacientes sin AP presentan depósitos de hierro inadecuados para recuperarse de la anemia postoperatoria inducida por el sangrado y podrían beneficiarse del tratamiento preoperatorio con hierro (inicialmente oral). Consideramos que estos datos pueden ser de utilidad para la planificación del manejo preoperatorio de los pacientes de cirugía mayor no-cardíaca.

## CO-055

**EFICACIA DE LA FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA COMO TRATAMIENTO DE RESCATE EN LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA Y CRÓNICA**

Cortez Clemente S, Hernandez Maraver D, Sastre Urgelles A, Canales Albendea M, Jimenez Yuste V, Viejo Llorente A  
Hospital La Paz

**Introducción:** La fotoaféresis extracorpórea (FEC) es un procedimiento inmunomodulador que consiste en la exposición a radiación ultravioleta de células mononucleares de sangre periférica fotoactivadas con 8-METOX-SALEN (8-MOP). Diversos estudios han demostrado su eficacia como tratamiento de rescate en pacientes con enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica (EICHa/EICHc) refractaria a tratamiento esteroideo.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia de la FEC como tratamiento de rescate en pacientes con EICH agudo y crónico refractaria, analizando variables hematológicas como gradación clínica y afectación por órganos.

**Pacientes y Métodos:** Pacientes: Se analizó de forma retrospectiva 21 pacientes tratados entre Septiembre de 2009 a Abril de 2015 mediante FEC, con diagnóstico clínico de EICH agudo grado II-IV (n=10) y/o crónico moderado-severo (n=11), según los criterios de consenso del NIH. Se realizó una clasificación basal de la afectación visceral afectación cutánea (n=18), gastrointestinal (n=11), hepática (n= 13), pulmonar (n=3). La Mediana de edad en años fue de 16 (rango 2-61). Diagnóstico de base LAM 9(43%), LAL 5(24%), LMC 2 (9%), SMD 1 (8%), LNH 1 (8%), inmunodeficiencias 2 (14%). Todos los pacientes habían presentado refractariedad/dependencia a tratamiento de primera línea con corticoides e inhibidores de la calcineurina. Procedimiento: La FEC se realizó con el sistema UVAR XTS, THERAKOS desde el 2009 hasta febrero de 2015 y a partir de Febrero de 2015 con el sistema THERAFLEX-ECP MACOPHARMA. El esquema de sesiones utilizado fue de dos sesiones consecutivas semanales y reducción progresiva a cada 2-4 semanas. La respuesta fue evaluada según los criterios de respuesta del NIH cada semana y 3 semanas para EICH agudo y crónico respectivamente. Análisis estadístico: La descripción de los datos cualitativos se realizó en forma de frecuencias absolutas y porcentajes. Los datos cuantitativos fueron descritos mediante mediana y rango según las características de los datos. Se estimó supervivencia global de la serie mediante el método de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Se han realizado un total de 1116 sesiones. La mediana de sesiones realizadas por paciente fue de 13. La respuesta global (RG) de la serie fue 95%. Un total de 56% de los pacientes han alcanzado respuesta completa (RC), 24% respuesta parcial (RP), 9% respuesta estable (RE), 5% respuesta menor (RM) y 5% progresión (P). Al evaluar la respuesta por grados 100% de los casos de EICHa con grados II-III obtuvieron RC y el 25% con grado IV alcanzaron RP. En EICHc moderado y severo se alcanzó RC en el (50 y 56%) respectivamente. La RC por órganos en EICHa a nivel cutáneo fue (87%), gastrointestinal (56%), hepático (28%). En EICHc RC en piel (30%), gastrointestinal (50%), hepático (12%), pulmonar (33%). La mediana de supervivencia en meses fue de 9 y 50 para EICHa y EICHc respectivamente.

**Conclusiones:** La FEC es un procedimiento eficaz sobre todo en estadios iniciales de EICHa, con máxima respuesta nivel cutáneo y gastrointestinal. En EICHc se obtienen buenos resultados en grado moderado y severo, con muy buena respuesta a nivel gastrointestinal y cutáneo, mientras que a nivel pulmonar y hepático presenta una actividad inferior.

## CO-056

**EVENTOS NEUROLÓGICOS EN LA INFUSIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA EN TRASPLANTE AUTÓLOGO**

López Parra M<sup>1</sup>, López Villar O<sup>1</sup>, Bastida Bermejo JM<sup>1</sup>, Oreja MB<sup>1</sup>, Ramos Sevillano M<sup>a</sup>I<sup>1</sup>, Pinto J<sup>1</sup>, Nieto M<sup>a</sup>J<sup>1</sup>, Del Cañizo C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca

Analizar la incidencia de complicaciones neurológicas durante la infusión de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP) autólogos criopreservados en el Hospital XXX.

**Material y Métodos:** Análisis retrospectivo de la incidencia de eventos neurológicos durante la infusión de PHSP para trasplante autólogo que han sido criopreservados con dimetilsulfóxido (DMSO). Cada unidad del producto de aféresis a congelar mantiene una concentración celular  $<2 \times 10^5$  células/ $\mu$ l y una concentración final de DMSO del 10%. En la solución crioprotectora se usó plasma, manteniendo una relación entre el volumen de éste y de DMSO  $>1,5$ . La criopreservación se realizó en el

congelador biológico CM-2010, y posteriormente las unidades fueron almacenadas en un contenedor de nitrógeno líquido. La descongelación se realizó en un baño de agua a 37°C. Todos los pacientes recibieron premedicación intravenosa 30 minutos antes de la infusión con 100mg de actocortina, 1g de paracetamol y 10mg de dexclorfeniramina. Previo a la infusión, se tomaron la tensión arterial, la saturación de oxígeno y la frecuencia cardíaca, y se monitorizaron cada 5 minutos. Las infusiones se realizaron a través de una vía subclavia.

**Resultados:** Desde 01.01.2009 a 01.01.2015 se han realizado en nuestro centro 354 infusiones de PHSP autólogos. 7 (2%) pacientes padecieron síntomas neurológicos durante la infusión. La mediana de edad fue de 62 años (45-67). La enfermedad de base fue mieloma múltiple en 5 pacientes (acondicionamiento quimioterápico con Melfalán-200) y linfoma en 2 pacientes (1 Hodgkin y 1 no Hodgkin, con acondicionamiento tipo BEAM). La mediana de células CD34+ y células mononucleadas infundidas fue de 2,3x10<sup>6</sup>/kg (1,9-11,7) y 9,9x10<sup>8</sup>/kg (3,9-22,2) respectivamente. El volumen del producto infundido fue de 346 ml (160-920). La relación entre el DMSO infundido y el peso del receptor fue de 0,4 ml/kg (0,2-0,9). Los 7 pacientes presentaron disminución del nivel de conciencia e hipotensión arterial durante el procedimiento. 5 (71%), presentaron crisis convulsivas tónico-clónicas tras episodio de bradicardia. Uno de estos pacientes tenía antecedentes de epilepsia. 2 pacientes presentaron clínica compatible con accidente cerebrovascular agudo (ACV) (hemiplejía y desviación de la comisura bucal). Los estudios analíticos realizados tras el episodio (hemograma, función renal, función hepática e iones) fueron normales. En el 100% de los casos la clínica fue autolimitada y no se repitió el episodio. 6 pacientes tienen estudio de resonancia magnética con resultado normal en 5 de ellos, y lesiones isquémicas en uno de los pacientes que presentó clínica compatible con ACV. Uno de los pacientes, precisó intubación orotraqueal y soporte en el Servicio de Medicina Intensiva durante 48 horas. En dos casos, tras el episodio isquémico, se procedió al lavado de las unidades restantes de PHSP con dextrano y albúmina. Todos los pacientes alcanzaron un injerto adecuado. La mediana de días desde la infusión hasta el alta hospitalaria fue de 15 (13-20).

**Conclusiones:** La presencia de complicaciones neurológicas durante la infusión de PHSP autólogos criopreservados con DMSO es poco frecuente y reversible. No obstante, es una situación grave que puede comprometer la vida del paciente, por lo que debe ser conocida por el equipo médico.

## Gammopatías Monoclonales

### CO-057

#### ESTUDIO DE ANOMALÍAS GENÉTICAS EN MIELOMA MÚLTIPLE MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA

Jiménez Sánchez C<sup>1</sup>, Jara M<sup>2</sup>, Corchete LA<sup>2</sup>, Sarasquete M<sup>3</sup>E<sup>1</sup>, Puig N<sup>1</sup>, Prieto-Conde M<sup>4</sup>I<sup>1</sup>, García-Álvarez M<sup>1</sup>, Chillón C<sup>1</sup>, Sebastián E<sup>1</sup>, Alcoceba M<sup>1</sup>, Balanzategui A<sup>1</sup>, Corral R<sup>1</sup>, Gutiérrez NC<sup>1</sup>, Marín LA<sup>1</sup>, Mateos M<sup>5</sup>V<sup>1</sup>, San Miguel JF<sup>3</sup>, Orfao A<sup>2</sup>, González M<sup>1</sup>, García-Sanz R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca; Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL); Salamanca; <sup>2</sup>Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-USAL/CSIC); Departamento de Medicina; Universidad de Salamanca; Salamanca; <sup>3</sup>Clínica Universidad de Navarra; Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA); Pamplona

**Introducción:** Aproximadamente el 60% de los pacientes con mieloma múltiple (MM) presentan una traslocación que implica al gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGH). Estas traslocaciones son evaluadas de forma rutinaria mediante FISH ya que determinan el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, algunos casos no se detectan, y en otros no se conoce el otro cromosoma implicado. La secuenciación masiva consigue superar esta limitación con la ventaja adicional de que permite conocer la localización precisa de los puntos de corte de la traslocación. Esto facilitaría el diseño de PCRs específicas para su seguimiento a lo largo de la evolución de cada paciente. Además, proporciona otra información de interés, como el reordenamiento clonal V(D)J, el empalme del isotipo IgH o las mutaciones somáticas.

**Objetivos:** Diseñar una estrategia de secuenciación masiva para investigar las anomalías cromosómicas y alteraciones génicas en una serie de pacientes con MM.

**Métodos:** Se diseñó un panel para identificar las traslocaciones IGH, los reordenamientos V(D)J y las mutaciones somáticas más frecuentes en los pacientes con mieloma (genes NRAS, KRAS, HRAS, TP53, MYC y BRAF). Se incluyeron muestras de 48 pacientes con MM de nuevo diagnóstico, pertenecientes al ensayo GEM2005. El ADN se obtuvo a partir de células plasmáticas de médula ósea CD138+. Las regiones de interés de los genes mencionados anteriormente fueron capturadas con la estrategia NimbleGen (Roche NimbleGen, Inc.). La secuenciación se realizó en un equipo GS FLX+ con una media de 350 pb de longitud de lectura y una profundidad media >23.000X por muestra. Los resultados se correlacionaron con los datos biológicos y clínicos de los pacientes.

**Tabla 1. Localización de los puntos de corte de las traslocaciones encontradas**

Muestra	Punto de corte en IGH (punto de corte)	Cromosoma implicado
2028	IGHJ1	11 (CCND1)
1411	IGHJ4	11 (CCND1)
1480	IGHJ4	11 (CCND1)
1607	IGHM enhancer	11 (CCND1)
1936	IGHM enhancer	11 (MYEOV)
1423	IGHM switch	11 (MYEOV)
1357	IGHM switch	16 (WWOX)
1926	IGHG3 switch	16 (WWOX)
1169	IGHG1 switch	4 (WHSC1)
848	IGHM switch	4 (WHSC1)
1668	IGHM switch	4 (LETM1)
1544	IGHM switch	12 (SCARB1-UBC)‡
1564	IGHG3 switch	5 (NDUFS4-C5orf64)‡
1943	IGHG1 switch	8 (PVT1-CCDC26)*
	IGHV1-18	13 (TP1)*

‡Traslocaciones en las que por FISH no se conocía el otro cromosoma implicado.

\*Traslocaciones no detectadas mediante FISH.

**Resultados:** En el análisis preliminar, se pudieron identificar 13 de las 17 traslocaciones detectadas por FISH: 6 t(11;14), 3 t(4;14), 2 t(14;16) y 2 t con cromosomas desconocidos‡, que resultaron ser los cromosomas 12 y 5. Además se identificaron otras dos traslocaciones no detectadas por FISH (t(8;14) y t(13;14))\* (Tabla). En cuanto al isotipo de IgH, pudimos observar que el proceso de corte y empalme se produjo entre la región de switching  $\mu$  (S $\mu$ ) y Sy1 (en el 50% de los casos), Sy2 (20%), Sy3

(10%), Sy4 (10%) y S $\alpha$ 1 (10%). Este primer análisis también nos permitió identificar el reordenamiento V(D)J en 18 pacientes (38%). Por último, se detectaron mutaciones somáticas en 19/48 (40%) pacientes, distribuidos como se indica: 7/48 (15%) NRAS, 7/48 (15%) KRAS, 7/48 (15%) MYC, 2/48 (4%) TP53, 0/48 (0%) HRAS y 0/48 (0%) BRAF, habiendo 4 pacientes con mutaciones en dos genes.

**Conclusiones:** Nuestra estrategia de secuenciación masiva mediante captura permite la identificación simultánea de traslocaciones de IGH, reordenamientos V(D)J, isotipo de IgH y mutaciones somáticas en pacientes con mieloma. El conocimiento de los puntos de corte de las traslocaciones puede emplearse en la detección de enfermedad mínima residual. Por último, también es interesante el descubrimiento de nuevas traslocaciones, como la t(5;14), la t(12;14), y la t(13;14). El siguiente paso dentro de este estudio consistirá en su optimización y estandarización, tanto biológica como informática.

**Soporte económico:** PI12/02311, GCB120981SAN, RD12/0036/0069, RD12/0036/0048 y RD12/0036/0058

### CO-058

#### CITOMETRÍA DE FLUJO DE NUEVA GENERACIÓN PARA DETECCIÓN DE CÉLULAS PLASMÁTICAS PATOLÓGICAS CIRCULANTES EN PACIENTES CON NEOPLASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

Sanoja-Flores L<sup>\*1</sup>, Paiva B<sup>\*2</sup>, Flores-Montero J<sup>3</sup>, Puig N<sup>4</sup>, Burgos L<sup>5</sup>, García O, Prosper F<sup>6</sup>, Merino J<sup>7</sup>, Vidriales MB<sup>8</sup>, Mateos MV<sup>9</sup>, García Sanz R<sup>10</sup>, Palomera L<sup>11</sup>, Ríos R<sup>5</sup>, Del Cañizo MC<sup>3</sup>, Durie B<sup>6</sup>, Dongen van Jacques JM<sup>7</sup>, San Miguel Jesús F<sup>2</sup>, Orfao A<sup>1</sup> en representación del consorcio EuroFlow y de la Fundación Internacional de Mieloma

<sup>1</sup>Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer; <sup>2</sup>CSIC-USAL; Instituto Biosanitario de Salamanca (IBSAL); Departamento de Medicina y Servicio de citometría (NUCLEOUS); Universidad de Salamanca; Salamanca; España; <sup>3</sup>Clínica Universitaria de Navarra; <sup>4</sup>Centro de Investigaciones Médicas Aplicadas (CIMA); Pamplona; España; <sup>5</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario de Salamanca; IBSAL; <sup>6</sup>CSIC-USAL; Salamanca; España; <sup>7</sup>Hospital Universitario Lozano Blesa; Zaragoza; España; <sup>8</sup>Hospital Virgen de las Nieves; Granada; España; <sup>9</sup>Cedars-Sinai Samuel Oschin Cancer Center; Los Angeles; CA; EEUU; <sup>10</sup>Department of Immunology; Erasmus MC; University Medical Center Rotterdam (Erasmus MC); Rotterdam; Países Bajos; <sup>11</sup>\*Ambos autores han contribuido de manera similar en este trabajo y ambos deben ser considerados como primer autor

**Introducción:** Estudios previos han demostrado que la citometría de flujo (CF) convencional permite detectar células plasmáticas fenotípicamente aberrantes (CPA) en la sangre periférica (SP) de cerca de 70% de los pacientes con mieloma múltiple (MM) y 37% de los sujetos con gammopatías monoclonales de significado incierto (GMSI), asociándose estas entre las MGUS con un mayor riesgo de progresión. En este trabajo, hemos investigado la utilidad de la CF de nueva generación (NGF, por sus siglas en inglés), diseñada para el estudio de la enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes con MM, a la hora de detectar CPA en la SP de pacientes con distintas neoplasias de células plasmáticas (NCP).

**Método:** En conjunto estudiamos al diagnóstico, 92 muestras pareadas de SP y médula ósea -MO- de 46 pacientes con NCP (27 GMSI; 15 MM y 4 plasmocitomas solitarios -PS-), y 6 SP de donantes sanos. Las muestras se procesaron y tñieron siguiendo el protocolo IMF-EuroFlow para detección de EMR en MM basado en el empleo de lisis masiva y un panel de dos combinaciones de 8 anticuerpos: 1) CD138<sup>BV421</sup>/CD27<sup>BV510</sup>/CD38<sup>HTC</sup>/CD56<sup>PE</sup>/CD45<sup>PerCP-Cy5.5</sup>/CD19<sup>PE-Cy7</sup>/CD117<sup>APC</sup>/CD81<sup>APC-C750</sup>; y 2): combinación idéntica a la anterior salvo por el estudio de KappaAPC/LambdaAPC-C750 intracitoplasmáticos. En media se adquirieron 5.5x10<sup>6</sup> células (rango: 2.8x10<sup>6</sup>-6.5x10<sup>6</sup>) en cada muestra, empleando un citómetro de flujo FACSCanto II (BD Biosciences, San José, EEUU). El análisis de datos se realizó con el programa informático Infinicyt (Cytognos SL, Salamanca, España). Los pacientes con GMSI se clasificaron según su riesgo de progresión de acuerdo con el índice pronóstico propuesto por la Clínica Mayo.

**Resultados:** En todos los pacientes con MM (100%) y mas de la mitad (56%) de las GMSI, se detectó la presencia de CPA circulantes en SP (p<0,05), mientras que estas fueron indetectables en los 4 pacientes con PS. De acuerdo al índice de riesgo de progresión de las GMSI de la Clínica Mayo, se detectaron CPA circulantes en 25%, 60% y 78% de las GMSI

con índices pronósticos de 0, 1 y 2, respectivamente. Tanto el porcentaje como el número absoluto de CPA en SP -mediana (rango)-, eran significativamente inferiores en las GMSI -0,00016% (<0,0001%-0,0045%) y 0,0083 CPA/ $\mu$ L (0,0001 CPA/ $\mu$ L- 3,19 CPA/ $\mu$ L)- respecto a los MM -0,0036% (0,00064%-1,05%) y 0,13 CPA/ $\mu$ L (0,043 CPA/ $\mu$ L -103,79 CPA/ $\mu$ L) ( $p < 0,05$ ). Se detectó una relación clara entre la presencia de CPA circulantes en SP y el porcentaje de CPA dentro del compartimento medular de CP, tanto en los pacientes con MM como con GMSI, observándose CPA circulantes de forma sistemática en aquellos pacientes que mostraban un porcentaje de CPA >60% del total de CP en MO ( $R^2=0,854$ ).

**Conclusiones:** El nuevo método IMF-EuroFlow para la detección de EMR en pacientes con MM mediante NGF, permite detectar CPA circulantes en SP con elevada sensibilidad, demostrando que este es una característica común a todos los pacientes con MM y la mayoría de los sujetos con GMSI, particularmente en GMSI que presentan mayor grado de infiltración medular y mayor riesgo de progresión.

#### CO-059

### CARFILZOMIB Y DEXAMETASONA (KD) VS BORTEZOMIB Y DEXAMETASONA (VD) EN PACIENTES (PTS) CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA (MMR): RESULTADOS DEL ESTUDIO DE FASE 3 ENDEAVOR

Oriol A<sup>1</sup>, Rosiñol L<sup>2</sup>, Dimopoulos Meletios A<sup>3</sup>, Moreau P<sup>4</sup>, Palumbo A<sup>5</sup>, Joshua D<sup>6</sup>, Pour L<sup>7</sup>, Hájek R<sup>8</sup>, Facon T<sup>9</sup>, Ludwig H<sup>10</sup>, Goldschmidt H<sup>11</sup>, Straub J<sup>12</sup>, Suvorov A<sup>13</sup>, Araujo C<sup>14</sup>, Andreeva N<sup>15</sup>, Pika T<sup>16</sup>, Gaidano G<sup>17</sup>, Weisel K<sup>18</sup>, Gillenwater H<sup>19</sup>, Chng W-J<sup>20</sup>

<sup>1</sup>Institut Català d'Oncologia; Hospital Germans Trias i Pujol; Barcelona; Spain; <sup>2</sup>Hospital Clínic de Barcelona; Barcelona; Spain; <sup>3</sup>School of Medicine; National and Kapodistrian University of Athens; Athens; Greece; <sup>4</sup>University of Nantes; Nantes; France; <sup>5</sup>University of Torino; Torino; Italy; <sup>6</sup>Royal Prince Alfred Hospital; New South Wales; Australia; <sup>7</sup>University Hospital Brno; Brno; Czech Republic; <sup>8</sup>University Hospital Brno and Faculty of Medicine; University of Ostrava; Ostrava; Czech Republic; <sup>9</sup>CHRU Lille Hopital Claude Huriez; Lille; France; <sup>10</sup>Wilhelmshafen Cancer Research Institute; Wilhelmshafen; Vienna; Austria; <sup>11</sup>Heidelberg Medical University; Heidelberg; Germany; <sup>12</sup>Vseobecna fakultni nemocnice v Praze; Prague; Czech Republic; <sup>13</sup>Hematological Department; First Republican Clinical Hospital of Udmurtia; Izhevsk; Russia; <sup>14</sup>Centre Hospitalier de la Cote Basque; Bayonne; France; <sup>15</sup>Semashko Central Clinical Hospital; Moscow; Russia; <sup>16</sup>Department of Hematooncology; University Hospital Olomouc; Olomouc; Czech Republic; <sup>17</sup>Division of Hematology; Department of Translational Medicine; Amedeo Avogadro University of Eastern Piedmont; Novara; Italy; <sup>18</sup>Universitätsklinikum Tübingen; Tübingen; Germany; <sup>19</sup>Onyx Pharmaceuticals; Inc; an Amgen Subsidiary; South San Francisco; CA; USA; <sup>20</sup>National University Cancer Institute; National University Health System; Singapore

**Fundamento y objetivos:** El estudio ENDEAVOR (NCT01568866) compara Kd versus Vd en pacientes (pts) con MMR. El objetivo primario es la supervivencia libre de progresión (SLP). Los objetivos secundarios incluyen la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (TRG), la tasa de neuropatía periférica (NP), y la seguridad.

**Métodos:** Fueron elegibles los pts con MMR y 1-3 tratamientos previos; se planeaba reclutar 888 pts. Los pts fueron aleatorizados 1:1 y estratificados según K o V previo (sí vs no), líneas previas de tratamiento (1 vs 2-3), estadio ISS (1 vs 2-3), y vía de administración de V (IV vs SC). El brazo Kd recibió K (30 min de infusión IV) los días (D) 1, 2, 8, 9, 15, y 16 en ciclos de 28 días (20 mg/m<sup>2</sup> el D1 y 2 [ciclo 1]; 56 mg/m<sup>2</sup> a partir de entonces) y dexametasona (dex; 20 mg) el D1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, y 23. Los pacientes del brazo Vd recibieron V (1,3 mg/m<sup>2</sup>; IV o SC el D1, 4, 8, y 11 en ciclos de 21 días) y dex (20 mg) el D1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, y 12. Los ciclos se administraron hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

**Resultados:** En total, se aleatorizaron 929 pts (Kd: 464; Vd: 465) de 27 países. En el brazo de Vd, el 83,6% de los pts recibió V SC. Los datos comparativos se presentan primero para Kd y después para Vd. En el análisis intermedio, la mediana de duración del tratamiento fue de 39,9 y 26,8 semanas. Kd prolongó significativamente la SLP en comparación con VD (18,7 meses [m] frente a 9,4 m; hazard ratio=0,53;  $p < 0,0001$ ). Los eventos para analizar SG son aún insuficientes (75 y 88 muertes) y los pts continúan en seguimiento. Las TRG fueron 76,9% y 62,6% ( $p < 0,0001$ ); el 54,3% y 28,6% de pts tuvieron una muy buena respuesta parcial o superior, y el 12,5% y el 6,2% de los pts tuvo una respuesta completa o superior. El 14,0% y 15,7% de pts interrumpió el tratamiento debido a un acontecimiento adverso (AA). El 3,9% y 3,4% de pts falleció

durante el estudio debido a un AA. Los AAs de interés (de grado  $\geq 3$ ) incluyeron: hipertensión (8,9% vs 2,6%), disnea (5,6% vs 2,2%), insuficiencia cardiaca (4,8% vs 1,8%), e insuficiencia renal aguda (4,1% vs 2,6%). Las tasas de NP de grado  $\geq 2$  fueron del 6,3% vs 32,0% ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusiones:** Kd demostró una superioridad estadísticamente significativa y clínicamente relevante sobre Vd en MMR, duplicando la mediana de SLP. Además, Kd presentó un perfil favorable de riesgo-beneficio. Estos datos sugieren que K podría ser, potencialmente, el mejor fármaco de su clase para la MMR.

Financiado por Amgen S.A.

#### CO-060

### EL ANÁLISIS DEL EPIGENOMA DEL MIELOMA MÚLTIPLE REVELA UNA HIPERMETILACIÓN DEL DNA EN REGIONS ENHANCER ESPECIFICOS DE CELULAS B

Agirre X<sup>1</sup>, Castellano G<sup>2</sup>, Pascual M<sup>1</sup>, Heath S<sup>3</sup>, Kulis M<sup>2</sup>, Segura V<sup>4</sup>, Bergmann A<sup>5</sup>, Russiñol N<sup>2</sup>, Queirós AC<sup>2</sup>, Beekman R<sup>2</sup>, Rodríguez-Madoz Juan R<sup>1</sup>, San José-Enériz E<sup>1</sup>, Gutiérrez Norma C<sup>6</sup>, García-Verdugo JM<sup>7</sup>, Schirmer Eric C<sup>8</sup>, Gut M<sup>3</sup>, Calasanz Maria J<sup>9</sup>, Flicek P<sup>10</sup>, Siebert R<sup>5</sup>, Campo E<sup>2</sup>, San Miguel Jesús F<sup>11</sup>, Melnick A<sup>12</sup>, Stunnenberg Hendrik G<sup>13</sup>, Gut Ivo G<sup>3</sup>, Prósper F<sup>11,11</sup>, Martín-Subero J<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Area de Oncología; Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA); Universidad de Navarra; Pamplona; Spain; <sup>2</sup>Unidad de Hematopatología; Servicio de Anatomía Patológica; Hospital Clínic; Universitat de Barcelona; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Barcelona; Spain; <sup>3</sup>Centro Nacional de Análisis Genómico; Parc Científic de Barcelona; Barcelona; Spain; <sup>4</sup>Unidad de Bioinformática; Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA); Universidad de Navarra; Pamplona; Spain; <sup>5</sup>Institute of Human Genetics; Christian-Albrechts-University; Kiel; Germany; <sup>6</sup>Hospital Universitario de Salamanca; Salamanca; Spain; <sup>7</sup>Department of Cellular Morphology; University of Valencia; Unidad Mixta CIPF-UVeG; CIBERNED; Valencia; Spain; <sup>8</sup>The Wellcome Trust Centre for Cell Biology; University of Edinburgh; Edinburgh; UK; <sup>9</sup>Departamento de Genética; Universidad de Navarra; Pamplona; Spain; <sup>10</sup>European Bioinformatics Institute; European Molecular Biology Laboratory; Cambridge; UK; <sup>11</sup>Clinica Universidad de Navarra; Universidad de Navarra; Pamplona; Spain; <sup>12</sup>Division of Hematology/Oncology; Department of Medicine; Weill Cornell Medical College; New York; USA; <sup>13</sup>Department of Molecular Biology; Faculty of Science; Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences; Radboud University Nijmegen; Nijmegen; The Netherlands

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia agresiva e incurable caracterizada por la proliferación clonal de las células plasmáticas (CP) en la médula ósea y una marcada heterogeneidad clínico-biológica. En el MM se han detectado distintas alteraciones genéticas, pero en estudios recientes se ha demostrado que las alteraciones en los mecanismos epigenéticos, como la metilación del DNA, pueden jugar un papel muy importante en su desarrollo. En este estudio, hemos analizado el metiloma completo del DNA del MM mediante secuenciación del genoma tras el tratamiento con bisulfito (2 muestras de CP de MM y 1 de CP normales (CPN)) y mediante arrays de metilación (104 muestras de CP de MM y 11 de CPNs). Este análisis ha revelado un patrón de la metilación del ADN altamente heterogéneo entre los pacientes con MM, pero caracterizado por una hipermetilación de regiones concretas integrado en una amplia hipometilación del genoma. En contra de lo descrito ampliamente en el cáncer relacionando la hipermetilación del DNA en islas CpG de regiones promotoras de genes, en nuestro estudio hemos observado que la hipermetilación en el MM se localiza fuera de las islas CpGs e interesantemente, asociada a 794 regiones enhancer intrónicas definidos en células B y CPNs. Con la finalidad de evaluar si la hipermetilación de las regiones enhancer podría tener una relevancia funcional en MM, hemos estudiado la expresión de sus genes hospedadores mediante RNA-seq y el clonaje de las regiones enhancer en un vector con luciferasa libre de dinucleótidos CpG. Estos análisis han mostrado que la hipermetilación de las regiones enhancer en MM se asocia significativamente con la disminución de la expresión de sus genes hospedadores. Los análisis mediante Chip-seq (H3K4me1 y HeK27ac) y DNase-seq, han revelado que en estas regiones enhancer, además de la hipermetilación del DNA ocurre una pérdida completa de las marcas de histonas que los definen. Interesantemente, estas regiones enhancer hipermetiladas en MM se superponen con regiones de unión de factores de transcripción (FT) específicos de células B. La expresión de los FT como STAT5, PAX5, NFATC1 o BATE, correlaciona inversamente con el grado de metilación de las regiones enhancer en

MM. Además, las regiones enhancer hipermetiladas en el MM también lo están en las células madre y gradualmente se van desmetilando durante la diferenciación normal de las células B. Esto sugiere que las CP de MM o bien vuelven a adquirir las características epigenéticas de las células diferenciadas o bien mantienen el patrón epigenético de un progenitor de célula madre mielomatoso. En conclusión, en este estudio hemos identificado una nueva forma de modificación epigenética, la hipermetilación de las regiones enhancer regulados durante el desarrollo de las células B, asociado a la patogénesis del MM.

#### CO-061

##### RESULTADOS DE 66 PACIENTES CON PLASMOCITOMAS EXTRAMEDULARES (PE) INCLUIDOS EN UN ESTUDIO FASE III DEL GRUPO PETHEMA/GEM DE TERAPIA DE INDUCCIÓN PREVIA A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN MIELOMA MULTIPLE

Segura Raquel J<sup>1</sup>, Rosiñol L<sup>1</sup>, Teruel AP<sup>2</sup>, De la Rubia J<sup>3</sup>, Mateos M<sup>AV4</sup>, Hernández MT<sup>5</sup>, Hernández D<sup>6</sup>, Blanchard M<sup>A7</sup>, Iñigo B<sup>8</sup>, Palomera L<sup>9</sup>, Krsnik I<sup>10</sup>, Francisco Tomás J<sup>11</sup>, Gutiérrez CN, San Miguel J<sup>12</sup>, Lahuerta JJ<sup>13</sup>, Bladé J<sup>14</sup>, on behalf of Grupo Español de Mieloma (PETHEMA/GEM)<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Hematología; IDIBAPS; Hospital Clínic; Barcelona; <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia; Valencia; <sup>3</sup>Hospital Universitario la Fe; Valencia; <sup>4</sup>Hospital universitario de salamanca-IBSAL; Salamanca; <sup>5</sup>Servicio de Hematología Clínica; Hospital Universitario de Canarias; Tenerife; <sup>6</sup>Hospital La Paz; Madrid; <sup>7</sup>Hospital Ramón y Cajal; Madrid; <sup>8</sup>Hospital Clínico San Carlos; Madrid; <sup>9</sup>Hospital Lozano Blesa; Zaragoza; <sup>10</sup>Hospital Puerta de Hierro Majadahonda; <sup>11</sup>MD Anderson Spain; Madrid; <sup>12</sup>Centro de Investigación del Cáncer (CIC; IBMCC USAL-CSIC); Salamanca; <sup>13</sup>Hospital Universitario de Salamanca; Salamanca; <sup>14</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre; Madrid; <sup>15</sup>Hospital Clínic de Barcelona; Barcelona

**Introducción:** Hace poco publicamos los resultados del Estudio fase III (GEM05menos65) del grupo PETHEMA/GEM donde se comparaba la inducción con talidomida/dexametasona (TD) vs Bortezomib/talidomida/dexametasona (VTD) vs VBMCP/VBAD/Bortezomib (VBMCP/VBAD/B) en pacientes >65 años con nuevo diagnóstico de MM seguido de TASP con MEL-200 y terapia de mantenimiento con interferón vs talidomida vs bortezomib/talidomida. Sin embargo la eficacia de los nuevos agentes en pacientes con enfermedad extramedular no está bien establecida. Nuestro objetivo es describir las características y resultados de pacientes con PE homogéneamente tratados en el ensayo clínico GEM05menos65.

**Pacientes y métodos:** TD consistió en talidomida 200 mg/d y dexametasona 40 mg los días 1-4 y 9-12 cada 4 semanas por 6 ciclos. El régimen de VTD era idéntico a TD más bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> i.v los días 1,4,8,11 de cada ciclo. La combinación quimioterapia más bortezomib consistió en 4 ciclos de VBMCP/VBAD seguidos de 2 ciclos de bortezomib i.v. 390 pacientes fueron reclutados en el estudio y 66 (17%) tenían PE (mediana de edad: 54 años, H: 33, M: 33). La localización de los PE fue de masas blandas a partir de hueso (61), masa testicular (1) y no especificado (4). La terapia de inducción fue VBMCP/VBAD/B en 17 casos, TD en 23 y VTD en 26.

**Resultados:** 12 pacientes (23%) presentaban citogenética de alto riesgo. El porcentaje de RC fue 42%, 13% y 29% con VTD, TD y VBMCP/VBAD/B, respectivamente. Los pacientes con PE tuvieron una tasa de progresión de la enfermedad durante la terapia de inducción superior que los pacientes sin PE (24% vs 11%, p=0.01) y esto fue observado en los 3 brazos de inducción (VBMCP/VBAD/B 24% vs 9%, TD 40% vs 19%, VTD 12% vs 6%). 43 pacientes recibieron TASP. La tasa de RC postrasplante fue superior en el brazo de VTD comparado con TD (50% vs 22%, p=0.07) pero no hubo diferencias significativas con VBMCP/VBAD/B (50% vs 41%, p=0.7). Después de una mediana de seguimiento de 70 meses, no hubo diferencias significativas en la SLP entre los pacientes con o sin PE (28.2 vs 39.9 meses, p=0.8). Tampoco hubo diferencias significativas en la SG comparando los pacientes con PE y los pacientes sin PE (60% vs 65% a los 60 meses p=0.2).

**Conclusiones:** 1) En nuestro estudio la frecuencia de PE fue del 17%, 2) los pacientes con PE tuvieron una tasa superior de progresión de la enfermedad durante la fase de inducción en comparación con los pacientes sin PE, siendo VTD la mejor opción de tratamiento 3) No hubo diferencias significativas en la SLP o SG en los pacientes con o sin PE.

#### CO-062

##### EVALUACIÓN DE LOS MECANISMOS RESPONSABLES DEL SINERGISMO DE LA COMBINACIÓN DE FILANESIB CON POMALIDOMIDA Y DEXAMETASONA

Hernández García S<sup>1</sup>, San Segundo L<sup>1</sup>, Martín Sánchez M<sup>1</sup>, González Méndez L<sup>1</sup>, Corchete LA<sup>1</sup>, Paíno T<sup>1</sup>, López Iglesias AA<sup>1</sup>, Algarín EM<sup>1</sup>, Garayoa M<sup>1</sup>, Tunquist B<sup>2</sup>, San Miguel JF<sup>3</sup>, Mateos MV<sup>1</sup>, Ocio EM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL; IBMCC (University of Salamanca-CSIC); University Hospital & Cancer Research Center; Salamanca; Spain; <sup>2</sup>Array BioPharma Inc; Boulder; Colorado; <sup>3</sup>Clínica Universidad de Navarra; Centro de Investigaciones Médicas Aplicadas (CIMA); IDISNA; Pamplona; Spain

**Introducción:** Filanesib (Arry-520) es un inhibidor de las "kinesin spindle proteins" (KSP), que ha demostrado eficacia en pacientes con MM refractario, (Lonial ASH 2013), y que presenta un elevado sinergismo pre-clínico en combinación con pomalidomida y dexametasona (ASH 2014).

**Métodos:** Se evaluó la eficacia de la combinación *in vitro* (con y sin factores de crecimiento IL-6 e IGF-I y en cultivo con BMSCs, HS5 y TERT) en líneas celulares de MM por técnicas de MTT, bioluminiscencia y usando el programa calcsyn. La eficacia *in vivo* se evaluó en un modelo de plasmocitoma subcutáneo en ratones CB17-SCID. El mecanismo de acción fue analizado utilizando: Western-Blot, citometría de Flujo, técnicas genómicas, inmunohistoquímica e inmunofluorescencia.

**Resultados:** La combinación de filanesib con pomalidomida y dexametasona (FPD) mostró índices de combinación en rangos sinérgicos (0.4 a 0.7) en diferentes líneas celulares de MM (MM1S, OPM2, RPMI8226). Asimismo, FPD venció la ventaja proliferativa de células de mieloma previamente tratadas con IL6 o IGF-I y en cultivo con células del microambiente medular (TERT, HS-5 y BMSCs). Mediante ensayos de citometría con DRAQ5 y Anexina V a 48 horas, FPD provoca parada en fases proliferativas y, una apoptosis específica de estas células paradas en fases proliferativas (control 5%; poma+dexa 23%; filanesib, 58%; y FPD 88%). En consonancia, por Western-Blot se observó desregulación de ciclinas de interfase (D2) y de G2/M (B1) y un incremento de proteínas de la familia BCL2 implicadas en apoptosis por vía intrínseca (NOXA, BIM y sus isoformas más proapoptóticas) y por vía extrínseca (BID y tBID). El potencial de membrana mitocondrial evaluado por TMRE disminuye cuando las células entran en apoptosis. La ausencia de rescate de apoptosis con el inhibidor de caspasas Z-VAD-FMK, sugiere que esta combinación induce apoptosis independiente de caspasas. Estos resultados se confirmaron *in vivo* en tumores de pequeño (70 mm<sup>3</sup>) y gran tamaño (2000 mm<sup>3</sup>). En este modelo, la combinación triple fue la única que frenó el crecimiento tumoral durante 50 días y esto se correlacionó con una mejora de la supervivencia estadísticamente significativa. Analizando el perfil de expresión génica, entre los genes desregulados exclusivamente en FPD (Q value<0.05 y Fold change≥2) destacan los pertenecientes a diferentes vías: checkpoint de la mitosis (CDC20, CENP-E y CENP-F) y apoptosis (BCL2L11). Además, mediante inmunohistoquímica se demostró que FPD mostró más apoptosis por TÚNEL y un importante incremento de los husos monopolares (HM): 140 HM/ 10 campos de gran aumento (CGA) con FPD, en comparación con filanesib solo (53 HM/ 10 CGA), y mucho más que en la doble poma+dexa (0 HM/ 10 CGA) y que en el control (2 HM/ 10 CGA).

**Conclusiones:** Nuestros resultados muestran una importante eficacia de filanesib en combinación con dexametasona y pomalidomida y ayudan a dilucidar el mecanismo de acción de esta combinación tan prometedora. Estos datos son la base para el ensayo clínico "Pomdefil" que se ha puesto en marcha recientemente en el contexto del grupo español de MM (GEM) para evaluar esta combinación. Este trabajo ha sido financiado en parte por la empresa Array BioPharma.

#### CO-063

##### ACTIVIDAD ANTITUMORAL DE LA AMILORIDA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE MEDIANTE LA INDUCCIÓN DE APOPTOSIS INDEPENDIENTE DEL ESTADO DE TP53

Rojas Ricardo E, Misiewicz-Krzeminska I, Hernández García S, Paíno T, Corchete LA, Isidro I, Mateos MV, Ocio E, Gutiérrezz CN

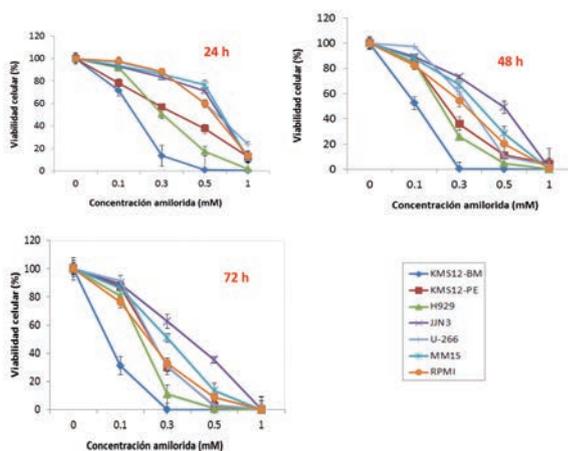
Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca; IBSAL IBMCC (USAL-CSIC)

Actividad antitumoral de LA amilorida en el mieloma múltiple me-

diante la inducción de apoptosis independiente deL ESTADO DE TP53. Fundamento. El mieloma múltiple (MM) permanece incurable a pesar de los avances en el conocimiento de su patogénesis y de la generación de fármacos dirigidos a mecanismos moleculares específicos. Por lo tanto, sigue siendo necesaria la investigación de otros agentes terapéuticos con potencial actividad antimieloma. El fármaco antihipertensivo, amilorida, ha demostrado que inhibe la proliferación de células tumorales en diferentes modelos experimentales.

**Objetivo:** Investigar el efecto de la amilorida como fármaco antimieloma en líneas celulares de MM y en muestras primarias de pacientes, e identificar los posibles mecanismos implicados.

**Métodos:** Se utilizaron siete líneas celulares humanas de MM (NCI-H929, JIN3, KMS12-BM, KMS12-PE, U266, MM1S y RPMI-8226) y 6 muestras de médula ósea (MO) de pacientes con MM. El análisis de la viabilidad celular, la apoptosis y el ciclo celular se llevó a cabo mediante ensayos CellTiter-Glo, el marcaje con anexina V y el marcaje con iodo de propidio, respectivamente. La actividad de las caspasas 3/7, 8 y 9 fue evaluada a través del ensayo de luminiscencia Caspasa-Glo® Assay. Se analizó la variación del potencial de membrana mitocondrial ( $\Delta m$ ) mediante citometría de flujo. La expresión génica se cuantificó mediante PCRs en tiempo real utilizando sondas Taqman. La potencial sinergia con otros fármacos antimieloma se calculó con el programa "Calculusyn".



**Figura 1.** La amilorida inhibe significativamente el crecimiento celular en las líneas de MM evaluadas, dependiente del tiempo y de la concentración del compuesto. La proliferación fue evaluada mediante la cuantificación de ATP (CellTiter-Glo®) en las 7 líneas de MM a las 24, 48 y 72 horas del tratamiento con el fármaco. Los resultados se presentan como el promedio de 3 experimentos diferentes  $\pm$ SD, y comparando con las células control no tratadas. La inhibición fue estadísticamente significativa con una  $p \leq 0.001$ .

**Resultados:** Las líneas celulares de MM se trataron con concentraciones crecientes del fármaco (0,1 mM-1 mM) durante 24, 48 y 72 horas. La amilorida mostró una potente actividad antimieloma en el panel de líneas celulares utilizadas. Se observó una inducción sustancial de muerte celular por apoptosis (más de 40% a las 24 h y más de 60% a las 48 h) y el bloqueo del ciclo celular. Curiosamente la apoptosis provocada por la amilorida no fue dependiente del estado de p53, pues fue capaz de inducirla también en líneas celulares que tienen p53 mutado o deleciónado, como KMS12-BM y JIN3. Además, este fármaco causó una disminución notable en el potencial de membrana mitocondrial y una activación de las caspasas 3/7, 8 y 9. El estudio del mecanismo de acción mostró que la apoptosis desencadenada por la amilorida estuvo asociada a la sobreexpresión de dianas de p53, como BAX, BAK1, BBC3, TNFRSF10B, FAS, CDKN1B y CDKN1A, incluso en aquellas líneas celulares en las que p53 está mutado. La amilorida fue sinérgica con bortezomib, dexametasona y melfalán en las líneas JIN3, MM1S y RPMI. Por último, los estudios *in vitro* confirmaron el efecto antimieloma de la amilorida en las 6 muestras de MO de pacientes y mostraron una baja citotoxicidad en las subpoblaciones de células restantes en comparación con las células plasmáticas tumorales.

**Conclusiones:** El efecto antimieloma de la amilorida es independiente del estado de p53. Nuestros resultados apoyan la investigación de la amilorida como una nueva opción para el tratamiento de pacientes con MM, ya sea sola o en combinación.

Financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI13/00114), la Gerencia Re-

gional de Salud (BIO/SA57/13) y la "Asociación Española contra el cáncer" (AECC: GCB120981SAN).

## CO-064

### VALOR DE LA RATIO DE CADENAS LIGERAS LIBRES Y POTENCIAL UTILIDAD CLÍNICA DEL TEST DE CADENAS PESADAS/LIGERAS EN EL CONTEXTO DE TRES ENSAYOS CLÍNICOS (PETHEMA/GEM)

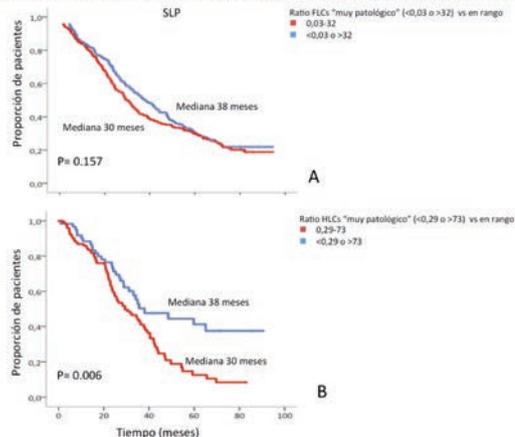
Lopez-Anglada L<sup>1</sup>, Cueto-Felgueroso C<sup>1</sup>, Mateos Maria V<sup>2</sup>, Rosiñol L<sup>3</sup>, Oriol A<sup>4</sup>, Teruel AI<sup>5</sup>, Lopez de la Guia A<sup>6</sup>, Bengoechea E<sup>7</sup>, Palomera L<sup>8</sup>, De Arriba F<sup>9</sup>, Hernandez JM<sup>10</sup>, Granell M<sup>11</sup>, Peñalver FJ<sup>12</sup>, Garcia-Sanz R<sup>2</sup>, Besalduch J<sup>13</sup>, Gonzalez Y<sup>14</sup>, Martinez Rafael B<sup>15</sup>, Hernandez MT<sup>16</sup>, Gutierrez NC<sup>17</sup>, Puerta P<sup>1</sup>, Blade J<sup>8</sup>, San Miguel J<sup>18</sup>, Lahuerta JJ<sup>19</sup>, Matinez-Lopez J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre; <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario de Salamanca; <sup>3</sup>Hospital Clinic i Provincial de Barcelona; <sup>4</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol De Badalona; <sup>5</sup>Hospital Clínico de Valencia; <sup>6</sup>Hospital la Paz; <sup>7</sup>Hospital de Donostia; <sup>8</sup>Hospital Universitario Lozano Blesa; <sup>9</sup>Hospital J;M; Morales Meseguer; <sup>10</sup>Hospital General de Segovia; <sup>11</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; <sup>12</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón; <sup>13</sup>Hospital Universitari Son Espases; <sup>14</sup>Hospital Universitari Dr Josep Trueta de Girona; <sup>15</sup>Hospital Clínico San Carlos; <sup>16</sup>Hospital Universitario de Canarias; <sup>17</sup>Hospital Clínico Universitario de Salamanca; <sup>18</sup>Clinica Universitaria de Navarra; <sup>19</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre-Madrid

**Introducción:** El test de cadenas pesadas-ligeras (HLCs) permite cuantificar cada cadena pesada de las Ig unida a su cadena ligera de forma independiente (IgG $\kappa$ , IgG $\lambda$ , IgA $\kappa$ , IgA $\lambda$  ...), y calcular la relación Ig\* $\kappa$ /Ig\* $\lambda$  de forma similar al test de cadenas ligeras libres (FLCs). Revisamos el significado pronóstico de la ratio de FLCs en respuesta y la potencial utilidad clínica de las HLCs en Mieloma Múltiple (MM) en el contexto de tres ensayos clínicos (eccc) GEM/PETHEMA (GEM05<65, GEM05>65 y GEM2010>65).

**Métodos:** Incluimos 819 pacientes (MM IgG o IgA), tratados según los eccc GEM2005MENOS65, GEM2005MAS65 y GEM2010MAS6. En el momento del diagnóstico, para el análisis de FLCs disponíamos de 623 muestras y de 183 para HLCs. Después de la inducción, independientemente de la respuesta, el total de muestras estudiadas fue de 308 para FLCs y 89 para HLCs. Los análisis de HLCs y FLCs (HEAVYLITE® y Free-lite®, The Binding Site, Birmingham, Reino Unido) se realizaron en un nefelómetro automatizado (BNII, Dade Behring/Siemens, Marburg, Alemania). El estudio electroforético del componente monoclonal (CM) se realizó por electroforesis capilar (V8, Helena Biosciences Europa), y la inmunofluorescencia se realizó para las cadenas de Ig  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\kappa$  y  $\lambda$  (SAS-3 y-4 SAS, Helena Bioscience Europa).

Figura 1. Supervivencia libre de progresión (SLP) en casos con ratios muy patológicos (VP-sFLCr y VP-sHLCr)



**Figura 1.**

**Resultados:** En el 92% de los casos, los ratios de sFLCr y sHLCr fueron anormales. No observamos diferencias significativas cuando consideramos valores de sFLCr "muy patológicos" (VP)(0,03-32) [Figura 1A]. Estableciendo cortes arbitrarios, observamos que los valores VP-sHLCr (<0,29 o >73) en el momento del diagnóstico mostraban un mayor riesgo de progresión (p=0,006) [Figura 1B], confirmado en el análisis multiva-

riante - edad [p=0,003; OR 1,04 (1,01 a 1,06)]; LDH [p=0,03; OR 0,4 (de 0,26 a 0,94)]; VP-sHLCr [p=0,01; OR 1,78 (1,14-2,78)]; alto vs bajo riesgo FISH [p=0,02; OR 1,75 (1,11-2,74)]. Los valores absolutos de HLC-involucrada mostraron correlación lineal con los valores absolutos del CM electroforético (p= 0,000; r de Pearson= 0,658)[Figura 2] y la presencia de supresión del par HLC no afecto no tuvo impacto pronóstico (OS p= 0,89; PFS p= 0,57). Tras tratamiento, independientemente de la respuesta, una ratio sFLC o sHLC normal no implicó mejor pronóstico. En los 130 pacientes que alcanzaron RC después de inducción, presentar o no una ratio de FLCs normal (0,26 a 1,65) no asoció diferencias de supervivencia.

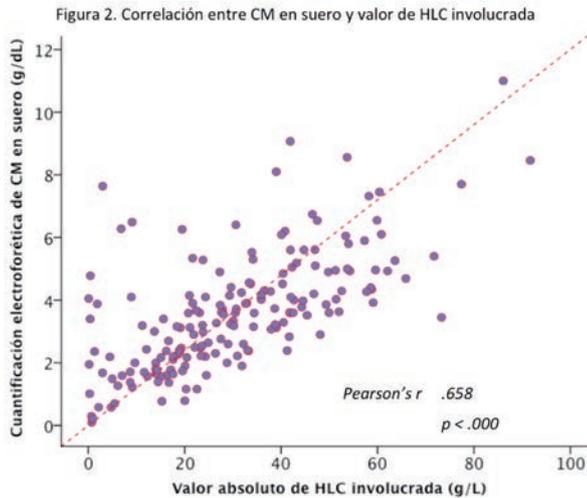


Figura 2.

**Conclusiones:** Valores “muy patológicos” de sHLCr (<0,29 o >73) al diagnóstico implican mayor riesgo de progresión. Los valores HLC-involucrada muestran correlación lineal con los valores del CM electroforético, lo que implica una posible utilidad clínica principalmente en los casos de IgA con co-migración en región beta. La supresión del par no involucrado de sHLC en el diagnóstico, no mostró peor pronóstico, ni tampoco parece que un valor normal de sFLC o sHLCr tenga repercusión en la supervivencia. Cabe destacar, que en remisión completa (RC), una normalización de la sFLC no se correlaciona con un mejor pronóstico en nuestra serie, lo que abre aún más la controversia sobre su valor como criterio de CRs según el IMWG.

**CO-065**

**EL INHIBIDOR DEL BROMODOMINIO CPI203 POTENCIA LA ACTIVIDAD ANTITUMORAL DE LENALIDOMIDA EN MODELOS *IN VITRO* E *IN VIVO* DE MIELOMA MÚLTIPLE**

Díaz T<sup>1</sup>, Rodríguez V<sup>2</sup>, Lozano E<sup>1</sup>, Valls E<sup>3</sup>, Calderón M<sup>1</sup>, Rosiñol L<sup>1</sup>, Martínez A<sup>4</sup>, Tovar N<sup>1</sup>, Pérez-Galán P<sup>2</sup>, Postigo A<sup>3</sup>, Bladé J<sup>1</sup>, Roue G<sup>2</sup>, Fernández de Larrea C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Amiloidosis y Mieloma; Departamento de Hematología; Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Hospital Clínic; Barcelona; España; <sup>2</sup>Departamento de Hemato-Oncología; IDIBAPS; Barcelona; España; <sup>3</sup>Grupo de regulación transcripcional de la expresión génica; IDIBAPS; Barcelona; España; <sup>4</sup>Unidad de Hematopatología; IDIBAPS; Hospital Clínic; Barcelona; España

**Introducción:** A pesar del uso de nuevas terapias, el tratamiento del mieloma múltiple (MM) en recaída sigue siendo un reto. Las células malignas en el MM requieren de factores como IRF4 e Ikaros para su supervivencia. Como la transcripción de c-MYC está estrechamente regulada por estos factores, nuestro objetivo fue analizar la actividad de terapias moduladoras de c-MYC (CPI203) combinadas con lenalidomida en el MM.

**Métodos:** Se trataron 7 líneas celulares de MM, sensibles (JIN-3, ARP-1, MM.1R, MM.1S, U266) o resistentes (RPMI-8226, KMM-1) a lenalidomida con dexametasona (Lena/Dexa), con el inhibidor del bromodominio BET CPI203 (Constelación Pharmaceuticals), en presencia o ausencia de Lena/Dexa. La respuesta a los fármacos y a su combinación se evaluó mediante ensayo de MTT y la expresión de Ikaros se

analizó por PCR en tiempo real y Western Blot. Los resultados se validaron en células primarias derivadas de médula ósea de 9 pacientes con MM en recaída co-cultivadas con una línea celular de estroma mesenquimal (stromaNKtert) en presencia de IL-6, así como en ratones SCID xenotransplantados con la línea RPMI-8226.

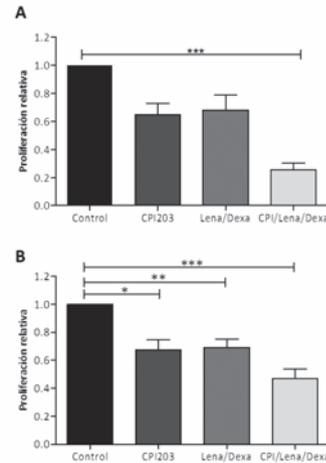


Figura 1. Proliferación relativa tras 48h de tratamiento con CPI203 (0.1µM), Lena/Dexa (5µM/0.1µM) y la combinación de los tres fármacos en 7 líneas celulares de MM (A) y en células primarias de 9 pacientes (B). Los datos se muestran como media ± SEM. \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

Figura 1.

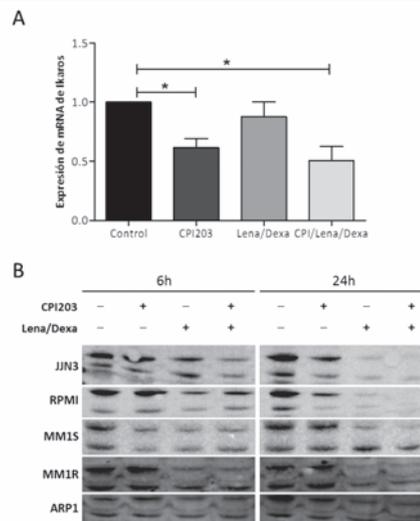


Figura 2. Expresión de RNA mensajero (A) y proteína (B) de Ikaros tras 6h y 24h de tratamiento con CPI203 (0.1µM), Lena/Dexa (5µM/0.1µM) y la combinación de los tres fármacos en líneas celulares de MM. En el caso del mRNA, los datos se muestran como media ± SEM (\*p<0,05). En el análisis de proteína se usó la β-actina como control positivo (resultados no mostrados en la figura).

Figura 2.

**Resultados:** CPI203 ejerció una actividad antitumoral dosis-dependiente en las líneas celulares, induciendo una reducción de la proliferación del 32% y 64% a las 48h de administrarles dosis de 0,1µM y 0,5µM, respectivamente. De interés, las líneas celulares resistentes a Lena/Dexa fueron particularmente sensibles al compuesto (respuesta media: 67%, rango: 52-79%). Cuando se administró CPI203 en combinación con Lena/Dexa se indujo un bloqueo aún más potente del crecimiento celular (p<0,001, Figura 1A). Del mismo modo, en las células primarias, CPI203 provocó una reducción del 33% en la proliferación mediada por estroma, similar a la provocada por Lena/Dexa, mientras que la combinación de los tres fármacos se tradujo en una mayor reducción de la proliferación (-53%) (Figura 1B). Los análisis de expresión de Ikaros mostraron una reducción significativa de RNA mensajero y de sus niveles proteicos en las células tratadas con CPI203; este efecto se potenció al combinarlo con Lena/Dexa (Figura 2). *In vivo*, el crecimiento de los tumores derivados de las células RPMI-8226 prácticamente no se afectó por el uso de Lena/Dexa; sin embargo, tanto los ratones tratados con CPI203 como aquellos que recibieron la combinación de los tres fármacos presentaron una reducción de la masa tumoral.

**Conclusiones:** En conjunto, estos datos muestran que CPI203 tiene un efecto antitumoral en líneas celulares y en células primarias de MM, y su administración con Lena/Dexa ofrece una actividad combinatoria prometedora tanto *in vitro* como *in vivo*.

#### CO-066

##### ESTUDIO DE LOS MECANISMOS RESPONSABLES DEL EFECTO ANTIMIELOMA DE EDO-S101 EN MONOTERAPIA Y EN COMBINACIÓN CON BORTEZOMIB Y DEXAMETASONA

López Iglesias AA<sup>1</sup>, San-Segundo Payo L<sup>1</sup>, Herrero AB<sup>1</sup>, Hernández-García S<sup>1</sup>, González L<sup>1</sup>, Paño T<sup>1</sup>, Martín M<sup>1</sup>, Algarín M<sup>1</sup>, Garayoa M<sup>1</sup>, Mehrling T<sup>2</sup>, San-Miguel JF<sup>3</sup>, Mateos M-V<sup>1</sup>, Ocio EM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL; IBMCC (USAL-CSIC); Hospital Universitario & Centro de Investigación del Cáncer; Salamanca; España; <sup>2</sup>Mundipharma; Cambridge; UK; <sup>3</sup>Clínica Universidad de Navarra; Centro de Investigaciones Médicas Aplicadas (CIMA); IDISNA; Pamplona; Spain

**Introducción:** Un gran porcentaje de pacientes con mieloma múltiple (MM) recaen debido a la presencia/aparición de resistencias. La combinación de diferentes fármacos con distinto mecanismo de acción es clave para vencer estas resistencias. EDO-S101 es un novedoso agente híbrido formado por la unión de una molécula de bendamustina y una de vorinostat. El objetivo de este trabajo es profundizar en el mecanismo de acción de EDO-S101 y en la eficacia de su combinación con Bortezomib +/- Dexametasona.

**Métodos:** El mecanismo de acción se evaluó mediante western blot, cocultivos y citometría de flujo. La eficacia de las combinaciones se estudió *in vitro* mediante MTT en líneas celulares de MM, *in vivo* en un modelo murino de plasmocitoma humano en ratones CB-17 SCID y *ex vivo* en células frescas aisladas de pacientes.

**Resultados:** Estudios previos realizados en nuestro laboratorio habían demostraron la eficacia de EDO-S101 tanto *in vitro*, como *ex vivo* e *in vivo*, mediante un mecanismo de acción basado en el daño sobre el DNA. Desde entonces hemos profundizado en el mecanismo de acción de EDO-S101 *in vitro*. Se comprobó su eficacia en presencia de un modelo de micromedioambiente (co-cultivo de células plasmáticas con células mesenquimales, IL-6 o IGF-1). Se objetivó que EDO-S101 inducía apoptosis *in vitro* independiente de caspasas (aunque con procesamiento) y dependiente de calpaína. El pre tratamiento con un pan inhibidor de caspasas (ZVAD-FMK) no fue capaz de inhibir el efecto de EDO-S101, mientras que la inhibición de calpaínas con un inhibidor específico (PD150606) sí fue capaz de inhibir parcialmente la muerte inducida por EDO-S101. Estos datos concuerdan con la disminución progresiva de AIF (apoptotic inducing factor) en la mitocondria y aumento en el núcleo. AIF es una proteína pro apoptótica independiente de caspasas, cuya liberación desde la mitocondria puede estar mediada por calpaínas y que desencadena la muerte celular al llegar al núcleo. Por otro lado, también se objetivó que EDO-S101 además de inducir daño en el DNA, en forma de roturas de doble cadena (DSB), disminuye la capacidad reparadora de estas células mediante la inhibición de la vía de recombinación homóloga (HR), vía muy activa en el mieloma y relacionada con la inestabilidad genómica y progresión en esta enfermedad. Por último se evaluó la eficacia *in vivo* (en líneas celulares) y *ex vivo* (en células de pacientes) de la combinación EDO-S101+Bortezomib +/- Dexametasona demostrando una clara potenciación con índices de combinación sinérgicos (0,4-0,6). En la actualidad estamos profundizando en el mecanismo de acción de esta combinación, que podría basar su sinergia en la inhibición conjunta de la vía HR y en la inhibición paralela de proteosoma y agresoma, según datos preliminares.

**Conclusiones:** Los estudios pre clínicos realizados muestran que EDO-S101 es eficaz en MM, tanto en monoterapia como en combinación con bortezomib y dexametasona, y sientan las bases para su estudio en ensayo clínico.

#### CO-067

##### LA RECUPERACIÓN DE LA INMUNOPARESIA POST-TRASPLANTE AUTÓLOGO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE COMO PREDICTOR DE PROGRESIÓN O RECAÍDA

Gonzalez De La Calle V<sup>1</sup>, Sobejano E<sup>1</sup>, Dávila J<sup>1</sup>, Ocio E<sup>1</sup>, Puig N<sup>1</sup>, Gutiérrez N<sup>1</sup>, García De Coca A<sup>2</sup>, Hernández JM<sup>3</sup>, Hernández R<sup>4</sup>, Báez García A<sup>5</sup>, Alonso JM<sup>6</sup>, Aguilera C<sup>7</sup>, Escalante F<sup>8</sup>, Martín G<sup>9</sup>, De La Fuente P<sup>10</sup>, Labrador J<sup>10</sup>, Aguilar C<sup>11</sup>, López R<sup>9</sup>, García-Sanz R<sup>1</sup>, Mateos M-V<sup>1</sup>, Gonzalez Mena B<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Complejo Asistencial Universitario De Salamanca-Ibsal; <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario De Valladolid; <sup>3</sup>Complejo Asistencial De Segovia; <sup>4</sup>Complejo Asistencial De Zamora; <sup>5</sup>Complejo Asistencial De Ávila; <sup>6</sup>Complejo Asistencial Universitario De Palencia; <sup>7</sup>Hospital El Bierzo De Ponferrada; <sup>8</sup>Complejo Asistencial Universitario De León; <sup>9</sup>Hospital Virgen Del Puerto De Plasencia; <sup>10</sup>Complejo Asistencial De Burgos; <sup>11</sup>Complejo Asistencial De Soria

El tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es el estándar de tratamiento en los pacientes jóvenes con Mieloma múltiple (MM). La inmunoparesia se define por el descenso de las inmunoglobulinas (Ig) policlonales, está relacionada con una supresión reversible de los progenitores de célula B en médula ósea y se correlaciona inversamente con el estadio de la enfermedad. La reconstitución de las células B tras TAPH se produce a partir de los 3 meses y es máxima al año. El objetivo del presente estudio es investigar si la recuperación de la inmunoparesia tras el TAPH es un factor predictor de progresión en pacientes con MM.

**Métodos:** Se han revisado, de forma retrospectiva, pacientes con MM sometidos a TAPH en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca entre 1992 y 2013. Se recogieron, entre otros, las determinaciones de inmunoglobulinas (Ig G, Ig A e Ig M) en los siguientes momentos: al diagnóstico, previas al TAPH y cada 3 meses en el primer año post-trasplante y posteriormente, de forma anual hasta los 5 años del trasplante de todos aquellos pacientes que no presentaron recaída/progresión tras TAPH.

**Resultados:** Noventa pacientes con MM fueron incluidos. Sesenta y dos pacientes (69%) recibieron inducción con poliquimioterapia (VBCMP/VBAD) y los restantes con nuevos agentes (VTD, VD...). La inmunoparesia estuvo presente al diagnóstico en el 91% de los pacientes y se incrementó hasta el 97% tras la inducción previa al TAPH. En el post-trasplante se objetivó una recuperación progresiva de la inmunoparesia en los pacientes que no recayeron/progresaron. Tras una mediana de seguimiento de 65 meses, la mediana de tiempo hasta la progresión (TTP) desde el TAPH fue de 33 meses (IC 95%: 24,8-41,1 meses). La presencia de inmunoparesia al año post-TAPH identificó un grupo de pacientes (64%) con un TTP significativamente más corto con respecto a los que no la presentaron: 33,5 meses vs 94,2 meses (HR: 2,04, IC 95%: 1,03-4,04; p=0,04). La mediana de TTP del grupo con inmunoparesia de las 2 Ig fue ligeramente menor al que presentó inmunoparesia de una sola Ig al año del TAPH, 33,5 meses vs 36,4 meses, p=0,03. Otros factores que influyeron en el TTP en el análisis univariante fueron la presencia de ISS 3, la citogenética de alto riesgo al diagnóstico, la respuesta previa al TAPH y la alcanzada al día +100.

**Conclusiones:** La falta de recuperación de la inmunoparesia al año del TAPH se puede considerar como un factor que predice progresión o recaída post-TAPH en el MM.

#### CO-068

##### INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS DURANTE LA TERAPIA DE INDUCCIÓN EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON NUEVOS FÁRMACOS. ESTUDIO DE 67 PACIENTES DE UN SOLO CENTRO

Martínez García MF<sup>1</sup>, Segura Monteagudo A<sup>1</sup>, De La Rubia Comos J<sup>2</sup>, Jarque Ramos I<sup>1</sup>, Sanz Alonso MÁ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari i Politènic La Fe; <sup>2</sup>Hospital Universitario Doctor Peset

**Introducción:** Actualmente, los regímenes de inducción habituales para pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND) se basan en diferentes combinaciones de bortezomib, talidomida o lenalidomida. Las infecciones bacterianas se han considerado una de las principales causas de muerte durante la inducción en estos pacientes. Sin embargo, existe poca información sobre la incidencia y gravedad de las complicaciones infecciosas en pacientes con MMND que reciben tratamiento de inducción con esquemas que incluyen nuevos fármacos.

**Material y Métodos:** Se revisaron retrospectivamente los pacientes diagnosticados de MM tratados en el Servicio de Hematología del Hospital La Fe de Valencia entre 2007 y 2012. Se analizaron las complicaciones infecciosas de etiología bacteriana de 67 pacientes que recibieron tratamiento de inducción con nuevos fármacos y que fueron evaluables.

**Resultados:** La mediana (extremos) de edad fue de 64 años (28-84) siendo 30 (45%) pacientes mayores de 65 años. Cincuenta y cinco (82%) pacientes presentaban un ISS mayor de 1 al diagnóstico. El tratamiento consistió en esquemas con bortezomib en 46 (67%) pacientes, con talidomida en 11 (16%) y con lenalidomida en 10 (13%). Durante el periodo de estudio, 43 (64%) de los 67 pacientes desarrollaron 62 episodios de

infección bacteriana y 14 (32%) de ellos presentaron más de un episodio, lo que supuso un riesgo acumulado de desarrollar más de un episodio del 33%. Veintidós pacientes, 33% de la serie, presentaron al menos una infección grave que requirió ingreso hospitalario y antibióticos vía intravenosa. No hubo diferencias significativas en las características de la enfermedad al diagnóstico entre el grupo de pacientes con infecciones y sin ellas, aunque se observó una tendencia a presentar un mayor riesgo infeccioso en los pacientes con una creatinina sérica >2 mg/dL (12% vs 2%; P=0,07). Las infecciones respiratorias fueron las más comunes (40% de episodios infecciosos, 8% con neumonía). Los microorganismos más comúnmente aislados fueron *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. En total, 5 (11,6%) pacientes fallecieron por la infección. El desarrollo de complicaciones infecciosas no influyó en la supervivencia global (SG) a los 5 años (43% en los que presentaron infección frente a 41% en los que no). Entre los 43 pacientes que presentaron algún episodio infeccioso durante la inducción, la SG fue mayor en los pacientes con ISS de 1 frente a los que presentaban estadios más avanzados (P=0,02).

**Conclusiones:** Las infecciones bacterianas siguen siendo una complicación común en los pacientes con MMND tratados con nuevos fármacos, siendo el foco respiratorio el más frecuente. La mortalidad infecciosa es más alta en pacientes con estadios ISS avanzados, aunque globalmente la aparición de episodios infecciosos durante el tratamiento de inducción no tiene impacto en la SG.

## CO-069

### CARFILZOMIB, LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA VS LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA EN MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA SEGÚN LÍNEA DE TRATAMIENTO: ANÁLISIS SECUNDARIO INTERMEDIO DEL ASPIRE (FASE 3, NCT01080391)

Oriol A<sup>1</sup>, Rosiñol L<sup>2</sup>, San-Miguel J<sup>3</sup>, Dimopoulos Meletios A<sup>4</sup>, Stewart AK<sup>5</sup>, Rajkumar SV<sup>6</sup>, Masszi T<sup>7</sup>, Hájek R<sup>8</sup>, Siegel D<sup>9</sup>, Mihaylov Georgi G<sup>10</sup>, Goranova-Marinova V<sup>11</sup>, Rajnics P<sup>12</sup>, Suvorov A<sup>13</sup>, Niesvizky R<sup>14</sup>, Jakubowiak A<sup>15</sup>, Ludwig H<sup>16</sup>, Zojwala N<sup>17</sup>, Moreau P<sup>18</sup>, Palumbo A<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Institut Català d'Oncologia; Hospital Germans Trias i Pujol; Barcelona; Spain; <sup>2</sup>Hospital Clínic de Barcelona; Barcelona; Spain; <sup>3</sup>Clínica Universidad de Navarra; Spain; <sup>4</sup>National and Kapodistrian University of Athens; Athens; Greece; <sup>5</sup>Mayo Clinic; Scottsdale; AZ; <sup>6</sup>Division of Hematology; Mayo Clinic; Rochester; MN; <sup>7</sup>St István and St Laszlo Hospital; Budapest; Hungary; <sup>8</sup>University Hospital Brno and Faculty of Medicine; University of Ostrava; Ostrava; Czech Republic; <sup>9</sup>John Theurer Cancer Center at Hackensack University; Hackensack; New Jersey; <sup>10</sup>Queen Joanna University Hospital; Sofia; Bulgaria; <sup>11</sup>Hematology Clinic University Multiprofile Hospital for Active Treatment; Plovdiv; Bulgaria; <sup>12</sup>Department of Hematology; Mór Kaposi Teaching Hospital; Kaposvár; Hungary; <sup>13</sup>Hematological Department; First Republican Clinical Hospital of Udmurtia; Izhevsk; Russia; <sup>14</sup>Weill Cornell Medical College; New York; New York; <sup>15</sup>University of Chicago Medical Center; Chicago; IL; <sup>16</sup>Wilhelminen Cancer Research Institute; Wilhelminenspital; Vienna; Austria; <sup>17</sup>Onyx Pharmaceuticals; Inc; an Amgen subsidiary; South San Francisco; CA; USA; <sup>18</sup>University of Nantes; Nantes; France; <sup>19</sup>University of Torino; Torino; Italy

**Fundamento y objetivos:** Los resultados previamente publicados del ensayo ASPIRE (N=792 pacientes) mostraron que la combinación de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd) mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) respecto a lenalidomida y dexametasona (Rd) en pacientes con mieloma múltiple en recaída (MMR), con un perfil favorable de riesgo-beneficio (Stewart et al N Engl J Med 2015;372:142-52). Se presenta a continuación un análisis secundario de los resultados de eficacia y seguridad de los pacientes tratados con KRd o Rd tras una primera recaída (1 línea de tratamiento previa) vs ≥2 líneas de tratamiento previas.

**Métodos:** Fueron elegibles los adultos con MMR que habían recibido de 1 a 3 regímenes previos. Se aleatorizó (1:1) a los pacientes a recibir KRd o Rd. Todos los pacientes recibieron lenalidomida (25 mg) los días 1-21 y dexametasona (40 mg) los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días. Los pacientes del brazo KRd también recibieron carfilzomib, mediante infusión de 10 minutos, los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 durante los ciclos 1-12 (20 mg/m<sup>2</sup> [días 1 y 2 del ciclo 1]; 27 mg/m<sup>2</sup> posteriormente); no se administró carfilzomib los días 8 y 9 de los ciclos 13-18 ni tampoco más allá del ciclo 18.

**Resultados:** La mediana de la SLP en los pacientes que habían recibido 1 línea previa (n=341) fue de 29,6 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%: 23,2-33,5) para KRd vs 17,6 meses (IC 95%: 15,0-22,2) para Rd

(hazard ratio [HR]: 0,694; P=0,0083). La mediana de la SLP en los pacientes que habían recibido ≥2 líneas previas (n=451) fue de 25,8 meses (IC 95%: 22,2-31,0) para KRd vs 16,7 meses (IC 95%: 13,9-22,0) para Rd (HR: 0,688; P=0,0017). En los pacientes que habían recibido 1 línea de tratamiento previa, no hubo acontecimientos adversos (AAs) de grado ≥3 que ocurrieran con una frecuencia ≥5.0% superior en KRd vs Rd; en pacientes con ≥2 líneas previas, la hipopotasemia grado ≥3 se produjo con una frecuencia ≥5.0% superior con KRd (11,0%) vs Rd (3,4%). En los pacientes del brazo KRd, la neutropenia fue el único AA de grado ≥3 que se produjo con una frecuencia ≥5.0% superior tras ≥2 líneas previas (32,4%) frente a 1 línea previa de tratamiento (26,4%).

**Conclusiones:** El uso de KRd tras una primera recaída condujo a una mejoría de 1 año en la mediana de la SLP respecto a Rd. En pts con ≥2 líneas previas de tratamiento la mejoría respecto Rd fue de 9 meses en mediana de SLP, con similares HRs. En los pacientes con MMR, KRd presentó un perfil favorable de beneficio-riesgo tras 1 y tras ≥2 líneas previas de tratamiento.

Financiado por Amgen S.A.

## CO-070

### PACE COMO TRATAMIENTO DE RESCATE EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE RECAÍDO O REFRACTARIO

Isola I<sup>1</sup>, Granell M<sup>2</sup>, Martí Josep M<sup>3</sup>, Gironella M<sup>4</sup>, García-Guiñón A<sup>5</sup>, López-Pardo J<sup>2</sup>, Muntañola A<sup>3</sup>, Abella E<sup>6</sup>, Motlló C<sup>7</sup>, Escoda L<sup>8</sup>, Sierra J<sup>2</sup>, Bladé J<sup>1</sup>, Rosiñol L<sup>1</sup>, Fernández de Larrea C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Amiloidosis y Mieloma; Servicio de Hematología; Hospital Clínic de Barcelona; IDIBAPS; Barcelona; <sup>2</sup>Servicio de Hematología; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Barcelona; <sup>3</sup>Servicio de Hematología; Hospital Mútua de Terrassa; Terrassa; <sup>4</sup>Servicio de Hematología; Hospital de Vall d'Hebron; Barcelona; <sup>5</sup>Servicio de Hematología; Hospital Arnau de Vilanova; Lleida; <sup>6</sup>Servicio de Hematología; Hospital del Mar; Barcelona; <sup>7</sup>Servicio de Hematología; Hospital Germans Trias i Pujol; Badalona; <sup>8</sup>Servicio de Hematología; Hospital Joan XXIII; Tarragona

**Introducción:** El tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple (MM) recaídos o primariamente refractarios a los esquemas de primera línea supone un gran desafío. El PACE es un esquema de quimioterapia endovenosa a altas dosis que incluye cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido. Existe evidencia, aunque limitada, que sugiere que este tratamiento podría ser de utilidad como terapia de rescate. El objetivo de nuestro trabajo fue analizar la eficacia, tolerabilidad y durabilidad de la respuesta asociada al tratamiento con el esquema PACE en una serie de pacientes con mieloma refractario o en recaída y enfermedad avanzada.

**Pacientes y Métodos:** Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con MM recaído o refractario que recibieron tratamiento con el esquema PACE en siete hospitales de Cataluña, entre enero del 2010 y diciembre del 2014. El esquema de tratamiento consistió en cisplatino (10 mg/m<sup>2</sup>/día), etopósido (40 mg/m<sup>2</sup>/día), doxorubicina (10 mg/m<sup>2</sup>/día) y ciclofosfamida (400 mg/m<sup>2</sup>/día) administrados en perfusión continua durante 4 días y repetidos cada 4 semanas según tolerancia y efectividad.

**Resultados:** Cuarenta pacientes recibieron tratamiento con el esquema PACE, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 19,5 meses. Las principales características de los pacientes se resumen en la Tabla 1. La mediana de ciclos de PACE recibidos fue de 2 (rango 1-6). Las tasas de respuesta se resumen en la Tabla 2. El 55% presentó al menos una respuesta mínima según los criterios del EBMT. De los 20 pacientes en los que se evaluó la respuesta de la enfermedad extramedular, 6 (30%) tuvieron una remisión completa, 8 (40%) una respuesta parcial y 6 (30%) presentaron enfermedad estable o progresión. La mediana de seguimiento fue de 8,4 meses. Las medianas de supervivencia libre de progresión (SLP) y de supervivencia global (SG) fueron 4,8 meses (IC 95% 2,8-6,9) y 9,5 meses (IC 95% 4,7-14,4), respectivamente (Figura 1). Los 22 pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una SLP de 6,6 meses (IC 95% 3,7-9,6) y una SG de 13 meses (IC 95% 10,4-15,7). De ellos, 6 pacientes recibieron un trasplante alogénico y 4 un trasplante autólogo. Los pacientes que habían sido sometidos a trasplante autólogo previo tuvieron una SG significativamente más larga (13,3 frente 6,9 meses, p=0,027), al igual que los pacientes que no presentaban enfermedad extramedular al inicio del tratamiento (21,2 frente a 7,9, p=0,016). No hubo diferencias significativas en SLP y SG asociadas al número de líneas de tratamiento previas al PACE. El 63% de los pacientes presentaron plaquetopenia y 83% neutropenia de grado 4. Se registraron 13

episodios de neutropenia febril y 2 muertes relacionadas a toxicidad durante los dos primeros meses del tratamiento.

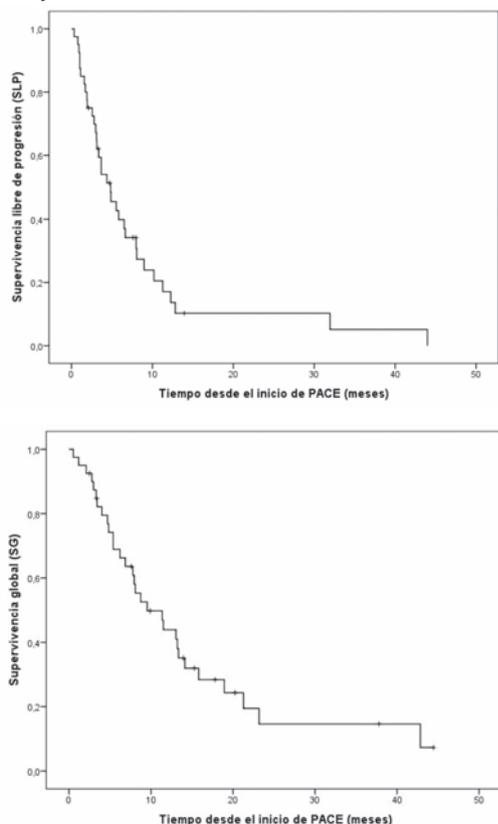


Figura 1. Supervivencia libre de progresión y supervivencia global de los pacientes con mieloma múltiple recaído o refractario tratados con PACE.

Tabla 1. Características de los pacientes

<b>Género (masculino)</b>	25 (63%)
<b>Edad al diagnóstico, mediana (rango), años</b>	52 (33-72)
<b>Edad al inicio de PACE, mediana (rango), años</b>	54 (35-73)
<b>Subtipo del mieloma múltiple</b>	
IgG	13 (32%)
IgA	17 (42%)
Bence Jones	4 (10%)
IgD	1 (3%)
IgM	1 (3%)
No secretor	4 (10%)
<b>Estadio Durie Salmon al diagnóstico</b>	
IA	1 (2%)
IIA	10 (25%)
IIIA	22 (55%)
IIIB	7 (18%)
<b>ISS al diagnóstico</b>	
I	9 (22%)
II	15 (38%)
III	10 (25%)
Desconocido	6 (15%)
<b>Alteraciones citogenéticas al diagnóstico (n=24)</b>	15 (62%)
<b>Delección 17p al diagnóstico (n= 24)</b>	4 (17%)
<b>t(4;14) al diagnóstico (n=24)</b>	5 (21%)
<b>Líneas de tratamiento previas, mediana (rango)</b>	3 (1-5)
<b>Tratamientos previos</b>	
Talidomida	8 (20%)
Lenalidomida	22 (55%)
Bortezomib	40 (100%)
Carfilzomib	1 (2%)
Trasplante autólogo	23 (58%)
<b>Pacientes refractarios al último tratamiento</b>	25 (63%)
<b>Leucemia de células plasmáticas al diagnóstico</b>	6 (15%)
<b>Afección extramedular al diagnóstico</b>	20 (50%)
<b>Afección extramedular al inicio del PACE</b>	27 (68%)

**Conclusiones:** El tratamiento con PACE se asoció a una tasa de respuesta del 55%. La SLP lograda en este grupo de pacientes con MM avanzado, sin embargo, resultó corta. La utilidad de este esquema terapéutico en esta población podría radicar en la disminución de la carga tumoral como paso previo a un trasplante autólogo o alogénico.

Tabla 2. Respuesta al PACE de acuerdo a los criterios del International Myeloma Working Group.

Grado de respuesta	Número de pacientes (%)
Remisión completa	3 (7)
Muy buena respuesta parcial	6 (15)
Respuesta parcial	11 (28)
Respuesta mínima	2 (5)
Enfermedad estable	7 (17)
Progresión	9 (23)
Muerte precoz*	2 (5)

\* Dentro de los dos primeros meses

**CO-071**

**TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO CON BORTEZOMIB Y DEXAMETASONA: RESULTADOS DE UN ESTUDIO FASE II DEL GRUPO PETHEMA/GEM (RENVEL)**

Jimenez segura R<sup>1</sup>, Rosiñol Dachs L<sup>1</sup>, Oriol Rocafiguera A<sup>2</sup>, Blanchard Rodriguez M<sup>3</sup>, Palomera Bernal L<sup>4</sup>, Mateos Mantea M<sup>4</sup>, De la Rubia Comas J<sup>6</sup>, Hernández García MT<sup>7</sup>, Díaz Medievilla J<sup>8</sup>, Hernández Martin M<sup>9</sup>, Motlló Borrella C<sup>2</sup>, Lahuerta Palacios JJ<sup>10</sup>, San Miguel Izquierdo J<sup>5</sup>, Bladé Creixentí B<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona; <sup>2</sup>Hospital Germans Trias i Pujol; <sup>3</sup>Hospital Ramón y Cajal; <sup>4</sup>Hospital Lozano Blesa; <sup>5</sup>Hospital Universitario de Salamanca; <sup>6</sup>Hospital Universitario La Fe; <sup>7</sup>Hospital Universitario de Canarias; <sup>8</sup>Hospital Clínico San Carlos; <sup>9</sup>Hospital General de Segovia; <sup>10</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre

**Introducción:** Aproximadamente el 20% de los pacientes con mieloma múltiple (MM) de nuevo diagnóstico presentan insuficiencia renal (IR) y se asocia a mal pronóstico. Bortezomib ha demostrado ser eficaz en pacientes con IR. Presentamos los resultados de un estudio fase II para pacientes con MM de nuevo diagnóstico e IR tratados con bortezomib y dexametasona (VD). El objetivo primario de nuestro trabajo fue analizar la eficacia en términos de tasa de respuestas y los objetivos secundarios fueron la reversibilidad de la IR, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

**Pacientes y métodos:** La IR se definió en base a un filtrado glomerular estimado (FGR<sub>e</sub>) <50 ml/min calculado por la fórmula MDRD. Los pacientes <66 años fueron tratados con 4 ciclos de bortezomib e.v. 1.3 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 4, 8 y 11 y dexametasona 40 mg p.o. los días 1-4 y 9-12 cada 3 semanas seguido de TASP con melfalan. Los pacientes ≥66 años o jóvenes con comorbilidades no candidatos a trasplante recibieron hasta 8 ciclos de VD. La respuesta al mieloma se valoró según los criterios de la IMWG y la respuesta renal se valoró según los criterios recientemente propuestos (Dimopoulos et al, J Clin Oncol 2010;33:4976-4984)

**Resultados:** se incluyeron 60 pacientes (42 H, 18M, edad mediana 72 años). El 19% tenía citogenética de alto riesgo. La mediana del FGR<sub>e</sub> basal fue de 17 ml/min y 40 pacientes tenían IR severa (FGR<sub>e</sub> <30 ml/min). El 28% de los pacientes requirió hemodiálisis inicial. 18 pacientes (30%) eran candidatos a TASP. La tasa global de respuestas (TGR) tras 4 ciclos fue del 77% (28% RC, 23% MBPR, 28% RP, 5% RM, 16% refractarios). La TGR de los 11 pacientes que fueron al TASP fue: RC (73%), MBPR (9%), RP (9%) y muerte precoz (9%). Tres pacientes presentaron toxicidad grado 3 y 2 pacientes presentaron neuropatía periférica (NP) grado 2. 42 pacientes (70%) no eran candidatos a TASP. La TGR fue del 71% (29% RC, 29% MBPR, 14% RP, 2% RM, 17% refractarios, 7% muerte precoz, 2% no evaluables). 22 pacientes discontinuaron el tratamiento debido a toxicidad relacionada con bortezomib (15) o complicaciones infecciosas (7). 18 pacientes desarrollaron NP (grado 2: 13, grado 3: 5). El 66% de los pacientes alcanzaron una respuesta renal (29% RC, 12% RP, 23% RM) con una mediana de 1,6 meses (0.8-2.7). 13 pacientes (76%) pudieron discontinuarse de hemodiálisis. Con un seguimiento mediano de 26,7 meses, la SLP mediana en el grupo de TASP y no TASP fue de 33,3 y 16,3 meses, respectivamente. La SG estimada a 36 meses fue del 82% y 72%, respectivamente.

**Conclusiones:** VD es un esquema muy eficaz en pacientes con MM de nuevo diagnóstico e insuficiencia renal severa, produciendo respuestas

tumorales de alta calidad y respuestas renales en el 66% de los pacientes, incluyendo un 76% de discontinuaciones de la hemodiálisis.

**CO-072**

**SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRAS TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: RELACIÓN CON LA CINÉTICA DE RECUPERACIÓN DE NEÚTRÓFILOS, LINFOCITOS Y PLAQUETAS**

Bastidas G, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, Tovar N, Cibeira MT, Fernández-Avilés F, Martínez C, Marín P, Rovira M, Bladé J  
 Servicio de Hematología; Hospital Clínic de Barcelona; IDIBAPS

**Introducción:** El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASP) forma parte del tratamiento de primera línea en pacientes jóvenes con mieloma múltiple (MM). Existe poca información acerca del papel de la recuperación hemoperiférica de los recuentos de neutrófilos, linfocitos y plaquetas tras el TASP. El objetivo del presente estudio fue investigar el impacto en la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) de la cinética de recuperación en sangre periférica después del TASP.

**Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo en 201 pacientes consecutivos (108H/93M; mediana de edad 57 años, rango 36 a 70) que recibieron un TASP en nuestro centro entre el 31 de marzo de 1994 y el 23 de diciembre de 2013. Todos recibieron acondicionamiento con regímenes basados en melfalán. La mediana de seguimiento fue de 4,3 años. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1. La recuperación de cifras en sangre periférica se evaluó como el día tras la infusión de progenitores CD34+ en que los neutrófilos alcanzaron de forma estable 500x10<sup>9</sup>/L (N500) y 1000x10<sup>9</sup>/L (N1000), los linfocitos valores de 500x10<sup>9</sup>/L (L500) y 1000x10<sup>9</sup>/L (L1000); y finalmente, el recuento de plaquetas 20.000x10<sup>9</sup>/L (P20) y 50.000x10<sup>9</sup>/L (P50). Los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo a si dicha recuperación en sangre periférica ocurrió antes o más tarde de la mediana de la serie.

**Tabla 1. Características de los pacientes al diagnóstico (n=201).**

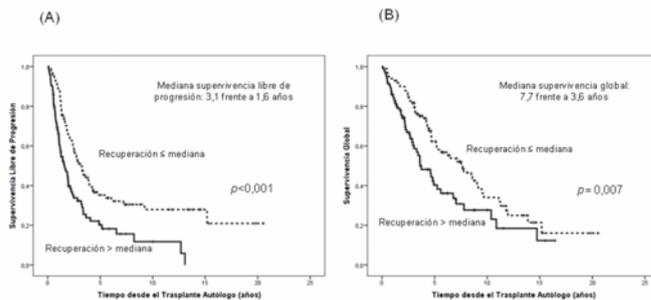
<b>Mediana de años (rango en años)</b>	<b>57 (36 - 70)</b>
<b>Género (H/M)</b>	108/93
<b>Isotipo de cadena pesada (%)</b>	
IgG	127 (63,2)
IgA	41 (20,4)
Cadenas ligeras	24 (11,9)
IgD	5 (2,5)
Otros	4 (2)
<b>Isotipo de cadenas ligeras (%)</b>	
Kappa	131 (65,2)
Lambda	70 (34,8)
<b>Estadio Internacional [ISS] (%) *</b>	
I	85 (42,3)
II	57 (28,4)
III	39 (19,4)
<b>Mediana de infiltración por células plasmáticas en médula ósea (%)</b>	40
<b>Plasmocitomas extramedulares (%)</b>	59 (29,4)
<b>Hemoglobina &lt;10 g/L (%)</b>	66 (32,8)
<b>Calcio sérico ≥11,5 mg/dL (%)</b>	15 (7,5)
<b>Creatinina ≥2 mg/dl (%)</b>	24 (11,9)
<b>Lesiones líticas óseas (%)</b>	133 (66,2)

\* Disponible en 181 pacientes

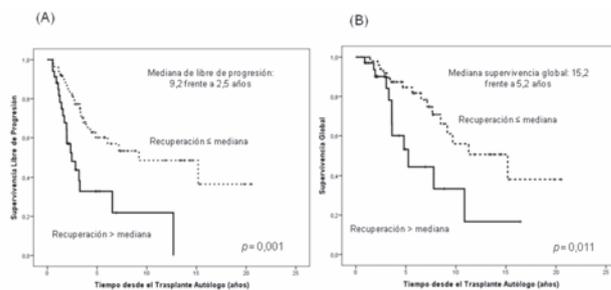
**Resultados:** La mediana de la SG y la SLP de la serie de pacientes fue 5,2 años (Intervalo de confianza [IC] 95%: 3,7 - 6,7) y 2,3 años (IC 95%: 1,8 - 2,9), respectivamente. El 43,3% de los pacientes alcanzaron una remisión completa (RC), hecho que se asoció a una SLP y SG más prolongada (p<0,001). La recuperación hemoperiférica temprana de neutrófilos N500 y N1000 (inferior o igual a la mediana) se asoció significativamente tanto a una SLP (p=0,003 y p<0,001) como una SG (p=0,051 y p=0,007) más prolongadas (Figura 1). La asociación de N1000 con el pronóstico se mantuvo en el grupo de pacientes que alcanzaron la RC (Figura 2). Respecto a las otras dos series, solamente el L1000 tuvo impacto en la SLP y SG de los pacientes de la serie (p=0,014 y p=0,027, respectivamente), no así el L500 ni las cifras de recuperación de plaquetas (P20 y P50). No se encontró correlación entre el número de células CD34 infundidas y el tiempo a la recuperación de las diferentes series hemato-

poyéticas. El uso de G-CSF tras el TASP se correlacionó con recuperación de neutrófilos más corta y de plaquetas más prolongada, pero sin significación pronóstica.

**Conclusiones:** La recuperación temprana de neutrófilos y de linfocitos se asoció con una SLP y SG significativamente más prolongadas, sin observarse relación con la recuperación temprana de plaquetas.



**Figura 1. Supervivencia libre de progresión (A) y supervivencia global (B) tras el trasplante autólogo según la recuperación de neutrófilos a cifras de 1000x10<sup>9</sup>/L (mediana de la serie 12 días).**



**Figura 2. Supervivencia libre de progresión (A) y supervivencia global (B) tras el trasplante autólogo según la recuperación de neutrófilos a cifras de 1000x10<sup>9</sup>/L (mediana de la serie 12 días) en los pacientes que alcanzaron RC tras el trasplante.**

## Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos Terapia Celular

CO-073

### EL ÁCIDO URSODESOXICÓLICO DISMINUYE EL RIESGO DE MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA TRAS TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Ruiz Mercado M<sup>1</sup>, López Godino O<sup>2</sup>, Martínez C<sup>3</sup>, Solano C<sup>4</sup>, Parody R<sup>1</sup>, López Corral L<sup>2</sup>, Fernández-Avilés F<sup>3</sup>, Herrera JC<sup>4</sup>, Márquez-Malaver FJ<sup>1</sup>, Caballero D<sup>2</sup>, Rovira M<sup>3</sup>, Piñana JL<sup>4</sup>, Pérez-Simón JA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UGC Hematología y Hemoterapia. Hospitales Virgen del Rocío-Virgen Macarena/IBIS/CSIC. Sevilla; <sup>2</sup>UGC Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca; <sup>3</sup>UGC Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínic. Barcelona; <sup>4</sup>UGC Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínic. Valencia

**Abstract:** Fundamentos y/o objetivos: La microangiopatía trombótica (MAT) es una complicación grave tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH). El daño endotelial en la MAT se traduce en concentraciones elevadas de FvW o endotelina, entre otros. El ácido ursodesoxicólico (AU) ejerce una acción inmunomoduladora y anti-inflamatoria inhibiendo la endotelina y el NF- $\kappa$ B y promoviendo la producción de óxido nítrico. Con estas premisas, el objetivo del estudio fue analizar la incidencia y factores de riesgo de MAT e identificar el posible papel protector del AU en el desarrollo de MAT.

**Pacientes y/o métodos:** Estudio retrospectivo multicéntrico de 518 pacientes sometidos a AloTPH con acondicionamiento de intensidad reducida entre 01/01/2007 y 30/06/2014. El diagnóstico de MAT se realizó siguiendo los criterios del *International Working Group (IWG-MAT)* y de *probable-MAT* (Cho et al, 2010). La unificación de ambos criterios se denomina *MAT-global* (Cho et al, 2010). El cálculo y curvas de incidencia acumulada de MAT por modelos de riesgos competitivos se realizaron con el programa R, considerándose significativos aquellos valores con  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Las características basales de los pacientes se recogen en la tabla 1. El 12,5% (n=65) desarrolló MAT-global en el post-AloTPH con una mediana de aparición de 64 días (rango 9-476 días) desde la fecha de infusión. En el análisis univariante, los factores de riesgo de MAT-global fueron: edad del receptor  $>50$  años, profilaxis de enfermedad injerto contra huésped (EICH) con sirolimus-tacrolimus (SR-TK) y donante no emparentado mientras que el tratamiento con AU disminuyó el riesgo de MAT-global (incidencia acumulada 7,7% vs 13,5% en pacientes que reciben o no AU, respectivamente;  $p=0,03$ ). Entre los pacientes que reciben SR-TK la incidencia de MAT es del 10% vs 30,9% para pacientes que han recibido o no el AU,  $p=0,001$ . En análisis multivariante se comprueba que la profilaxis de EICH (HR=0,29,  $p=0,01$ ) y el tratamiento con AU (HR=0,24,  $p=0,001$ ) influyen de manera significativa en el desarrollo de MAT. La profilaxis de EICH (CNI/MTX HR=0,79, CSA/MMF HR=1,35,  $p=0,008$ ), el diagnóstico (LMA/SMD vs resto) (HR=0,65,  $p=0,004$ ), haber recibido o no trasplante previo (HR=1,51,  $p=0,008$ ) y el tratamiento con AU (HR=1,52,  $p=0,004$ ) influyen de manera significativa en el riesgo de desarrollar EICHa en análisis multivariante. En la tabla 2 se describe el análisis multivariante de supervivencia en el que se constata como la profilaxis de EICH con SR-TK influye favorablemente en el pronóstico mientras que el desarrollo de MAT influye de manera desfavorable en la supervivencia.

**Conclusión:** La incidencia de MAT-global en esta serie fue del 12,5%. Este es el primer estudio en el que se evidencia que el AU tiene un efecto protector en el desarrollo de MAT lo que apoyaría su uso especialmente en el contexto de profilaxis de EICH con SR-TK.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Características basales de los pacientes	Nº de pacientes (%)
<b>Edad (años)</b>	<b>55 años (rango: 18-71)</b>
<b>Sexo</b>	
Mujer	180 (37,8%)
Hombre	296 (62,2%)
<b>Diagnóstico</b>	
LLA	30 (6,3%)
LNH	79 (16,6%)
LMA	151 (31,7%)
LMC	11 (2,3%)
MM	46 (9,7%)
SMD	76 (16%)
EH	31 (6,5%)
LLC	25 (5,3%)
OTROS	27 (5,7%)
<b>Estado de la enfermedad pre-TPH</b>	
RC	215 (45,3%)
RP	94 (19,8%)
ENFERMEDAD ACTIVA/PROGRESIÓN	166 (34,9%)
<b>Año del trasplante</b>	
Año 2007- 2008	96 (20%)
Año 2009- 2010	130 (27,1%)
Año 2011-2012	152 (31,7%)
Año 2013-junio 2014	102 (21,2%)
<b>Régimen de acondicionamiento</b>	
FLU-BU	200 (41,9%)
FLU-MEL	174 (36,5%)
OTROS	103 (21,6%)
<b>ATG</b>	
SI	47 (9,9%)
NO	429 (90,1%)
<b>Inmunoprofilaxis EICH</b>	
TK- rapa	186 (38,8%)
CSA-MMF	139 (29%)
CSA-MTX	129 (26,9%)
TK-MTX	15 (3,1%)
TK-MMF	9 (1,9%)
Trasplante previo	168 (35,3%)
<b>Tipo de donante</b>	
Familiar- Sin disparidad HLA	249 (52,5%)
Familiar- Con disparidad HLA	5 (1%)
DNE-Sin disparidad HLA	130 (27,4%)
DNE-Con disparidad HLA	79 (16,6%)
Haploidéntico	11 (2,3%)
<b>Fuente de progenitores</b>	
SP	443 (93,3%)
MO	32 (6,7%)
Tratamiento con ác. ursodesoxicólico	195 (37,7%)
<b>EICH aguda</b>	
SI	314 (66%)
EICH aguda grado 2-4	237 (75,7%)
EICH aguda grado 3-4	76 (24,3%)
EICH crónica	198 (41,9%)
Limitada	70 (35,3%)
Extensa	129 (64,4%)
Éxito	239 (46,3%)

LMA (leucemia aguda mieloide), LMC (leucemia mieloide crónica), LLC (leucemia linfática crónica), LLA (leucemia aguda linfóide), SMD (síndrome mielodisplásico), EH (linfoma hodgkin), LNH (linfoma no Hodgkin), MM (mieloma múltiple), RC (remisión completa), RP (remisión parcial), FLU (fludarabina), BU (busulfán), ATG (timoglobulina), MEL (melfalán), EICH (enfermedad injerto contra huésped), CSA (ciclosporina), MTX (metotrexato), TK (tacrolimus), DNE (donante no emparentado), SP (sangre periférica), MO (médula ósea).

Tabla 2. Análisis multivariante de supervivencia global (variables con  $p < 1$  en univariante y/o con significación clínica)\*.

	HR (IC-95%)	P
Profilaxis EICH		0,05
Referencia (TK-rapa)	1	
-CNI/MTX	1,4 (0,88-2,22)	0,14
-CSA/MMF	1,63 (1,09-2,44)	0,01
Edad $>50$ años	1,02 (1,00-1,03)	0,03
Trasplante previo	0,56 (0,38-0,81)	0,00
MAT	1,67 (1,06-2,61)	0,02

\*No hay diferencias significativas en el estudio multivariante en cuanto al sexo, tipo de donante y desarrollo de EICH aguda o crónica.

\*2CNI (inhibidores de calcineurina), TK (tacrolimus), MTX (metotrexato), CSA (ciclosporina), MMF (mofetil micofenolato), EICH (enfermedad injerto contra huésped).

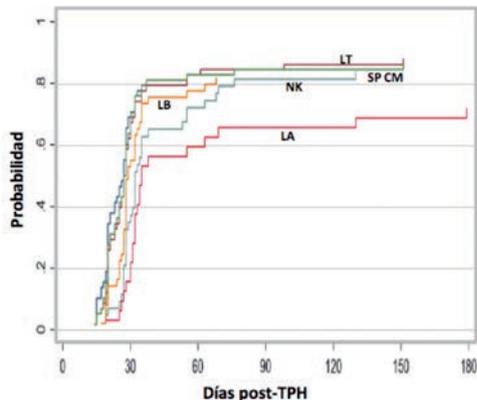
## CO-074

### IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA DINÁMICA DEL QUIMERISMO EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO CON DEPLECIÓN *IN VIVO* DE LINFOCITOS T MEDIANTE EL USO DE CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE

Martínez Laperche C, Martínez Campos M, Bastos M, Champ D, Kwon M, Serrano D, Balsalobre P, Gayoso J, Díez-Martín JL, Buño I

*Hematología H;G;U Gregorio Marañón; Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón Madrid;*

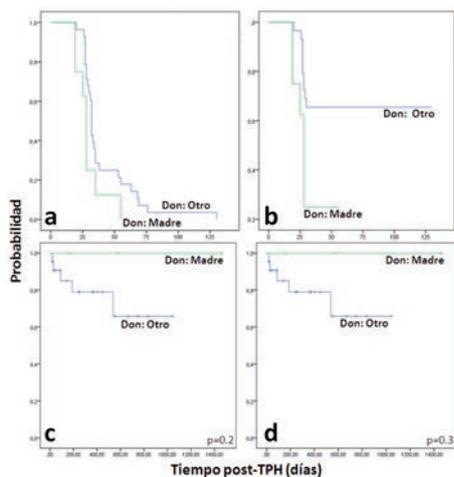
**Introducción:** El trasplante haploidéntico (Haplo-TPH) es una alternativa interesante para pacientes que no disponen de un donante HLA-idéntico. El establecimiento del quimerismo es un fenómeno dinámico con importantes implicaciones en el desarrollo de complicaciones post-TPH. El objetivo del presente estudio consistió en el valorar la influencia de la dinámica del quimerismo en sangre periférica (SP), médula ósea (MO) y en linajes leucocitarios en este tipo de TPH, aspecto que no ha sido reportado previamente en la literatura.



**Figura 1.** Dinámica de adquisición de quimerismo completo a lo largo del tiempo en SP y los diferentes linajes leucocitarios estudiados. SP: sangre periférica; LT: linfocitos T; CM: células mieloides; LB: linfocitos B; NK: células NK; LA: leucocitos activados.

#### Figura 1.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron 58 pacientes consecutivos sometidos a Haplo-TPH (2008-2014). El quimerismo se analizó en SP, MO y CD34+ los días 30,90,180 y 365 y posteriormente cada 6 meses. Adicionalmente, se estudió SP, LT (CD3+), CM (CD15+/CD33+), NK (CD56+), LB (CD19+), LA (CD25+) cada 15 días hasta adquisición de quimerismo completo (QC). Los linajes se obtuvieron por purificación inmunomagnética (AutoMACS, Miltenyi Biotec). La cuantificación del se realizó mediante PCR de microsatélites (PCR-STR, AmpFISTR SGM0, Life Technologies, USA). El análisis estadístico se realizó mediante SPSS v21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) excepto la incidencia acumulada, que se calculó con R v2.15.0.



**Figura 2.** (a) Dinámica de adquisición de QC en células NK en función del tipo de donante (madre vs otro). (b) Pacientes con QC en NK en el día +30 en función del tipo de donante. (c-d) SP (c) y SG (d) de los pacientes en función del tipo de donante.

#### Figura 2.

**Resultados:** Se analizaron 557 muestras de SP, 185 LT, 166 CM, 89 NK, 72 LB y 65 LA. La dinámica de consecución de QC se observa en la Figura 1, donde LT, CM, LB presentan dinámicas similares a la de la SP ( $p=0.68$ ,  $p=0.69$  y  $p=0.08$ , respectivamente). NK y LA presentan una adquisición de QC más tardía ( $p=0,01$  y  $p<0,001$ ) frente a la SP. El análisis univariante identificó diferentes factores que influyen en la adquisición de QC (edad, sexo, diagnóstico, líneas de tratamiento previas, enfermedad pre-TPH, fuente progenitores, acondicionamiento, donante (parentesco), CD34 y LT infundidas). Si bien no se encontraron diferencias significativas con la mayoría de factores, los pacientes trasplantados utilizando la madre como donante (*vs* otro: hijo, hermano o padre) presentaron una dinámica de consecución de QC en NK significativamente más rápida (OR: 5.7 (1.1-33.6),  $p=0.048$ ; Figura 2a,b). El análisis de los diferentes factores (los antes relacionados más la presencia de QC día +30) que podrían influir sobre el desarrollo de complicaciones post-TPH, no reveló diferencias significativas con ninguno de ellos para enfermedad injerto contra receptor agudo y crónico (EICra y EICRc). Por su parte, la adquisición más tardía de QC en MO y CD34+ se relacionó con mayor número de recaídas (83.55 *vs* 53.03 días,  $p=0.36$ ; 126.2 *vs* 77.05 días,  $p=0.32$  respectivamente). Por último, el uso de donante materno se relacionó con mayor SG y SLP en los enfermos con patología mielóide (Figura 2c y 2d).

**Conclusiones:** La adquisición de QC se produce de forma temprana (antes de 50 días) en la mayoría de pacientes. La adquisición de QC en LT es globalmente más temprana en comparación con otro tipo de trasplantes, probablemente debido al uso de ciclofosfamida post-TPH, lo que explica que no se relacione con el desarrollo de ECIR. El tipo de donante (madre *vs* otro) influye en la adquisición de QC en NK y favorece la SG y SLP.

## CO-075

### INFUSIONES REPETIDAS DE CÉLULAS NK AUTÓLOGAS ACTIVADAS Y EXPANDIDAS EN COMBINACIÓN CON FÁRMACOS ANTIMIELOMA: UNA NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA FRENTE A MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO

Leivas A<sup>1</sup>, Pérez-Martínez A<sup>2</sup>, Blanchard MJ<sup>3</sup>, Campana D<sup>4</sup>, Lahuerta JJ<sup>1</sup>, Martínez-López J<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Servicio de Hematología; Hospital 12 de Octubre; Madrid; España; <sup>2</sup>Servicio de Onco-Hematología pediátrica; Hospital La Paz; Madrid; España; <sup>3</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario Ramón y Cajal; Madrid; España; <sup>4</sup>Servicio de Pediatría; Universidad de Singapur; Singapur; Singapur*

**Introducción:** El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad incurable. Nuestro grupo comprobó que las células NK activadas y expandidas (NKAes) destruyen de forma preferente las células clonogénicas de MM y se ha sugerido que bortezomib y lenalidomida podrían favorecer su activación. Se muestran los resultados finales del ensayo fase I realizado para evaluar la tolerancia y la seguridad de la infusión de dosis repetidas de NKAes autólogas en pacientes con MM bajo tratamiento simultáneo (EudraCT 2012-000514-11).

**Métodos:** Se incluyeron 5 pacientes con MM en segunda o posterior recaída con enfermedad estable (EE) mantenida con lenalidomida o bortezomib. Para activar las NK, se cocultivaron las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de los pacientes con células K562-mb15-41BBL y 100 UI/ml de IL-2. Se extrajeron 200 ml de SP cada ciclo para producir NKAes en condiciones GMP. Se realizaron 4 ciclos de infusiones de 7,5.106 NKAes/kg (dos infusiones por ciclo en los días 1 y 8).

**Resultados:** tres de los pacientes recibieron tratamiento simultáneo con bortezomib y 2 con lenalidomida. Se realizó un total de 35 infusiones. Se obtuvieron  $21 \times 10^6$  ( $\pm 17 \times 10^6$ ) NK tras la extracción de SP. El número de NKAes se multiplicó  $\times 17$  durante la primera semana y  $\times 33$  la segunda semana (1.A). Tras 21 días de expansión la pureza en NKAes era del 92% ( $\pm 7\%$ ). Las NKAes fueron detectadas en la SP de los pacientes varios días después de cada infusión. No se produjo ninguna complicación inmediata, únicamente se observaron 2 casos de neutropenia grado II que no requirieron modificación de dosis. La expresión de c-Myc y telomerasa no se encontraba aumentada en NKAes, ni se detectó presencia de BCR-ABL en NKAes ni en muestras de pacientes tras la terapia. El caso n°1 obtuvo respuesta parcial y la mantuvo durante 13 meses. El caso n°2, que fue incluida en progresión asintomática, mantuvo EE tras 9 meses de observación. En estos dos casos la infiltración de células plasmáticas en médula ósea se redujo un 50% tras el tratamiento con NKAes. La tercera paciente progresó dos meses tras interrumpir el tra-

tamiento ya que éste tuvo que ser suspendido por una complicación no relacionada. Los 2 últimos pacientes han finalizado recientemente el tratamiento habiendo alcanzado EE 4 meses tras la primera infusión de NKAEs (1.B).

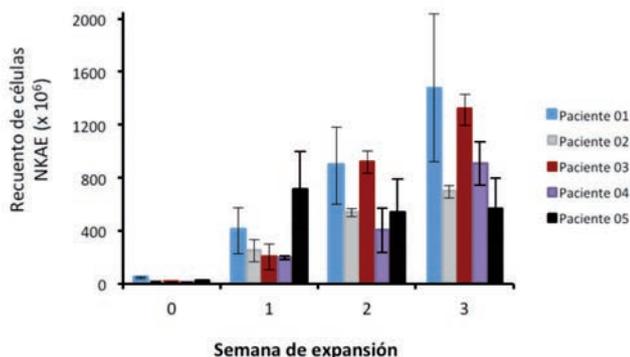


Figura 1.A) Resultados de las expansiones de células NKAe (n=18) de los pacientes incluidos en el ensayo clínico (media±desviación estándar de 4 expansiones diferentes para cada paciente). B) Resumen del ensayo clínico Eudract 2012-000514-11.

Tabla 1.

Pacientes	Situación antes de la inclusión	Tratamiento completo	Respuesta	Duración de la respuesta	Toxicidad hematológica
01	Progresión Biológica	Sí	Respuesta Parcial	13 Meses	GII
02	Progresión Biológica	Sí	Enfermedad Estable	9 Meses	GII
03	Muy Buena Respuesta Parcial	NO (2 CICLOS)	No Evaluable (NE)	4 Meses	NO
04	Respuesta Parcial	Sí	Enfermedad Estable	4 Meses	NO
05	Progresión Biológica	Sí	Enfermedad Estable	4 Meses	NO

**Conclusiones:** La obtención y expansión de células NKAEs en MM es factible aún cuando los pacientes reciban tratamiento concomitante. Es posible realizar infusiones secuenciales sin toxicidad. La infusión de NKAEs ha mostrado un efecto anti-mieloma. Estos resultados garantizan el desarrollo del tratamiento con NKAEs como una nueva modalidad terapéutica para el MM refractario.

**CO-076**

**INFLUENCIA DEL CONTENIDO DE CÉLULAS CD34+ Y CD3+ DEL INÓCULO, EN LA EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO SIN DEPLECIÓN T DE SANGRE PERIFÉRICA**

Bastos Oreiro M<sup>1</sup>, Churruca J<sup>1</sup>, Champ D<sup>1</sup>, Pérez-Corral A<sup>1</sup>, Pascual C<sup>2</sup>, Martínez-Laperche C<sup>1</sup>, Kwon M<sup>1</sup>, Balsalobre P<sup>1</sup>, Muñoz C<sup>1</sup>, Anguita J<sup>1</sup>, Gayoso J<sup>1</sup>, Díez-Martín JL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón; <sup>2</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Introducción:** En distintas modalidades de trasplante alogénico, los datos que relacionan la celularidad del inóculo con la evolución del trasplante, son dispares, variando sobre todo en situaciones de selección y depleción. Hemos evaluado el impacto del contenido de células CD34+ y CD3+ del producto infundido en la evolución del trasplante haploidéntico de sangre periférica sin depleción T, con ciclofosfamida post trasplante (PT-Cy), en nuestro centro.

**Materiales y Métodos:** Hemos analizado de forma retrospectiva todos los pacientes con enfermedades hematológicas malignas, sometidos a trasplante haploidéntico PT-Cy de sangre periférica, entre 06/2011 y 01/2015. Se definió prendimiento de neutrófilos el día en que hubo más de 0.5 celx10<sup>3</sup>/uL, y de plaquetas más de 20 celx10<sup>3</sup>/uL. Se evaluó el impacto de las dosis infundidas de células CD34+ y CD3+ para: prendimiento, incidencia de enfermedad injerto contra receptor (EICR) agudo y crónico, supervivencia libre de enfermedad (SLE), supervivencia global (SG) y mortalidad no relacionada con la recaída (MNR). El estudio de poblaciones en el inóculo, se realizó mediante citometría de flujo multiparamétrica de 4 y 5 colores, (FC500 y Navios, BeckmanCoulter®). De acuerdo con el protocolo del centro, la dosis máxima de células CD34+ infundida fue de 9 x10<sup>6</sup>/kg.

Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes. LAM: leucemia aguda mieloide, LLA: leucemia aguda linfóide, MM: mieloma múltiple. EH: enfermedad de Hodgkin, SMD: síndrome mielodisplásico, SMPc: síndrome mieloproliferativo crónico. LNH: linfoma no Hodgkin. n: número.

CARACTERÍSTICAS	n (porcentaje)
Edad (mediana y rango)	49 (19-65)
Sexo	
Mujeres	13 (24.5)
Varones	40 (75.5)
Donante	
Padre	05 (9.5)
Madre	10 (20)
Hijo	14 (26.5)
Hermano	24 (44)
Diagnóstico	
LMA	20 (38.5)
LLA	07 (13)
LNH	06 (11)
EH	14 (26.5)
SMPc	03 (5.5)
SMD	03 (5.5)
Intensidad de acondicionamiento	
Intensidad reducida	32 (60)
Mieloablatoivo	21 (40)
Enfermedad al trasplante	
Respuesta parcial/No remisión	23 (43.5)
Respuesta completa	30 (56.5)

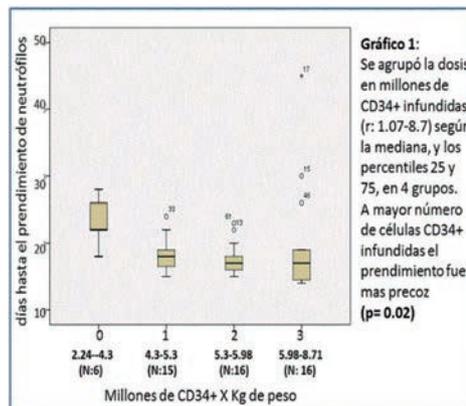


Figura 1.

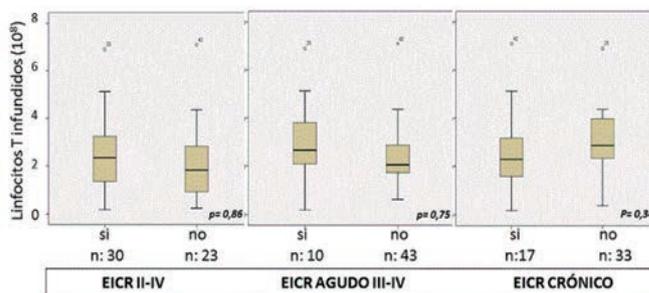


Gráfico 2. Enfermedad injerto contra receptor (EICR) en relación a la dosis de linfocito CD3+ infundidos

Figura 2.

**Resultados:** Evaluamos un total de 53 pacientes. Las características de los enfermos se reflejan en la tabla 1. La mediana de CD34+ infundida fue 5.30 x10<sup>6</sup>/kg de peso (4.3-5.9), y la de linfocitos T 2,4 x10<sup>6</sup>/kg de peso (0.19-7.09). La mediana de prendimiento de neutrófilos fue 17.5 días (r: 14-45), y de plaquetas 30 días (14-210). En relación al prendimiento, en los pacientes que recibieron mayor dosis de CD34+ este fue más corto, respecto a los que recibieron dosis más bajas (p= 0.02; figura 1), el dato no fue significativo estadísticamente para el prendimiento de plaquetas. Los pacientes que recibieron acondicionamiento mieloablatoivo tuvieron un menor tiempo de prendimiento respecto a los que recibieron inten-

sidad reducida (21 vs 31 p= 0.02). La reactivación de CMV precoz (antes del día +30), no se relacionó de forma significativa con el tiempo de prendimiento (17 vs 25 p=0.5). La incidencia de EICR agudo II-IV fue de 53%, grado III-IV de 18% y de EICR crónico de 32%. No encontramos diferencias en la presencia de EICR (agudo o crónico) en relación a las diferentes dosis de linfocitos CD3+ infundidos (figura 2), como tampoco para la SLE, la SG o la MNRR. Respecto a las células CD34+, una menor dosis de células se relacionó con una mayor MNRR (mediana de 4.4 x10<sup>6</sup>/kg vs 5.4 x10<sup>6</sup>/kg, p= 0.035). La mediana de seguimiento de la serie fue de 13.5 meses (5-58).

**Conclusión:** Los datos obtenidos sugieren que en el trasplante haploidéntico de sangre periférica con PT-Cy la administración de un inóculo con mayor celularidad, se relaciona con un acortamiento del tiempo de prendimiento sin incrementar la incidencia de EICR agudo, o crónico. Si estos datos se confirman con una n mayor, no sería necesario, al menos dentro del rango de dosis estudiado, limitar la cantidad máximas de células en el producto infundido.

**CO-077**

**TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LINFOMA NO HODGKIN T**

García Torres E, Sanchez García J, Martin Calvo C, Serrano Lopez J, Casaño Sanchez FJ, Tabares Carrasco S, Martinez F, Herrera Arroyo C, Rojas Contreras R

Hospital Reina Sofia

**Introducción:** Los linfomas T (LT), son un grupo heterogéneo de neoplasias T que, en general, tienen un pronóstico desfavorable. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) puede proporcionar una opción terapéutica con capacidad de curación, sin embargo sigue siendo una técnica con una considerable morbimortalidad asociada.

**Pacientes y métodos:** Hemos realizado un estudio retrospectivo en 62 pacientes consecutivos diagnosticados de LT en nuestro centro entre Noviembre 1986 a Febrero 2014. De los cuales 45 pacientes presentaban criterios con indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se clasificaron en tres grupos: grupo A (n=12) pacientes sometidos a un Alo-TPH; grupo B (n=9) pacientes sometidos exclusivamente a un Auto-TPH; grupo C (n=24) pacientes no trasplantados por comorbilidad y/o edad avanzada. Las características de los pacientes se resumen en la tabla 1.

**Resultados:** Respuesta a la quimioterapia: 44 pacientes (71%) alcanzaron remisión completa (RC: 92% grupo A, 67% grupo B, 58% grupo C). Las variables que se asociaron a una menor respuesta a la quimioterapia de inducción en los pacientes con ECOG<2, fueron: PIT>grado2 (p=0.009), afectación de médula ósea (p=0.02), ≥2 sitios extranodales (p=0.001), LDH elevada (p=0.002) y haber recibido más de un tratamiento de inducción (p=0.002). A pesar de alcanzar RC en los pacientes del grupo C, el 60% recae generalmente en los primeros siete meses (p=0.002). Alo-TPH: 12 pacientes se sometieron a un Alo-TPH de los cuales el 67% habían recaído tras un Auto-TPH. MRT-100 y MRT global fue del 8% (n=1) debido a EVOH en el año 1995, que había recibido un acondicionamiento mieloablatoivo y previamente un Auto-TPH. 7 pacientes (58%) desarrollaron EICHa, principalmente grado 2 (85%) y 3 pacientes (25%) presentaron EICHc, los cuales habían recibido como profilaxis ciclosporina con metotrexate ó micofenolato de mofetilo. Ningún paciente ha desarrollado EICHc tras la administración de sirolimus y tacrólimus. Las características de los pacientes con Alo-TPH se resumen en la tabla 2. SG: Con una mediana de seguimiento de 33 meses (1-194 meses), la SG-5 años fue del 56% ±8 (92±8% en el grupo A; 71±17% en el grupo B; 29±10 en el grupo C. En los pacientes con ECOG≤2, la mayor SG se asoció con: alcanzar una RC tras la primera inducción (p=0.002), recibir un TPH (p=0.004) Auto-TPH (82±8% vs 38±13%, p=0.004), ALO-TPH, p=0.002 (91.7%±8 vs 38±3%). SLP-5 años fue del 40±6%, (100% grupo A, 85±13% grupo B, 26±10 grupo C, p=0.001). La mejor SLP se asoció en pacientes sometidos a Alo-TPH (p=0.001) y/o Auto-TPH (p: 0.009), obtener RC tras primera línea de tratamiento (p=0.001).

**Conclusiones:** El alo-TPH ofrece una opción terapéutica curativa en pacientes con Linfomas T, especialmente en pacientes jóvenes con índices pronósticos desfavorables que hayan alcanzado una respuesta completa tras la quimioterapia de inducción. El estado de la enfermedad en el momento del trasplante fue un fuerte marcador predictivo tanto para la SLP y la SG en los pacientes trasplantados.

**Tabla N° 1. Características De Los Pacientes**

	Grupo A (n=12)	Grupo B (n=9)	Grupo C (n=24)
<b>Sexo</b>			
Femenino	2(17)	2(22)	18(67)
Masculino	10(83)	7(78)	8(33)
<b>Edad</b>			
Mediana:69 años	33(14-53)	47(22-78)	70(41-85)
< 45 años	11(92)	5(56)	1(4)
45-55 años	1(8)	1(11)	1(4)
≥55 años	0(0)	3(33)	22(92)
<b>Histología</b>			
Linfoma T Periférico no especificado	4(33)	2(22)	12(50)
Angioinmunoblástico T	2(18)	2(22)	2(8)
Células grandes anaplásico ALK-	1(8)	1(12)	3(13)
Células grandes anaplásico ALK+	1(8)	2(22)	2(8)
Linfoma NK/nasal	0(0)	0(0)	4(17)
Linfoma linfoblástico T	4(33)	0(0)	1(4)
Linfoma subcutáneo pancultitis-like	0(0)	2(22)	0(0)
<b>Estadaje A. Arbor</b>			
I	0(0)	0(0)	6(26)
II	0(0)	1(12)	1(4)
III	4(34)	2(22)	7(28)
IV	8(66)	6(66)	10(42)
<b>Afectación de MO</b>			
Si: 9(15)	4(33)	2(22)	3(13)
<b>Nº afectación extranodal</b>			
0-1	9(75)	5(56)	21(88)
≥ 2	3(25)	4(44)	3(13)
LDH elevada	10(83)	7(77)	12(50)
<b>Internacional prognostic index</b>			
Bajo/ intermedio bajo	1(8)/1(8)	0(0)/3(33)	6(25)/5(21)
Intermedio alto /alto	10(84)/0(0)	6(87)/0(0)	11(45)/2(8)
<b>PIT</b>			
Grado 1/2	1(8)/7(59)	1(11)/7(78)	3(12)/9(38)
Grado 3/4	4(33)/0(0)	0(0)/1(11)	11(46)/1(4)
<b>ECOG</b>			
>2	0(0)	4(44)	20(83)
<b>Auto-TPH</b>	8(67)	9(100)	0(0)
<b>Respuesta a la quimioterapia de inducción</b>			
RC	11(92)	6(67)	14(58)
RP	0(0)	2(22)	5(21)
Progresión/ Enf. estable	1(8)/0(0)	0(0)/1(11)	4(17)/1(4)
<b>Última valoración</b>			
RC	12(100)	5(56)	6(25)
RP	0(0)	0(0)	1(4)
Progresión	0(0)/0	2(22)	17(71)
Pérdida de seguimiento	0(0)/0	2(22)	0(0)
Muerte no asociada a progresión	1(8)	1(12)	2(8)
Muerte por progresión	0(0)	2(22)	17(70)

**Tabla 2. Características de los pacientes Grupo A**

	L. T Periférico no especificado N=4	Angioinmunoblástico T N=2	Células grandes anaplásico ALK- N=1	Células grandes anaplásico ALK+ N=1	L. linfoblástico T N=4
<b>Edad (mediana) 34 (14-53)</b>	35	48	40	28	30
<b>Situación de la enfermedad pre-TPH</b>					
1º RC					2(50)
2ºRC	1(25)				2(50)
RP / enf estable	1(25)		1(100)	1(100)	2(50)
	2(50)	1(50)/1(50)			
<b>Acondicionamiento</b>					
Miebioablatoivo	3(75)			1(100)	4(100)
Intensidad reducida	1(25)	2(100)	1(100)		
<b>Tipo de donante y HLA</b>					
*Emparentado HLA ID	4(100)	2(100)	1(100)	1(100)	4(100)
<b>Origen de progenitores</b>					
*Médula ósea	3(75)			1(100)	4(100)
*Sangre periférica	1(25)	2(100)	1(100)		
<b>Profilaxis de EICH</b>					
CaA=MTX	3(75)			1(100)	
CaA=MFM	1(25)				4(100)
SR=TC		2(100)	1(100)		
<b>Auto-TPH previo</b>					
Si	3(75)	1(50)	1(100)	1(100)	2(50)
<b>Infección por CMV</b>	3(75)	1(50)	0	0	0

**CO-078**

**IMPACTO DEL GENOTIPO KIR EN LA SUPERVIVENCIA EN EL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE**

Bastos Oreiro M<sup>1</sup>, Anguita J<sup>1</sup>, Champ D<sup>1</sup>, Martinez-Laperche C<sup>1</sup>, Pascual C<sup>2</sup>, Perez-Corral A<sup>1</sup>, Kwon M<sup>1</sup>, Balsalobre P<sup>1</sup>, Muñoz C<sup>1</sup>, Serrano D<sup>1</sup>, Buño I<sup>1</sup>, Gayoso J<sup>1</sup>, Diez-Martín JL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón; <sup>2</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Introducción:** El estudio del genotipo KIR (killer inmunoglobulin like receptor) es necesario para una adecuada evaluación de la alorreactividad de las células NK (natural killer). El objetivo de este estudio es evaluar la

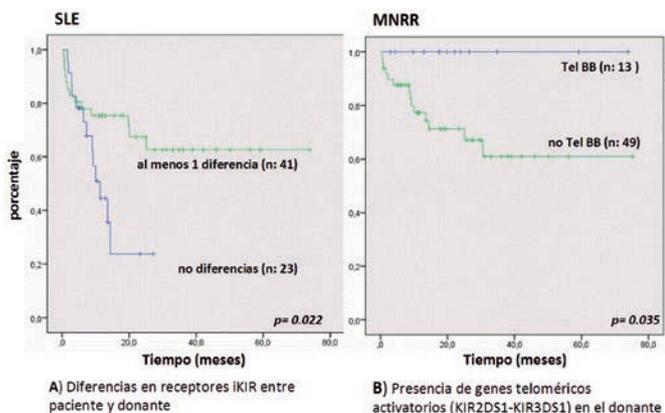
relación entre el repertorio de genes KIR inhibitorios (iKIR) y activatorios del paciente y del donante, con la supervivencia en el trasplante haploidéntico de progenitores de hematopoyéticos (haplo-tph), con ciclofosfamida post trasplante (PT-Cy).

**Materiales y Métodos:** Se analizaron 65 pacientes y sus donantes con neoplasias hematológicas sometidos a haplo-TPH con PT-Cy en nuestro centro, entre 2007-2013. El genotipo KIR se analizó mediante PCR (KIR Typing, Miltenyi Biotec) sobre ADN genómico purificado (Maxwell 16 Blood DNA Kit, Promega) de muestras de sangre periférica de donante y receptor, revelada por electroforesis convencional en geles de agarosa. Se consideró como "diferencia" de genes iKIR a la presencia de un gen iKIR en un donante, que no está presente en el receptor, o viceversa. Los genes de los segmentos centroméricos y teloméricos de los haplotipos A y B fueron analizados según se describe previamente en la literatura (Cooley et al, Blood 2010); por lo tanto, mediante el contenido de genes activatorios en el centrómero y telómero se definió a aquellos individuos con haplotipos Cen AA ó Bx (que incluye AB-BB) y Tel AA ó Bx (que incluye AB ó BB). Se analizó el impacto de las variantes del genotipo en relación a la supervivencia global (SG), SLE (supervivencia libre de enfermedad) y MNRR (mortalidad no relacionada con la recaída).

**Tabla 1. Datos demográficos y características del genotipo del donante**

Total de pacientes	65	
Mediana, (rango)	41 (19-65)	
Sexo n (%)	Masculino	49 (75)
	Femenino	16 (25)
Relación donante-paciente n (%)	Padre	10 (15)
	Madre	11 (17)
	Hermana/o	29 (44.5)
	Hija/o	15 (23.5)
Diagnóstico n (%)	LMA	22 (34)
	LLA	8 (12.5)
	SMD	4 (6.5)
	SMPc	3 (4.5)
	EH	19 (30)
	LNH	6 (9.5)
	MM	2 (3)
	Intensidad acondicionamiento n (%)	Intensidad reducida
	Mieloablatoivo	24 (37)
Respuesta pre trasplante n (%)	RC	34 (52)
	EA	31 (48)
Haplotipos donantes n (%)	Bx	52 (80)
	AA	13 (20)
Genes KIR activatorios centroméricos en el donante n (%)	Cen AA	19 (30)
	Cen Bx	46 (70)
	Cen AB	35 (76)
	Cen BB	11 (24)
Genes KIR activatorios teloméricos en el donante n (%)	Tel AA	20 (31)
	Tel Bx	45 (69)
	Tel AB	30 (80)
	Tel BB	13 (20)

LAM: leucemia aguda mieloide, LLA: leucemia aguda linfoide, MM: mieloma múltiple. EH: enfermedad de Hodgkin, SMD: síndrome mielodisplásico, SMPc: síndrome mieloproliferativo crónico. LNH: linfoma no Hodgkin. RC: respuesta completa. EA: enfermedad activa. n: número



**Figura 1. A) Diferencias en la SLE ante la presencia o no de diferencias en genes iKIR entre paciente y donante. B) Diferencias en la MNRR ante la presencia en el donante de genes teloméricos activatorios KIR2DS1 y KIR3DS1**

**Resultados:** Los datos demográficos de los enfermos y haplotipos KIR los donantes se reflejan en la tabla 1. La presencia de al menos 1 diferencia en genes de receptores iKIR entre donante y receptor se ha relacionado con un incremento de la SG (70% vs 19%; p=0,027) y de la SLE a dos años (62% vs 24%; p= 0,022) en comparación con los pares sin di-

ferencias (Figura1, A). La presencia en el donante de genes activatorios en el centrómero (Cen Bx, n: 46), incluso aquellos con haplotipos mas activatorios (Cen BB, n: 11), no se relacionó con beneficio para la supervivencia (40% vs 60% a dos años, p= 0.25). Aquellos pacientes que recibieron donantes con genes teloméricos activatorios (Tel BB, que incluye los genes KIR2DS1 Y KIR3DS1, n: 13), tuvieron menor incidencia de MNRR, comparados con los que no presentaban estos genes (0% vs 33%, a dos años, p= 0.034), Figura 1, B. No se encontró en este grupo beneficios para la SG o la SLE. La mediana de seguimiento de la serie fue de 13.5 meses (5-58).

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que en el haplo-THP con PT-Cy, la diferencia de genes i KIR entre paciente y donante está asociada con una mejoría de la SG y SLE, y que la presencia en el donante de genes teloméricos activatorios reduce la incidencia de MNRR.

**CO-079 INMUNOTERAPIA CELULAR CONTRA EL LINFOMA B CON AGONISTAS DE CÉLULAS NKT Y CÉLULAS DENDRÍTICAS**

Escribà Garcia L, Alvarez Fernández C, Sierra J, Briones J  
Servicio de Hematología; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Barcelona; España

**Introducción:** Las células T natural killer (células NKT) son linfocitos T con especificidad única por antígenos lipídicos, como los presentes en las células tumorales. Estos antígenos son presentados por la molécula CD1d expresada en las células dendríticas (CD) y células B. Las células NKT juegan un papel fundamental en la generación de la respuesta inmune antitumoral, ya que coordinan la respuesta inmune innata y adquirida mediante la producción de interferón-gamma (IFN-γ) y la secreción de citoquinas como IL-12, IL-17 e IL-21.

**Desarrollo:** Para evaluar el efecto antitumoral de la activación de las células NKT en un modelo de linfoma B, se generó una vacuna terapéutica combinando CD y células tumorales irradiadas (10<sup>6</sup> células, ratio 1:1, iv) junto con el agonista de NKT α-galactosilceramida (α-GalCer, 2μg/ratón). La inyección de una única dosis de esta vacuna en ratones Balb/c (10 ratones por grupo) dos días después de la inoculación de las células tumorales 4T00 (4 x 10<sup>5</sup> células/ratón, iv) produjo una supervivencia del 100% y su efectividad fue superior a cualquiera de las combinaciones estudiadas, como α-GalCer, células tumorales irradiadas con CD y CD con α-GalCer (supervivencia de 100%, 10%, 0% y 50%, respectivamente; p<0,0001, test log-rank). El 90% de los ratones tratados con la vacuna sobrevivieron a una nueva inyección de células tumorales (p<0,001, test log-rank), lo cual demuestra la existencia de una respuesta inmune de memoria. Además, se observó una respuesta inmune específica del tumor, ya que los ratones tratados con la vacuna no sobrevivieron a la inyección de una línea de linfoma B singénica (A20). La vacunación con CD y células tumorales en presencia de agonistas de NKT produjo un aumento significativo de células NKT tanto en bazo como en hígado (4.8 vs 1.1, valor absoluto de expansión, p=0.02; y 4 vs 0.9, valor absoluto de expansión, p=0.02, respectivamente), así como un incremento en el número de células NKT y células T productoras de IFN-γ (58.3% vs 39% en células NKT (p=0,05), 25.7% vs 16.8% en células T CD8<sup>+</sup> (p=0,2) y 31.2% vs 22% en células T CD4<sup>+</sup> (p=0.03).

**Conclusiones:** La vacuna terapéutica compuesta por CD y células tumorales irradiadas en presencia de agonistas de NKT es eficaz para erradicar el linfoma B *in vivo*. La respuesta inmune inducida por la vacunación es específica del tumor y, además, genera una respuesta inmune de memoria. La vacunación provoca una expansión de células NKT en los órganos linfoides y un incremento en el número de células NKT y células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> que secretan IFN-γ. Estos resultados apoyan el desarrollo de una inmunoterapia basada en CD y agonistas de NKT en pacientes con linfoma B.

**CO-080 COMPARACIÓN DE REGÍMENES DE TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA EN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS PARA LINFOMA.**

Marquez-Malaver F<sup>1</sup>, Kekre N<sup>2</sup>, Parody Porras R<sup>1</sup>, Caballero Barrigón D<sup>3</sup>, Piñana Sánchez JL<sup>4</sup>, Esquirol Sanfeliu A<sup>5</sup>, López Parra M<sup>3</sup>, Solano Vercet C<sup>4</sup>, Armand P<sup>2</sup>, Pérez Simón JA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío/Instituto de Biomedicina (IbiS); <sup>2</sup>Dana Farber Cancer Institute; <sup>3</sup>Hospital Universitario de Salamanca; <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia; <sup>5</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** El régimen de acondicionamiento de intensidad reducida más empleado en patología linfode en el GETH se basa en la combinación de Fludarabina y Melfalán. En cambio, otros grupos emplean preferentemente Fludarabina y Busulfán en estos mismos pacientes. No hay estudios disponibles en la literatura que apoyen una u otra opción.

**Pacientes y Métodos:** En el presente trabajo comparamos la experiencia de 4 centros del GETH *versus* la del Dana Farber Cancer Center en 136 pacientes con linfoma sometidos a aloTIR con FluBu (61) o FluMel (75). Las características de los pacientes se incluyen en la tabla 1. Las siguientes variables se incluyeron en el análisis multivariante: tipo de acondicionamiento, prof EICH, tipo de donante, edad, trx previo, e índice de riesgo (DRI) basado en diagnóstico y estado de la enfermedad

**Resultados:** La incidencia acumulada de EICH 2-4 fue del 13% vs 36% entre pacientes que recibieron FluBu vs FluMel (p=0.002). En análisis multivariante solo el tipo de acondicionamiento influyó en el riesgo de EICH 2-4 [HR para FluMel 7.35 (95% CI= 2.27-23.8) p=0.0008]. La incidencia acumulada de mortalidad a 1 año fue de 3.3% vs 31% para FluBu vs FluMel, (p<0.001). De nuevo en análisis multivariante solo el tipo de acondicionamiento influyó en la mortalidad relacionada con el trasplante [HR para FluMel 5.61 (95% CI= 1.57-20.03) p=0.007]. La incidencia acumulada de recaída a 1 año fue del 29% para FluBu vs 10% para FluMel (p=0.03). En análisis multivariante, solo el haber recibido un trasplante previo y el tipo de donante influyeron en el riesgo de recaída. La supervivencia libre de enfermedad a 3 años en pacientes que recibieron FluBu fue del 55%, vs 40% para FluMel (p=0.24). Únicamente el tipo de doante influyó de manera significativa en la SLE en análisis multivariante. Finalmente, la supervivencia global a 3 años en el grupo BuFlu fue del 72% vs 50% para FluMel (p=0.01). El régimen de acondicionamiento fue el único factor que influyó en la SG en análisis multivariante, HR para FluMel 2.87 (95% CI= 1.28-6.43) p=0.01].

Tabla 1.

N= 136	Flu-Bu (n= 61)	Flu-Mel (n= 75)	P
Sexo (varon)	41 (67.2%)	49 (65.3%)	0.081
Edad	42 (SD: 12.3)	48.2 (SD: 12.3)	0.073
Diagnóstico:			0.008
- Hodgkin	9 (14.8%)	26 (34.7%)	
- NHL	52 (85.2%)	49 (65.3%)	
Tipo de donante:			0.413
- emparentado	25 (41.0%)	36 (48.0%)	
- no emparentado	36 (59.0%)	39 (52.0%)	
Fuente de progenitore:			0.502
-MO	61 (100%)	73 (97.3%)	
-SP	--	2 (2.7%)	
Estado al trx:			0.986
- RC	31 (50.8%)	38 (50.7%)	
- PR o enf activa	30 (49.2%)	37 (49.3%)	
Prof EICH:			0.006
- CNL-MTX	42 (68.9%)	34 (45.3%)	
- SIRO-TKR	19 (31.1%)	41 (54.7%)	
Causa de muerte:			0.114
- EICH	3 (15.8%)	11 (28.9%)	
- Infección	2 (10.5%)	8 (21.1%)	
- Recaída	12 (63.2%)	10 (26.3%)	
- Otros	2 (10.5%)	9 (23.7%)	

**Conclusiones:** En este análisis retrospectivo el uso de FluBu como regimen de acondicionamiento se asoció con un descenso significativo de la EICH 2-4 y la mortalidad y un aumento de la supervivencia en comparación con FluMel en pacientes con linfoma. Reconociendo las limitaciones de un estudio retrospectivo, en ausencia de estudios prospectivos randomizados, nuestros resultados apoyarían el uso de FluBu en estos pacientes.

CO-081

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM)

García Torres E, Alvarez Rivas MA, Rojas Contreras R<sup>1</sup>, Casaño Sanchez FJ, Martinez F, Martin Calvo C

Hospital Reina Sofía

**Introducción:** El rol del Alo-TPH en el MM es controvertido debido a la alta morbimortalidad y a la ausencia de evidencia de beneficio en la supervivencia global.

**Material y Métodos:** Hemos realizado un estudio retrospectivo en 35 pacientes consecutivos que recibieron un ALO-TPH en nuestro centro entre Junio 1995 a Enero 2015. Se clasificaron en dos grupos de acuerdo al tipo de acondicionamiento (mieloablatoivo (MA) vs intensidad reducida (AIR). Tabla 1.

**Resultados:** Tabla 2. EICHa: grados II/IV: 50% vs 60% (p=0.2), en el grupo MA vs AIR, respectivamente, mostrando este último una mayor incidencia de EICHa III-IV (p=0.02). La incidencia de EICHa (II/IV y III/IV) en AIR ha disminuido tras la modificación de la pauta profiláctica de EICH (CsA+MMF por SR+TC):70% vs 40% (p=0.02), y 40% vs 20% (p=0.04), respectivamente. El uso de ATG se asoció con una menor incidencia de EICHa II-IV(33% vs 66%), aunque n/s. EICHc: MA: 57% presentaron EICHc (63% forma severa). AIR: 67% desarrollaron EICHc (50% forma severa). Paralelamente se observa una menor incidencia al cambiar la pauta profiláctica: EICHc global se reduce del 88% al 25% (p=0.03) y EICHc moderado-severo del 75% al 25% (p=0.1). Ningún paciente desarrolló EICHc severo en el grupo SR+TC. RESPUESTA TRAS TPH: MA: en el 69% de los pacientes se observó mejoría del nivel de respuesta tras el TPH (8 RC, 1 MBRP), mientras que un 31% (n=4) no mejoraron la respuesta (RP) o progresaron. AIR: se observó mejoría de la respuesta post-TPH en el 67% de pacientes (5 RC, 2 MBRP). El TPH no modifica la enfermedad en los pacientes en situación de progresión al Alo-TPH. La quimiosensibilidad pre-TPH mejora la respuesta post-TPH (p=0.002), MORTALIDAD: MA: MRT-100 es del 25% principalmente por SOS (60%). La MRT global es del 45%, por EICH (45%), infecciones (22%) y SOS (33%). AIR: MRT-100 y MRT global del 20% debido a EICHa. SLP y SG: con una mediana de seguimiento 56 meses (1-145), la SG-5 años es del 24±7%, sin diferencias según el tipo de acondicionamiento (MA vs AIR: 20±9% vs 30±14%, p=0.5) ni número de líneas de tratamiento previas (p=0.3). En AIR, se asocian a una mayor SG: alcanzar RC tras Alo-TPH (p=0.007), quimiosensibilidad pre-TPH: 0% vs 37±16% (p=0.1) y acondicionamiento con FLU-Mel+ATG (p=0.001). El desarrollo de EICHa (p=0.002), la recaída precoz (<1año) tras AUTO-TPH (p=0.04), la realización de AUTO/ALO-TPH en tándem (p=0.03) y el sexo femenino del donante (p=0.03) conllevan una menor SG. La SLP-5 años es del 21±7%, (20±8% vs 21±12%, p=0.4). En AIR se asocia con una mejor SLP: la profundidad de la respuesta pre-TPH: 25±12% vs 0%, (p=0.03), obtener RC tras el Alo-TPH (p=0.001) y acondicionamiento con FLU-Mel+ATG (p=0.001).

Tabla 1. Características de los pacientes

CARACTERÍSTICAS	AM (n=20)	AIR (n=15)	P
Año realizado el TPH	1995-2012	2004-2015	
Sexo (M/F)	11 (55%) / 9 (45%)	11 (73%) / 4 (27%)	ns
Mediana de Edad (rango)	51 (37-55)	54 (42-67)	ns
Inmunoglobulina *IgG, IgA, IgD *Bences-Jones *No secretor	12 (60%), 4 (20%), 1 (5%) 3 (15%) 0	7 (47%), 2 (13%), 0 4 (27%) 2 (13%)	ns
Restricción de cadenas ligeras (K/L)	14 (70%) / 6 (30%)	9(60%) / 4 (27%)	ns
Estadaje ISS: I, II, III	0, 2(10%), 18 (90%)	0, 2 (13%), 13 (87%)	ns
Leucemia de células plasmáticas	1 (5%)	1 (13%)	ns

**Conclusiones:** a pesar de la mejoría en los esquemas de acondicionamiento y profilaxis de la EICH, el Alo-TPH en pacientes con MM conlleva una elevada mortalidad principalmente por EICH. Sin embargo, con el Alo-TPH se puede obtener un beneficio en el control de la enfermedad en pacientes seleccionados, especialmente los quimiosensibles.

Tabla 2. Características del TPH

CARACTERÍSTICAS	AM (n=20)	Alo- AIR (n=15)	p
<b>Tipo de donante y HLA</b>			ns
*Emparentado HLA- ID	18 (90%)	13 (87%)	
*Emparentado HLA- No ID	1 (5%)	0	
*No emparentado HLA- ID	1 (5%)	0	
*No emparentado HLA- No ID	0	2 (13%)	
<b>Origen de progenitores</b>			.001
*Médula ósea	19 (95%)	0	
*Sangre periférica	1 (5%)	15 (100%)	
<b>Situación de la enfermedad pre-TPH</b>			ns
TPH	4 (20%)	4 (27%)	
RC	12 (60%)	8 (53%)	
RP	3 (15%)	1 (7%)	
MBRP	0	0	
Enfermedad estable	1 (5%)	2 (13%)	
Progresión/refractariedad			
<b>Líneas de tratamiento pre-TPH</b>			ns
1	16 (80%)	7 (47%)	
2	4 (20%)	2 (13%)	
3-4	0	5 (33%)	
6	0	1 (7%)	
<b>Régimen de acondicionamiento</b>			.001
(Cy/Melfalan) + ICT	19 (95%)		
Ciclofosfamida + Busulfan	1 (5%)		
(Fludarabina / Melfalán) + ICT		2/5(47%)	
Fludarabina + Melfalán+ ICT		1 (6%)	
Fludarabina + Melfalán+ ICT + ATG		7 (47%)	
<b>Profilaxis de EICH</b>			.001
CsA+MTX	20 (100%)	0	
CsA+MMF	0	10 (67%)	
SR+TC	0	5 (33%)	
Depleción T /Uso de ATG	16 (80%)	0/7 (47%)	
<b>Auto-TPH previo</b>			.001
Si	2 (10%)*	14 (93%)	
No	18 (90%)	1 (7%)	

\* 2 pacientes AUTO-TPH previo no tándem. 7 pacientes AUTO-TPH previo no tándem y 7 pacientes AUTO-TPH tándem.

## CO-082

### GENERACION DE CELULAS T DE MEMORIA TIPO "STEM" PARA INMUNOTERAPIA ADOPTIVA CON RECEPTORES QUIMÉRICOS ANTÍGENO-ESPECÍFICOS (CARs)

Alvarez Fernandez C, Escribà Garcia L, Sierra J, Briones J

Servicio de Hematología; Hospital de la Santa Creu I Sant Pau; Barcelona

**Introducción:** La inmunoterapia adoptiva con células T (IAT) modificadas genéticamente con receptores quiméricos antígeno-específicos (CARs) constituye una terapia novedosa frente a neoplasias linfoides B. Estudios preclínicos recientes han mostrado que las células T de memoria tipo "stem" ( $T_{SCM}$ ), (con fenotipo CD45RA<sup>+</sup>, CCR7<sup>+</sup>, CD62L<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>) poseen una capacidad antitumoral muy superior a la del resto de células T de memoria o efectoras, debido, a su gran capacidad proliferativa, de autorrenovación y persistencia *in vivo*. Por este motivo, las células  $T_{SCM}$  constituyen un candidato ideal para su uso en IAT contra el cáncer. La generación de células  $T_{SCM}$  *ex vivo* se basa en la co-estimulación mediante CD3/CD28 y el uso de las citoquinas IL-7 y IL-15 durante todo el periodo de cultivo. Sin embargo, una co-estimulación prolongada puede inducir la diferenciación a células T efectoras, que poseen menor capacidad antitumoral.

**Desarrollo:** En este estudio hemos analizado el impacto de la intensidad de coestimulación CD3/CD28 y la adición de citoquinas como IL-21 en la generación *ex vivo* de células  $T_{SCM}$ . Se han obtenido células T naïve, a partir de donantes sanos, y se han cultivado en presencia de anticuerpos anti-CD3/CD28, IL-7 e IL-15. La caracterización de las células T así como otras subpoblaciones de memoria y efectoras se ha realizado mediante citometría de flujo multiparamétrica. El análisis de la proliferación celular se realizó mediante tinción con CFSE y citometría de flujo. Una co-estimulación corta de 48 horas en células T naïve, combinada con IL-7 y IL-15, incrementa de manera significativa la frecuencia de células  $T_{SCM}$  en comparación con una co-estimulación prolongada -10 días (34.6%±4.4% vs 15.6%±4.2% en CD4<sup>+</sup>; p=0.008, y 20.5%±4% vs 7.7%±2.5% en CD8<sup>+</sup>; p=0.02). Además, la adición de IL-21 al cultivo produce un aumento significativo en la frecuencia de células  $T_{SCM}$  (47.9%±4.1% vs 34.6%±4.4% en CD4<sup>+</sup>; p=0.006, y 34.1%±3.5% vs 20.5%±4% en CD8<sup>+</sup>; p<0.0005) y una mayor expansión de células

$T_{SCM}$  CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, provocando un incremento final en el número total de éstas células (311.3±39 vs 192.8±58.6 valor absoluto de expansión en CD4<sup>+</sup>; p=0.04, y 728.1±53 vs 442.7±122 valor absoluto de expansión en CD8<sup>+</sup>; p=0.04). Las condiciones de cultivo descritas para la generación de células  $T_{SCM}$  permiten su transducción con lentivirus codificantes de un CAR para antígenos expresados en el linfoma B.

**Conclusión:** Estas nuevas condiciones de cultivo *in vitro* incrementan significativamente el porcentaje y la expansión de células  $T_{SCM}$ , tanto CD4<sup>+</sup> como CD8<sup>+</sup>, las cuales modificadas mediante CARs pueden incrementar la eficacia de la IAT en pacientes con linfoma B.

## CO-083

### IMPACTO CLÍNICO DE LAS INFUSIONES DE LINFOCITOS DEL DONANTE EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO FAMILIAR IDÉNTICO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Herrero Velasco B<sup>1</sup>, González Vicent M<sup>2</sup>, Pérez Martínez A<sup>3</sup>, Ruiz Pato J<sup>2</sup>, Merino Guerrero E<sup>2</sup>, Díaz Pérez MÁ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Madrid Montepíncipe; <sup>2</sup>Hospital Infantil Universitario Del Niño Jesús; <sup>3</sup>Hospital Universitario La Paz

**Introducción:** Una estrategia de profilaxis no farmacológica de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) es la eliminación parcial de los linfocitos T del inóculo mediante selección CD34<sup>+</sup> junto con una mínima cantidad de linfocitos T ( $3 \times 10^5$ /Kg) y posteriormente infusiones de linfocitos del donante (ILD) programadas. Esta estrategia de trasplante busca crear una plataforma libre de EICH en la que generar un efecto injerto contra leucemia mediante la ILD tras el trasplante.

**Desarrollo:** Se realizaron 115 trasplantes alogénicos en pacientes pediátricos con hemopatías malignas desde 1990 hasta 2012. Sin manipular 73 y con manipulación 42. Recibieron ILD 37 pacientes (88%) con una mediana de 2 ILD por paciente (0-6). La probabilidad de desarrollar Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) aguda fue 48±8% en los no manipulados y 18±7% en los manipulados (p=0,02) y de EICH crónica de 55±8% y 40±9% respectivamente (p=0,1). De los pacientes que recibieron ILD 10 (27%) presentaron EICH aguda con una mediana de aparición de 14 días (2-44). Presentaron recaída de su enfermedad de base 28 pacientes de los que recibieron un trasplante sin manipular y 11 de los manipulados. La probabilidad de recaída en los no manipulados fue de un 45±6% y en los manipulados de un 31±8 (p=0,1). En el análisis univariado de la probabilidad de recaída influyeron la fase de enfermedad, el n° de trasplante y la presencia de EICH crónica y en el multivariado la fase [HR 0,35 (0,18-0,69) p=0,002] y la EICH crónica [HR 9,87 (3,02-32,27) p=0,0001]. La probabilidad de mortalidad relacionada con trasplante (MRT) fue de 28±6% en los no manipulados y de 5±3% en los manipulados (p=0,008). La supervivencia libre de eventos (SLE) en los pacientes con un trasplante no manipulado fue de un 40±6% y manipulado de un 65±8% (p=0,005). En el análisis univariado de la probabilidad de SLE influyen la edad, el género, la fase, el n° de trasplante, la manipulación, el n° de linfocitos T en el inóculo y la presencia de EICH y en el multivariado la edad [HR 2, 49 (1,2-5,17) p=0,015], el género [HR 2,33 (1,02-5,33) p=0,045], la fase [HR 2,24 (1,01-4,97) p=0,047], la manipulación [HR 3,98 (1,7-9,22) p=0,001] y la EICH [HR 0,32 (0,18-0,58) p=0,0001].

**Conclusiones:** Las ILD en el seno del trasplante alogénico familiar manipulado generan efecto antileucemia distinto del asociado a la EICH crónica. La depleción parcial de linfocitos T del inóculo disminuye tanto la incidencia de EICH aguda como la MRT y mejora la supervivencia libre de eventos. Consideramos que es una buena estrategia para pacientes pediátricos con hemopatías malignas que vayan a recibir un trasplante alogénico familiar idéntico.

## CO-084

### VALOR PRONÓSTICO DE LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDIACA PRETRASPLANTE ALOGÉNICO

Sarmiento M, Parody R, Marquez F, Espigado I, Calderon C, Falantes J, Caballero T, Carmona M, Perez Simon JA

Hospital Virgen del Rocío

**Introducción:** En los últimos años se han desarrollado diversos índices de comorbilidad, como el índice Sorrow entre otros, que permiten definir a priori el riesgo de mortalidad de los pacientes que van a ser sometidos a trasplante alogénico (aloTH). Uno de los parámetros incluidos en estos índices y empleado de manera rutinaria en los estudios pretrasplante en

la mayoría de unidades son las pruebas de función cardíaca. Sin embargo los criterios sobre disfunción han sido definidos de forma heterogénea mediante estudios de medicina nuclear y/o ecocardiografía limitándose a estratificar los pacientes en función de la fracción de eyección. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar si realmente las alteraciones ecocardiográficas pre trasplante tienen un impacto pronóstico posttrasplante.

**Métodos:** Se analizaron de manera retrospectiva un total de 276 historias clínicas de pacientes sometidos a aloTH en nuestro centro entre el año 2006 y el 2014. Se obtuvieron datos referentes a los antecedentes pre trasplante, enfermedad de base, tipo de donante, acondicionamiento, injerto granulocítico y plaquetario, enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica, causa de muerte y supervivenciaglobal.

**Resultados:** La fracción de eyección media fue de 61%, con 20 pacientes con fracción de eyección <50%. 19 pacientes (7%) presentaban disfunción diastólica, 5% valvulopatía y 4% derrame pericárdico. De los 19 pacientes con disfunción diastólica el 57% habían sido tratados con antraciclinas de los cuales 7 (36%) tenían leucemia aguda y 4 (21%) linfoma. En el análisis multivariante se encontró que la disfunción diastólica fue un factor predictor de supervivencia (HR 5,43 p<0,028) y mortalidad relacionada con el trasplante (HR=5,7, p=0,002). Ni la fracción de eyección ni ningún otro parámetro ecocardiográfico permitió predecir el riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante.

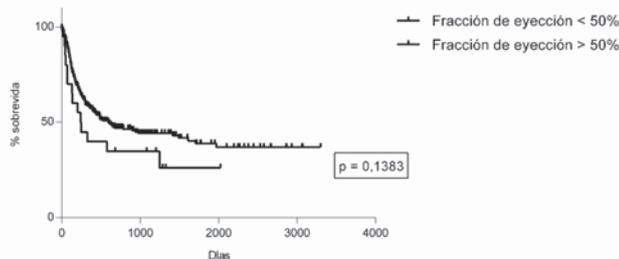


Figura 1. Sobrevida global en relación con la fracción de eyección

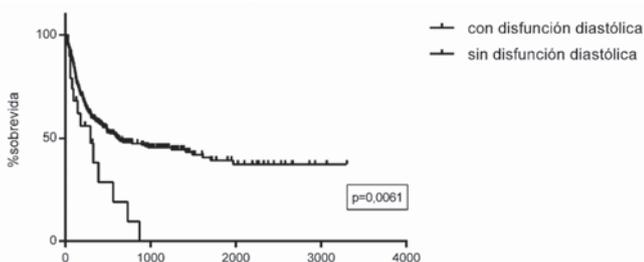


Figura 2. Sobrevida global de acuerdo con la disfunción diastólica

**Conclusiones:** En el presente estudio la fracción de eyección pretrasplante no influye en el pronóstico de los pacientes sometidos a trasplante alogénico, en cambio, la alteración de función diastólica influye de manera significativa en la mortalidad posttrasplante. Por tanto, en la evaluación pretrasplante, el estudio de función cardíaca debe incluir dicho parámetro

#### CO-085

##### IMPACTO DE LA DISPARIDAD EN EL ANTÍGENO MENOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD UGT2B17 EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO A PARTIR DE DONANTE FAMILIAR HLA-IDENTICO

Santos Carvajal N<sup>1</sup>, Rodríguez-Romanos R<sup>2</sup>, Nieto J<sup>3</sup>, Buño I<sup>4</sup>, Vallejo C<sup>4</sup>, Jiménez-Velasco A<sup>5</sup>, Brunet S<sup>6</sup>, Bucos E<sup>4</sup>, López-Jiménez J<sup>7</sup>, González M<sup>8</sup>, Ferrá C<sup>9</sup>, Sampol A<sup>10</sup>, De la Cámara R<sup>11</sup>, Martínez C<sup>12</sup>, Gallardo D<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ICO Girona; <sup>2</sup>IDIBGI-ICO Girona; <sup>3</sup>H. Morales Meseguer; <sup>4</sup>H. Gregorio Marañón; <sup>5</sup>H. Universitario Regional de Málaga; <sup>6</sup>H. de la Santa Creu i Sant Pau; <sup>7</sup>H. Ramón y Cajal; <sup>8</sup>H. Universitario de Salamanca; <sup>9</sup>ICO Badalona; <sup>10</sup>H. Son Espases; <sup>11</sup>H. La Princesa; <sup>12</sup>H. Clínic

Los antígenos menores de histocompatibilidad son péptidos que pueden desencadenar respuestas inmunes en el contexto de una disparidad

entre donante y receptor tras un trasplante alogénico (aloTPH). Las UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs) son enzimas implicadas en el metabolismo de hormonas esteroideas y fármacos liposolubles. UGT2B17 es la principal enzima involucrada en la glucuronización de la testosterona. El gen de UGT2B17 está en el cromosoma 4q13, y dicho gen puede tener 0, 1 ó 2 copias en función de la presencia o no de un polimorfismo ins/del que condiciona la delección de 129 kB. La presencia de al menos una copia de UGT2B17 en el receptor puede actuar como antígeno menor de histocompatibilidad cuando el donante presenta dicha delección en homocigosis. En este sentido se ha descrito que la disparidad UGT2B17 se asocia a mayor riesgo de EICH aguda tras aloTPH de donante familiar HLA idéntico.

**Pacientes y métodos:** Estudiamos retrospectivamente el impacto clínico de la disparidad UGT2B17 en una cohorte de 1127 pacientes que recibieron un aloTPH de donante familiar HLA idéntico con una profilaxis homogénea de enfermedad de injerto contra receptor (EICR). Se correlacionó la presencia de la disparidad con EICR aguda, mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) y tasa de recidiva mediante incidencia acumulada considerando riesgos competitivos. La supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) se calcularon mediante curvas de Kaplan Meier y comparación con el test log Rank. El análisis multivariante se hizo mediante regresión de Cox.

**Resultados:** La disparidad UGT2B17 se identificó en 69 casos (6.1%). La incidencia de EICR aguda severa (estadios III-IV) fue ligeramente mayor en los pacientes con disparidad UGT2B17, sin alcanzar significación estadística (22.7% vs 14.6%; p: 0.098) y el análisis multivariante tampoco mostró significación. No encontramos asociación de la disparidad con ninguna otra de las variables clínicas analizadas. Sin embargo, cuando seleccionamos solo aquellos pacientes que recibieron un trasplante de un donante varón (616 casos) si que encontramos una incidencia significativamente mayor de EICH III-IV en presencia de la disparidad UGT2B17 (25.1% vs 12.8%; p: 0.005), asociación que se confirmó en el análisis multivariante (p: 0.024; HR: 2.25, 95%CI: 1.11 - 4.57). En esta cohorte, la SG también fue peor en el grupo con disparidad (mediana 1.1 años vs no alcanzada; p: 0.005).

**Conclusión:** La disparidad en UGT2B17 supone mayor incidencia de EICR aguda severa y peor SG sólo en pacientes que se trasplantan a partir de un donante varón.

Trabajo financiado por los proyectos PI11/01690 y PI14/01646 (Instituto de Salud Carlos III), co-financiado por FEDER (Fondo Europeo de desarrollo regional) y por el proyecto MTV3/120210 de la Fundació Marató TV3.

#### CO-086

##### EFFECTO PROTECTOR DEL HELICOBACTER PYLORI SOBRE EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED

Velasco Guardado A<sup>1</sup>, Mora Soler A<sup>1</sup>, López Corral L<sup>2</sup>, López Godino O<sup>2</sup>, Vázquez López L<sup>2</sup>, Blanco Muñoz O<sup>3</sup>, Pérez López E<sup>2</sup>, Rodríguez Pérez A<sup>1</sup>, Caballero Barrigón D<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo; Hospital Universitario de Salamanca; <sup>2</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario de Salamanca; <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica; Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** Estudios recientes otorgan al Helicobacter Pylori (HP) una capacidad moduladora sobre la respuesta inmune con un aumento de las células T reguladores en la mucosa gástrica que podría prevenir una respuesta Th1/Th17. A pesar de que HP no está considerado como parte de la flora bacteriana habitual, presenta cierta capacidad inmunomoduladora. Nuestra hipótesis consiste en demostrar en un estudio prospectivo que la infección por HP podría tener un efecto protector contra el desarrollo de la Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH) aguda gastrointestinal en pacientes que reciben un Trasplante Alogénico de Células Hematopoyéticas (TACH).

**Material y Métodos:** Se determinó la infección por HP previa al trasplante mediante test de aliento con C13. Tras el TACH, todos los pacientes con síntomas compatibles con EICH gastrointestinal fueron sometidos a una endoscopia digestiva alta con toma de biopsias.

**Resultados:** Se incluyeron 79 pacientes en el estudio. El 93,7% de los pacientes recibió un TACH de sangre periférica y en más del 50% el donante no fue emparentado. Se diagnosticó EICH gastrointestinal agudo en el 51,9% (n=41). Mediante análisis multivariante, la infección por HP se asoció con una menor frecuencia de EICH agudo gastrointestinal (OR=0.19 (95% CI: 0.05-0.67) mientras que, por el contrario, los pacien-

tes con donante no emparentado y los regímenes mieloablativos se asociaron con una mayor frecuencia de EICH gastrointestinal. La supervivencia global fue del 74%. Mediante análisis multivariante con regresión de Cox, las variables que se asociaron a una mayor supervivencia global fueron la gravedad clínica (HR=0,19); el acondicionamiento de intensidad reducida (HR=0,04) y la profilaxis de EICH con Tacrolimus-Sirolimus (HR=0,06).

**Conclusiones:** Este es el primer estudio prospectivo que sugiere que la infección por HP podría jugar un papel importante en el descenso de la incidencia de la EICH gastrointestinal en pacientes que reciben un TACH de sangre periférica y de donante emparentado o no emparentado. Estos datos indicarían la no conveniencia de tratar la infección por HP en pacientes que van a ser sometidos a TACH, salvo patología grave concomitante por esta infección.

## CO-087

### EFICACIA DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO EN NEOPLASIAS MIELOIDES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO. ESTUDIO COMPARATIVO CON UN GRUPO CONTROL DE LMA DE NOVO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Ferré Bermejo O, Alpoim M, Pérez-López E, López-Godino O, García-Martín L, López-Cadenas F, Martín A, Díez-Campelo M, Vidriales B, Vázquez L, Caballero MD

Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** Las neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento (NM-t), son derivadas del uso de citotóxicos y/o radioterapia en neoplasias previas o enfermedades no-malignas. Según la literatura este tipo de enfermedades se asocian a un peor pronóstico, lo que hace su abordaje terapéutico complejo, sin existir una terapia estándar aceptada.

**Material y métodos:** Entre 1998 y 2014 se han realizado 298 Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) en nuestro centro por Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y Síndromes Mielodisplásicos (SMD), de los cuales un 10.1% (n=30) por NM-t. Realizamos un análisis retrospectivo de este grupo de pacientes en términos de supervivencia global (SG), supervivencia libre de evento (SLE) y mortalidad relacionada con el trasplante (MRT); así como comparación de resultados con el grupo de LMA de novo de la misma serie y el mismo periodo de tiempo.

Tabla 1.

Características de NM-t	Valor N (%)
Edad (mediana, rango)	52 años [34-66]
Tipo de NM-t	
LMA	12 (40%)
SMD	18 (60%)
Enfermedad primaria	
Meoplasia sólida	12 (40%)
Hematológica	17 (56.7%)
Autoinmune	1 (3.3%)
Tratamiento de enfermedad primaria	
Quimioterapia (QT)	26 (89.7%)
Radioterapia (RT)	8 (27.6%)
Combinación (QT+RT)	5 (17.2%)
Tipos de quimioterapia	
Alquilantes	21 (70%)
Inhibidores de la topoisomerasa II	20 (66.6%)
Antimetabolitos	18 (60%)
Mediana de líneas de tratamiento	2 [1-6]
Tiempo de latencia desde primer tratamiento hasta NM-t (mediana, rango)	67.5 meses [12-356]
Grupos citogenéticos según MRC e IPSS	
Favorable	4 (13.3%)
Intermedio	10 (33.4%)
Desfavorable	15 (50%)
No disponible	1 (3.3%)
Situación pre-TPH	
< 5% blastos	19 (63.3%)
≥ 5% blastos	11 (36.7%)
Acondicionamiento	
Intensidad reducida	7 (23.3%)
Mieloablativo	23 (76.7%)
Tipo de donante	
Donante emparentado	17 (56.7%)
Donante no emparentado	12 (40%)
Haplodéptico	1 (3.3%)
Fuente de células progenitoras	
Sangre periférica	30 (100%)
Mediana de injerto	
RAN (>0.5 x 10 <sup>9</sup> /L)	17 [9-37]
Plaquetas (>20 x 10 <sup>9</sup> /L)	11 [8-26]
EICH aguda	
Grados III-IV	18 (62.1%)
	7 (23.3%)
EICH crónica	
Moderado/grave	7/10 (23.3%/33.3%)
Extenso	14 (46.7%)

Tabla 2.

	NM-t N=30 (26%)	LAM de novo N=86 (74%)	p value
Edad (mediana, rango)	52 años [34-66]	47 años [17-68]	
≤ 50 años	12 (40%)	50 (58%)	
> 50 años	18 (60%)	62 (72%)	0.086
Grupos citogenéticos según MRC e IPSS			
riesgo favorable	4 (13.3%)	8 (9.3%)	
riesgo intermedio	10 (33.4%)	55 (64%)	0.016
riesgo desfavorable	15 (50%)	22 (25.6%)	
no disponible	1 (3.3%)	1 (1.2%)	
Situación pre-TPH			
< 5% blastos	19 (63.3%)	86 (100%)	< 0.001
≥ 5% blastos	11 (36.7%)		
Acondicionamiento			
Intensidad reducida	23 (76.7%)	35 (40.7%)	0.001
mieloablativo	7 (23.3%)	51 (59.3%)	
Tipo de donante			
donante emparentado	17 (56.7%)	63 (73.2%)	
donante no emparentado	12 (40%)	22 (25.6%)	0.215
haplodéptico	1 (3.3%)	1 (1.2%)	

**Resultados:** Las características de los pacientes se desarrollan en tabla 1. La mediana de edad fue 52 años [34-66], 18 (60%) tenían un SMD y 12 (40%) LMA. Quince (50%) tenían citogenética de riesgo desfavorable. La mediana del tiempo de aparición de la NM-t fue 67.5 meses [12-356]. Once (36.7%) tenían enfermedad activa (≥5% blastos) al trasplante. Todos los pacientes menos uno injertaron. La mediana de injerto de RAN (>0.5x10<sup>9</sup>/L) y de plaquetas (>20x10<sup>9</sup>/L) fue 17 [9-37] y 11 [8-26] días, respectivamente. La incidencia de EICH aguda (EICHa) fue 62.1% (grados III-IV, 23.4%) con una mediana de aparición de 27 días [8 a 100] y de EICH crónica (EICHc) 63.3% (extenso 46.7%) con una mediana de aparición de 201 días [97-1276]. La mediana de seguimiento post-TPH de la serie fue 24.5 meses [1-163]. La SG y SLE a los 3 años fue 64.8% y 54.5%, respectivamente. La mortalidad global de la serie fue 43.3% (n=13/30) y siendo la principal causa la recaída 53.8% (n=7/13) y la MRT de 13.3% (n=4/30). En el análisis univariante, ninguna de las variables influyó de manera estadísticamente significativa en la SG ni en la SLE, incluyendo la citogenética y la situación de la enfermedad al TPH, probablemente debido al bajo número de pacientes de la serie. Comparándolo con la serie de LMA de novo de nuestro servicio en el mismo periodo de tiempo, ambos grupos tiene características pronósticas similares a excepción de la citogenética y el estado pre-TPH (ver tabla 2). No observamos diferencias estadísticamente significativas en la SG a 3 años de los pacientes con NM-t vs LMA de novo (64.8% vs 75.8%, p=0.341), tampoco se observaron diferencias en SLE (54.5% vs 66.5%) (p=0.467) y MRT (13.3% vs 8.1%) (p=0.438). Analizando sólo el grupo de pacientes con citogenética desfavorable no se observaron diferencias en la SLE 60% vs 63% (p=0.557) ni en la SG 72.7% vs 67.4% (p=0.617).

**Conclusiones:** Pese al mal pronóstico descrito en la literatura para las NM-t, según nuestros resultados el TPH es una opción terapéutica potencialmente curativa en este grupo de pacientes, puesto que parece vencer el mal pronóstico asociado a esta patología, sin aumento de la MRT, incluso a pesar del peor riesgo citogenético.

## CO-088

### INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES POR BGN EN PACIENTES SOMETIDOS A TCPH SIN PROFILAXIS ANTIBACTERIANA

Casado Diez A, Yáñez L, Sanchez Escamilla M, Ormazabal I, Lopez Pereira B, Garcia Ávila S, Celis M, Bermúdez A, Richard C, Conde E

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

**Introducción y objetivos:** Las infecciones bacterianas son la complicación infecciosa más frecuente en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TCPH). Dentro de ellas, se está incrementando la incidencia de infecciones por bacilos gram negativos (BGN), fundamentalmente por formas resistentes. El objetivo de este estudio es analizar la incidencia y características de las infecciones por BGN en el TCPH, en ausencia de profilaxis antibiótica.

**Pacientes y métodos:** Se analizan retrospectivamente las documentaciones de BGN realizadas en hemocultivos y urocultivos durante los 2 primeros años de 382 TCPH (164 TASPE y 218 alogénicos), realizados en el periodo 2010-2014 en nuestro centro. Se analiza la incidencia de infecciones por BGN y se evalúan diferencias según el tipo de trasplante

(TASPE vs Alo), la edad (mayor o menor de 50 años) y la enfermedad por la que se realiza el TCPH, por análisis de chi2 y U-Mann-Whitney. Las características de los pacientes se detallan en la tabla 1.

**Resultados:** El 47% de los trasplantes (181) presentaron episodios de infección por BGN, con un total de 407 aislamientos: hemocultivo (168) y urocultivo (239). Los microorganismos más aislados fueron E. coli (n=180; 44.2%), E. cloacae (n=57; 14%), K. Pneumoniae (n=43; 10.6%) y P. aeruginosa (n=30; 7.4%). En el TASPE, 63 pacientes (38.4%) presentaron infección por BGN, frente a 118 (54.1%) en el alogénico (p=0.005). Comparado con el alogénico, las infecciones por BGN en el TASPE fueron más precoces (día +8 vs día +58, p<0.0001). En el grupo de edad ≥50 años, no se encontraron diferencias en el lugar de aislamiento (p=0.863) ni en la mediana del día de aislamiento (p=0.546). Cuando se analizó por patología, los pacientes con Mieloma Múltiple presentaron menos infecciones por BGN (33%) que el resto de patologías; Leucemia Aguda/SMD (55%), Linfoma (51%) y otras (60%) (p=0.007). La mediana del día de aislamiento fue en LA/SMD en el +55, Linfomas en el +8, en MM en el +19 y en otras en el +75 (p<0.0001).

**Tabla 1. Características de los pacientes evaluados.**

<b>Hombre</b>	214 (56%)
<b>Mediana de edad (IQL)</b>	54 años (43-63). Pacientes con edad ≥ 50 años: 232 (61%)
<b>Tipo de TCPH</b>	Autólogo: 164 (43%) / Alogénico: 218 (57%).
<b>Patología</b>	- Leucemia Aguda/SMD: 145 (38%). - Linfomas (LNH y LH): 115 (30%). - Mieloma Múltiple (MM): 88 (23%). - Otros: 34 (9%).

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, el TCPH en ausencia de profilaxis antibacteriana presentó un 47% de episodios infecciosos por BGN, siendo el microorganismo más frecuente E.coli. Los pacientes que reciben un trasplante alogénico presentan más infecciones por BGN que los que reciben un TASPE, aunque estos últimos desarrollan dichas infecciones más precozmente que los alogénicos. En cuanto a la patología de base, el mieloma múltiple fue la que menos aislamientos por BGN presentó, y los linfomas en los que más precozmente se produjeron. Las resistencias bacterianas y el impacto sobre la mortalidad infecciosa serán objeto de sucesivos estudios.

**CO-089**

**COMPARACIÓN DE DOS DISPOSITIVOS DE AFÉRESIS EN COLECTA DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS EN SANGRE PERIFÉRICA MOVILIZADA PARA TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO**

González E, Pascual C, Pérez-Corral A, Bastos-Oreiro M, Serrano D, Gayoso J, Encinas C, Kwon M, Anguita J, Díez-Martín JL

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Objetivos:** La obtención de progenitores hematopoyéticos(PH) de sangre periférica mediante procedimientos de movilización y aféresis es una práctica habitual en la realización de trasplantes hematopoyéticos (TPH), por lo que lograr la máxima optimización del proceso de aféresis es imprescindible para garantizar un trasplante eficaz.El objetivo de nuestro estudio fue comparar dos dispositivos de aféresis, el sistema semiautomático COBE Spectra (Terumo BCT®, versión 7.0), y el dispositivo automático Spectra OPTIA (Terumo BCT® v.5.0) en términos de seguridad y eficiencia en la colecta de PH.

**Pacientes Y Métodos:** Analizamos retrospectivamente las colectas de PH realizadas en nuestro centro desde Junio 2014 hasta Mayo 2015. Todos los pacientes/donantes fueron movilizados con G-CSF solo ó G-CSF+quimioterapia y distribuidos consecutivamente a un dispositivo de aféresis.Incluimos un total de 81 colectas, de las que 36 se realizaron con el sistema COBE (10 TPH autólogo y 26 TPH alogénico) y 45 con el dispositivo OPTIA (18 TPH autólogo y 27 TPH alogénico).Se realizó un recuento celular en una muestra de sangre periférica obtenida antes y después del procedimiento de aféresis, utilizando el dispositivo Unicell DHX 800 (Beckman-Coulter®). El recuento de células CD34+ del producto de aféresis, se realizó mediante citometría de flujo, con el protocolo ISHAGE en el citómetro FC 500 (Beckman-Coulter®).La eficiencia de colecta (EC) de leucocitos, células mononucleares, células CD34+ y la pérdida de plaquetas se calculó como: EC(%)= [células colectadas\*vo-

lumen producto%/células preaféresis\*(Volumen procesado-ACD usado)]\*100. Pérdida plaquetaria(%) =[recuento preaféresis-recuento postaféresis/ recuento preaféresis]\*100. Los datos obtenidos se compararon estadísticamente mediante la prueba de Mann-Whitney.Se recogieron todos los efectos adversos durante el proceso de colecta.

**Resultados:** Ambos dispositivos demostraron ser seguros. Se dieron los síntomas esperados y habituales como hipocalcemia y no se registró ningún efecto adverso grave con ninguna de los dos dispositivos.La edad de los pacientes no mostró diferencias entre los grupos, pero el peso fue mayor en el grupo COBE. Las características de la celularidad sanguínea previa y posterior al proceso de aféresis fueron comparables en los pacientes asignados a los distintos dispositivos, excepto en el número de plaquetas post-aféresis, significativamente mayor en el grupo OPTIA (Tabla 1).Los recuentos de hemoglobina, leucocitos, CMN, CD34+ y plaquetas en la bolsa de colecta fueron similares en ambos grupos.En cuanto a las características del procedimiento, no se encontraron diferencias en el volumen procesado, tiempo del procedimiento ni cantidad de ACD usado. La eficiencia de colecta de leucocitos totales y CMN fue similar en ambos dispositivos, sin embargo, la eficiencia de colecta de células CD34+ fue significativamente mejor con OPTIA. Así mismo se observa una menor pérdida de plaquetas en el grupo OPTIA. Los detalles se muestran en la tabla 2.

**Tabla 1.**

Variable	PRE-AFÉRESIS			POST-AFÉRESIS		
	COBE (n=36)	OPTIA (n=45)	Valor p	COBE (n=36)	OPTIA (n=45)	Valor p
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /ml)	36.9 (27.7-45.5)	42.9 (33.9-52.8)	0.080	24.9 (20.7-31.9)	33.1 (22.4-40.5)	0.051
Linfocitos (x10 <sup>9</sup> /ml)	2.8 (1.9-3.5)	2.9 (1.8-4.1)	0.543	1.7 (1.4-2)	2 (1.3-2.5)	0.278
Monocitos (x10 <sup>9</sup> /ml)	2.1 (1.2-3.3)	2.4 (1.3-3.3)	0.714	1.2 (0.8-1.5)	1.4 (0.9-1.7)	0.819
CMN (x10 <sup>9</sup> /ml)	4.7 (2.7-6.0)	5.4 (3.5-7.6)	0.549	2.8 (2.1-3.5)	3.2 (1.9-3.9)	0.651
Hb (g/dl)	12.6 (11.9-14)	12.6 (11.5-13.8)	0.601	11.8 (10.5-15)	11.9 (10.6-13.4)	0.652
Hto (%)	39.2 (37.5-43.6)	38.3 (34.3-43.2)	0.408	35.8 (33.2-39.4)	36.8 (32.2-40.6)	0.722
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /ml)	126 (77.2-180.2)	158 (94.5-208)	0.231	70.5 (56.2-89.7)	104 (66-134.5)	<b>0.007</b>
CD34+/ml	41257 (22717-58798)	40978 (20252-67439)	0.849			

Datos presentados como Mediana y RIQ

**Tabla 2. Datos de los productos obtenidos.**

Variable	COBE (n=36)	OPTIA (n=45)	Valor p
Edad	45 (34.5-55.7)	48 (31-55)	0.977
Peso	82.5 (70.2-89)	74 (58-82.5)	<b>0.006</b>
CNT (x10 <sup>9</sup> )	40.41 (25.21-487.3)	43.41 (22.46-60.07)	0.732
Linfocitos (x10 <sup>9</sup> /ml)	68 (47.7-85)	55 (22.5-91)	0.171
Monocitos (x10 <sup>9</sup> /ml)	47.5 (28.2-65.2)	58 (33-78)	0.129
CMNT (x10 <sup>9</sup> )	277 (174.2-342)	268 (94.1-437.3)	0.834
CMNT (x10 <sup>9</sup> /Kg)	350(227-448)	341(185-597)	0.575
CD34 totales (x10 <sup>9</sup> )	184 (139.5-320.7)	247 (113-410.5)	0.624
CD34 (x10 <sup>9</sup> /kg/paciente)	2.1 (1.6-4.3)	3.3 (1.5-7.1)	0.167
Hb (g/dl)	2 (1-2)	1 (1-2)	0.055
Hto (%)	6 (5-7)	6 (5-7)	0.330
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /ml)	1550 (1015-2097)	1440 (630-2090)	0.765
EC Leucocitos (%)	8.9 (6.3-10.7)	9.6 (6.9-11.8)	0.518
EC CMNT (%)	42.7 (32.5-50.7)	45.6 (37.3-53.8)	0.662
EC CD34 (%)	43.04 (33.5-54.4)	53.6 (40.8-68.7)	<b>0.041</b>
Pérdida de plaquetas (%)	43.06 (32.7-51.2)	32.6 (24-42.1)	<b>0.001</b>
Volemia estimada de paciente/donante (ml)	4819 (4033-5390)	4610 (3934-5015)	0.237
Volumen procesado (ml)	15000 (13001-17000)	13198 (10000-17000)	0.161
Volemias procesadas	3.04 (2.6-3.7)	3 (2.0-3.8)	0.303
Volumen del producto (ml)	237 (178-313)	222 (176-277)	0.231
Tiempo (min)	272 (229-324)	264 (205-317)	0.314
ACD usado (ml)	1254 (1090-1415)	1182 (909-1500)	0.936
ACD en producto (ml)	32 (23-42)	28 (20-37)	<b>0.258</b>

Datos presentados como Mediana y RIQ

**Conclusiones:** En nuestro estudio, ambos dispositivos han demostrado ser igualmente seguros en la colecta de PH, pero el dispositivo Spectra OPTIA se confirma como la opción más eficiente en cuanto al número de células CD34+ colectadas. Además, la menor pérdida de plaquetas y su funcionamiento automático suponen una ventaja añadida a favor del dispositivo Spectra OPTIA que podría mostrarse más segura por estos hechos que el dispositivo COBE.

**CO-090**

**VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS: CARACTERISTICAS CLINICAS Y PRONOSTICO. IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL**

García-Noblejas A, Lorenzo A, Cardeñoso L, Cannata-Ortiz J, Villanueva M, De la Cámara R

Hospital Universitario La Princesa

**Introducción/objetivos:** Los virus respiratorios (VR) son una causa frecuente de infecciones respiratorias potencialmente graves el paciente inmunocomprometido. El objetivo de este trabajo es describir las infecciones por VR diagnosticadas en pacientes hematológicos mediante

un panel respiratorio comercial de PCR's múltiples (CLART® Pneumovir assay) que detecta 19 VR (Adenovirus; Metapneumovirus A y B; Parainfluenza 1, 2, 3 y 4; Rhinovirus; VRS A y B; Bocavirus; Coronavirus; Enterovirus; Influenza A H1N1 estacional, H3N2 estacional, H1N1 pandémica, Influenza B e Influenza C). Además se ha revisado el tratamiento antiviral en aquellos pacientes que lo recibieron, ribavirina (Rb) para VRS o virus parainfluenza (HPIV) y oseltamavir (Osl) para influenza.

**Métodos:** Se han analizado retrospectivamente 570 muestras respiratorias recogidas entre Noviembre'12 y Abril'14 en 211 pacientes hematológicos con síntomas de infección respiratoria. El tratamiento empleado para VRS y HPIV fue Rb oral (Hirsch HH, *et al.* Clin Infect Dis, 2013) y para Influenza Osl.

**Resultados:** Se analizaron 570 muestras de 211 pacientes en total, resultando positivas 195 (34%) correspondientes a 113 pacientes (Tabla 1). Los casos se recogieron a lo largo de todo el año siendo Febrero el mes de mayor incidencia (19 casos). Los casos de VRS ocurrieron entre noviembre y abril. Coinfecciones se detectaron en 34 casos (31%) y más de un episodio en 31 (29%). No encontramos diferencias significativas entre los pacientes con reinfecciones y linfopenia <500/mm<sup>3</sup>. Se inició tratamiento antiviral en 41 casos: Rb: 20 (71%) pacientes con VRS y 4 (19%) con HPIV. La mediana de duración del tratamiento fue de 14 días (rango 3-35). Se detectó un fracaso de injerto en un alo-TPH familiar y un segundo caso de pérdida de injerto en un auto-TPH tras segunda infusión de progenitores por fracaso de injerto previo en un paciente con múltiples complicaciones. Osl: 14 pacientes (61%) con influenza y 3 por sospecha que no se confirmó suspendiéndose. Se produjeron 12 muertes en el mes siguiente a la infección: 3 directamente relacionadas con el virus pese a tratamiento con Rb (VRS, VRS+CMV y VRS+rhinovirus); 2 por neumonía, 3 por otras infecciones, 2 por enfermedad hematológica y 2 por otros motivos.

**Tabla 1 Pacientes con infecciones por virus respiratorios**

	VRS	HPVI	Influenza	Otros	Total
<b>Número de casos</b>	29 VRS A 14 VRS B 15	22 HPIV2 1 HPIV3 13 HPIV4 8	23 Influenza A 15 Influenza B 8	39 Rhinovirus 27 Metapneumovirus 5 Enterovirus 2 Coronavirus 2 Adenovirus 3	113
<b>Edad, mediana años (rango)</b>	61 (21-90)	57 (23-82)	50 (27-84)	58 (21-85)	57 (21-90)
<b>Sexo, hombre / mujer</b>	15 (52%) / 14 (48%)	8 (36%) / 14 (64%)	8 (35%) / 15 (65%)	19 (49%) / 20 (51%)	50 (44%) / 63 (56%)
<b>Diagnóstico</b>					
Leucemia aguda	8 (28%)	8 (36%)	5 (22%)	7 (18%)	28 (25%)
Linfoma, LLC	14 (48%)	4 (18%)	11 (48%)	19 (49%)	48 (42%)
Mieloma múltiple	2 (7%)	5 (23%)	5 (22%)	7 (18%)	19 (17%)
Sd. mielodisplásico	4 (14%)	3 (14%)	1 (4%)	3 (8%)	11 (10%)
Otros	1 (3)	2 (9%)	1 (4%)	3 (8%)	7 (6%)
<b>TPH</b>	12 (42%)	9 (41%)	8 (35%)	16 (41%)	45 (40%)
<b>Clinica</b>					
Tos	16 (57%)	13 (59%)	10 (43%)	22 (55%)	60 (53%)
Fiebre	10 (36%)	15 (68%)	12 (52%)	23 (57%)	60 (53%)
Rinorrea	10 (36%)	8 (36%)	8 (35%)	11 (27%)	37 (33%)
Disnea	4 (14%)	2 (9%)	3 (13%)	11 (27%)	20 (18%)
Odinofagia	3 (11%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (2%)	6 (5%)
<b>Coinfección</b>	11 (39%)	6 (29%)	9 (39%)	8 (21%)	34 (31%)
Bacteriana	7 (64%)	1 (17%)	3 (33%)	5 (56%)	16 (46%)
Viral	3 (27%)	4 (67%)	1 (11%)	1 (11%)	9 (26%)
Fúngica	0	1 (17%)	2 (22%)	1 (11%)	4 (11%)
Mista	1 (9%)	0	3 (33%)	2 (22%)	6 (17%)
<b>Reinfección</b>	8 (29%)	8 (36%)	7 (30%)	8 (23%)	31 (29%)
<b>Neumonía</b>	9 (31%)	4 (18%)	6 (26%)	7 (18%)	26 (23%)
<b>Linfopenia &lt;500/μl</b>	11 (38%)	4 (21%)	6 (26%)	14 (38%)	35 (32%)
<b>Tratamiento</b>	20 (69%)	4 (19%)	14 (87%)	3 (8%)	41 (39%)
<b>Mediana duración</b>	14 (3-35)	10		8 (5-21)	
<b>Intervalo síntomas-dx (días)</b>	5 (1-14)	5 (2-10)	4 (1-30)	4 (1-15)	4 (1-30)
<b>Resolución</b>					
Sin secuelas	23 (79%)	21 (95%)	19 (82%)	32 (82%)	94 (83%)
Con secuelas	3 (10%)	0	2 (9%)	2 (5%)	7 (6%)
Muerte por virus respiratorios	3 (10%)	0	0	0	3 (3%)
Muerte por otra causa	0	1 (5%)	2 (9%)	5 (13%)	9 (8%)

**Conclusiones:** Las infecciones por VR son frecuentes cursando en un 25% de los casos con neumonía. Sólo el VRS se asoció a muertes relacionadas, 3 casos (10%). El uso de Rb oral para su tratamiento es una opción. Faltan estudios que determinen los criterios de tratamiento, dosis y duración. Los pacientes con Influenza no presentaron complicaciones mortales relacionadas, el tratamiento con Osl fue precoz y seguro.

## CO-091

### COMPARACIÓN DE DOS SOLUCIONES DE LAVADO PARA LA ELIMINACIÓN DEL DIMETILSULFÓXIDO CONTENIDO EN LOS PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA CRIOPRESERVADOS

Cava Almohalla C<sup>1</sup>, Blanquer M<sup>2</sup>, García-Hernández AM<sup>2</sup>, Majado MJ<sup>2</sup>, Menchón P<sup>2</sup>, Martínez P<sup>2</sup>, Montserrat J<sup>2</sup>, Sánchez-Salinas A<sup>2</sup>, Moraleda JM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Comarcal del Noroeste; <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

**Introducción:** El dimetilsulfóxido (DMSO) es el crioprotector más utilizado en la congelación de los progenitores hematopoyéticos (PH). Sin embargo su infusión se acompaña con frecuencia de toxicidades. Nuestro grupo estableció la seguridad y eficacia en términos de recuperación de CD34+, viabilidad, injerto y ausencia de eventos infusionales del lavado automatizado con suero salino suplementado con 2.5% albúmina humana (SSA) de PH criopreservados usando el procesador celular Sepax® (Sanchez Salinas *et al.*, 2012). También colaboramos en la validación de una solución de lavado sin productos de procedencia humana: 6% Hidroxietilalmidón 130/0,4 en Suero salino al 0.9% (Volvuven®) (Saccardi *et al.* ASH 2012), con buenos resultados.

**Objetivo:** Comparar la eficacia y seguridad de SSA y Volvuen como soluciones de lavado de PH para su uso con Sepax.

**Materiales y métodos:** Analizamos 411 unidades de aféresis de PH de sangre periférica (PHSP) criopreservadas con 9% DMSO, correspondientes a 158 TPH autólogos. Se usó SSA en 229 unidades y Volvuen en 182. Se analizaron la recuperación de células nucleadas totales (CNT), células CD34+, UFC-GM y UFB-E, la viabilidad, injerto hematopoyético y reacciones infusionales de las bolsas al descongelar y tras su lavado.

**Resultados:** La media de recuperación de CNT y CD34+ fue 75,12%±14,66 y 113,18±57,76 respectivamente con SSA y 79,08±14,75 y 110,02±44,02 con Volvuen. La media de recuperación celular para UFC-GM y UFB-E fue 163,80±152,64 y 144,62±176,61 respectivamente con SSA y 187,59±232,48 y 141,82±148,75 con Volvuen. La viabilidad media con SSA fue 102,02±17,79 y 101,59±15,04 con Volvuen. Hubo una pérdida significativa de CNT (p<0,001), pero no de células CD34+ (p 0,146), UFC-GM (p 0,051), UFB-E (p 0,952 o viabilidad (p 0,537). No hubo diferencias significativas al comparar los resultados con ambas soluciones. Observamos tres eventos adversos en las infusiones lavadas con Volvuen (1,6%) y ninguna en las lavadas con SSA: un paciente con historia previa de encefalitis viral sufrió una crisis epiléptica en relación a la velocidad de infusión, otros dos sufrieron náuseas grado 1 e hipotensión transitoria respectivamente. El tiempo medio de injerto para los neutrófilos y para las plaquetas fue de 11,29±3,32 y 13,19±6,8 días con SSA y 12,02±3,01 y 14,77±14,87 con Volvuen. No hubo diferencias entre ambas soluciones en el injerto de neutrófilos (p 0,169), ni en el injerto de plaquetas (p 0,376).

**Conclusiones:** SSA y Volvuen, son igual de eficaces para el lavado de PHSP criopreservados, asegurando una buena recuperación de células CD34+ y preservando su viabilidad y potencial de injerto. Ambas soluciones evitan las reacciones adversas relacionadas con la infusión de DMSO. Volvuen representa una excelente alternativa como solución de lavado libre de productos de procedencia humana.

## Biología Hematológica: Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular

### CO-092

#### APLICACIÓN DE UN PANEL PERSONALIZADO DE 77 GENES EN MIELOMA MÚLTIPLE

Ruiz Heredia Y<sup>1</sup>, Sánchez-Vega B<sup>1</sup>, Rapado I<sup>1</sup>, Ayala R<sup>1</sup>, García-Sanz R<sup>2</sup>, Jiménez C<sup>3</sup>, Sánchez Guijarro ML<sup>1</sup>, Mateos M<sup>1</sup>, Bladé J<sup>3</sup>, San Miguel J<sup>4</sup>, Lahuerta JJ<sup>1</sup>, Martínez-López J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre; <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL; <sup>3</sup>IBMCC-CSIC; <sup>4</sup>Hospital Clínic i Provincial de Barcelona; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS); <sup>5</sup>Clínica Universitaria de Navarra; Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA)

**Introducción:** La secuenciación de nueva generación (NGS) se está convirtiendo en la técnica referente empleada en estudios genómicos debido a su potencia, rapidez y bajo coste. La implementación de estas técnicas en servicios asistenciales para la realización de estudios pronósticos, diagnósticos y selección de tratamientos está demostrando ser una de sus aplicaciones más prometedoras. Debido a esto, hemos aplicado un panel personalizado para la identificación de mutaciones, cambios en el número de copias y estudio de frecuencia clonal en muestras de mieloma Múltiple (MM).

**Método:** El panel consta de 1271 amplicones que cubren los 77 genes más frecuentemente mutados en MM (con una incidencia de mutación publicada >3%). Estos genes intervienen en rutas patofisiológicas críticas de la enfermedad y, además, muchos de ellos se relacionan con la resistencia a tratamientos mostrada por algunos pacientes, siendo diana terapéutica de actuales tratamientos. Otra característica del panel es que permite el estudio de variaciones en el número de copias de estas regiones al estar extendidos a lo largo de los 21 cromosomas.

**Resultados:** Hemos secuenciado 40 muestras de pacientes de MM al diagnóstico pertenecientes al ensayo clínico GEM10 utilizando únicamente 20ng de DNA. El secuenciador utilizado fue un Ion Proton de Life technologies y la cobertura media fue 1000X. Se encontraron 80 mutaciones exónicas de las cuales 73 son missense, 6 nonsense y 1 stoploss. El 20% tienen referencia en la base de datos COSMIC y el 35% son patogénicas de acuerdo con los predictores SIFT y PolyPhen. El 77,5% de los pacientes presentó al menos 1 mutación y la media de mutaciones identificadas por paciente es 2. Los genes más comúnmente mutados fueron DIS3, presente en el 20% de los pacientes, KRAS en el 15%, IGF1R y TP53 en el 10%. Otros genes que la ruta MEK-ERK se encontró alterada en el 20% de los pacientes donde en 1 paciente, más de un gen de esta ruta estaba simultáneamente mutado (NRAS, KRAS y BRAF). Además, genes de la ruta cereblon (CRBN, CUL4B, IRF4 y IKZF3), esencial para la acción de la lenalidomida se encontraron mutados en 4 pacientes. En dos de ellos se encontró mutado simultáneamente IRF4 y CUL4B, y en uno de ellos se encontró IRF4 doblemente mutado y CUL4B. El análisis estadístico de los datos reveló una clara asociación entre pacientes que presentaban la ruta MEK-ERK alterada con la presencia de la aberración cromosómica del53p. El 75% de los pacientes con la ruta alterada presentan deleción 53p clasificada como el alto riesgo.

**Conclusión:** Aquí se exponen los datos de un primer análisis utilizando un panel personalizado para MM. Es rápido, económico y requiere de una pequeña cantidad de DNA, proporcionando una gran información acerca del perfil mutacional de cada paciente. Revela datos genéticos clave a nivel pronóstico y diagnóstico que pueden ser tanto empleados por el facultativo como guía para establecer un tratamiento personalizado a cada paciente como utilizados en la búsqueda de nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas.

### CO-093

#### VALOR PRONÓSTICO DE LA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE MEDIANTE SECUENCIACION MASIVA PROFUNDA

Sánchez-Vega Carrion B<sup>1</sup>, Ruiz Y<sup>1</sup>, Barrios S<sup>1</sup>, Maldonado R<sup>1</sup>, Marin C<sup>1</sup>, Rapado I<sup>1</sup>, Ayala R<sup>1</sup>, Cedeña T<sup>1</sup>, Paiva B<sup>2</sup>, García-Sanz R<sup>3</sup>, Jiménez C<sup>3</sup>, Mateos MV<sup>3</sup>, Rosiñol L<sup>4</sup>, Blade J<sup>4</sup>, San Miguel J<sup>2</sup>, Lahuerta JJ<sup>1</sup>, Martínez LJ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 De Octubre; <sup>2</sup>Centro De Investigación Médica Aplicada (Cima); <sup>3</sup>Universidad De Navarra; <sup>4</sup>Hospital Universitario De Salamanca; <sup>5</sup>Hospital Clínic; Barcelona

**Introducción:** Un porcentaje importante de los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) alcanzan una respuesta clínica completa de forma inicial. Sin embargo, muchos de ellos recaen al cabo del tiempo. Mediante las técnicas de secuenciación masiva profunda es posible identificar las células tumorales presentes después del tratamiento con alta sensibilidad y especificidad. Los niveles de detección de esta enfermedad residual (EMR) podrían correlacionarse con la recaída del paciente.

**Metodología:** Se utilizó ADN de médula ósea procedente de 48 muestras al diagnóstico y 48 seguimientos. La amplificación de los genes de las inmunoglobulinas (IG) se realizó empleando los cebadores desarrollados en el proyecto europeo BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. Para las muestras de seguimiento se empleó al menos 1µg de DNA para garantizar una sensibilidad de al menos 10<sup>-5</sup>. A partir de los productos amplificados se crean librerías que se secuencian en el equipo Ion PGM™ (Ion Torrent, Life Technologies). Los archivos son analizados mediante Scripts informáticos específicos desarrollados "in-house" que emplean una lógica difusa basada en el algoritmo Diff para la detección de clonotipos en muestras de diagnóstico. Posteriormente se busca el mismo clonotipo en las muestras de seguimiento. Los valores obtenidos se relacionan con el número de células equivalentes aplicando la ecuación:  $EMR = (Lc \cdot (D/k)) / Lt2$ , Donde  $Lc$  son las lecturas clonotípicas,  $Lt$  las lecturas totales para la muestra, y  $D/k$  la cantidad de células equivalentes en la reacción, siendo  $D$  la cantidad de ADN<sub>g</sub> utilizado en la PCR y  $k$  el peso promedio del DN<sub>g</sub> por célula diploide.

**Resultados:** Se analizaron la supervivencia global y la supervivencia libre de recaída en 48 pacientes correlacionándola con los niveles de EMR obtenidos tras el tratamiento. La mediana de supervivencia libre de recaída fue significativamente superior en los pacientes que alcanzaron valores de EMR inferiores a 10<sup>-5</sup> (no alcanzada en 68 meses de seguimiento) frente a los que presentan valores de EMR superiores a 10<sup>-5</sup> (35.6 meses,  $p=0.0125$ ). La mediana de supervivencia global también fue mayor en pacientes con EMR<10<sup>-5</sup> (no alcanzada vs 57 meses,  $p=0.2254$ ). Cuando el punto de corte de EMR se realiza a 10<sup>-6</sup>, la mediana de supervivencia libre de recaída fue de 38 meses en pacientes con EMR>10<sup>-6</sup> frente a no alcanzada en pacientes con EMR<10<sup>-6</sup> ( $p=0.0271$ ).

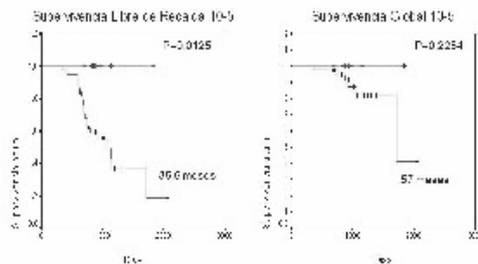


Figura 1.

**Conclusion:** La secuenciación profunda de los reordenamientos de los genes de Ig mediante la tecnología "in-house" una técnica eficaz para diferenciar a los pacientes de mieloma múltiple que recaerán de los que no.

### CO-094

#### DESCUBRIMIENTO DE PEQUEÑAS MOLÉCULAS CON ACTIVIDAD DUAL FRENTE A G9A Y DNMT1: UNA NUEVA ESTRATEGIA PARA EL TRATAMIENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

San Jose Eneriz E<sup>1</sup>, Agirre X<sup>1</sup>, Rabal O<sup>2</sup>, Vilas-Zornoza A<sup>3</sup>, Sanchez-Arias JA<sup>1</sup>, Miranda E<sup>3</sup>, Ugarte A<sup>1</sup>, Roa S<sup>3</sup>, Paiva B<sup>1</sup>, Alvarez RM<sup>1</sup>, Casares N<sup>3</sup>, Segura V<sup>4</sup>, Martín-Subero F<sup>5</sup>, Castellano G<sup>6</sup>, García Fernández de Barren M<sup>6</sup>, Rodríguez-Madoz Juan R<sup>4</sup>, García-Barchino MJ<sup>1</sup>, Lasarte JJ<sup>1</sup>, Avila Matias A<sup>4</sup>, San Miguel Jesús F<sup>4</sup>, Martínez-Climent JA<sup>7</sup>, Oyarzabal J<sup>1</sup>, Prosper F<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Area de Hemato-Oncología; Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA); Universidad de Navarra; Pamplona; <sup>2</sup>Division of Hematology/Oncology; Department of Medicine; Weill Cornell Medical College; New York; USA; <sup>3</sup>Plataforma de Descubrimiento de Moléculas Pequeñas; Programa de Terapias Moleculares; Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA); Universidad de Navarra; Pamplona; <sup>4</sup>Area de Terapia Génica y Hepatología; Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA); Universidad de Navarra; Pamplona; <sup>5</sup>Unidad de Bioinformática; Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA); Universidad de Navarra; Pamplona; <sup>6</sup>Unidad de Hematopatología; Servicio de

Anatomía Patológica; Hospital Clínic; Universitat de Barcelona; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Barcelona; <sup>7</sup>Departamento de Hematología; Clínica Universidad de Navarra; Universidad de Navarra; Pamplona

El papel indiscutible de la epigenética en las neoplasias hematológicas, junto con el hecho de que las alteraciones epigenéticas son reversibles, ha favorecido el desarrollo de nuevos fármacos epigenéticos. Sin embargo, en la actualidad la mayoría de estos fármacos epigenéticos se reducen a inhibidores de metiltransferasas de DNA (DNMTs) y de desacetilasas de histonas (HDACs), quedando una gran cantidad de dianas epigenéticas todavía por explotar. Recientemente se han desarrollado nuevos compuestos epigenéticos frente a G9a (metiltransferasa de la lisina 9 de la histona H3, marca de represión génica), que se encuentra sobreexpresada en diferentes tipos de tumores y cuya inhibición conduce a una menor progresión tumoral, lo que la convierte en una diana atrayente. Además, G9a interacciona con DNMT1, coordinando la metilación del ADN e histonas durante la división celular, sugiriendo que la inhibición conjunta de ambas dianas podría ser de gran interés terapéutico. Por ello, en este estudio hemos diseñado y sintetizado pequeñas moléculas con actividad dual frente a G9a y DNMT1. Se seleccionaron aquellos compuestos que presentaban una óptima inhibición de ambas dianas tanto a nivel bioquímico como celular, disminuyendo las marcas de di-metil lisina 9 de la histona H3 (2mK9H3) y de 5-metilcitosina (5mC), siendo nuestro compuesto líder el CM-272. CM-272 inducía una inhibición muy significativa de la proliferación celular, parada de ciclo celular e inducción de apoptosis, en un rango nanomolar, en líneas celulares de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) y de linfoma difuso de células B (DLBCL). De hecho, el efecto del inhibidor dual CM-272 es mucho mayor que los compuestos de referencia BIX-01294 y UNC0638 (inhibidores de G9a) o 5-azacitidina y decitabina (inhibidores de DNMTs). El análisis del transcriptoma de líneas de LLA, LMA y DLBCL tras el tratamiento con CM-272 sugiere que CM-272 induce la sobreexpresión de genes estimulados por interferón (IFN), lo que fue validado posteriormente por PCR en tiempo real. Mediante ChIP se comprobó que ese aumento de expresión era debido en parte a un descenso de la marca de 2mK9H3 en sus promotores. Además, también se observó un aumento de marcadores de muerte inmunogénica como la calreticulina y HMGB1. Estos resultados sugieren que la actividad terapéutica de CM-272 se basa en la activación de la respuesta a IFN de tipo I y de muerte celular inmunogénica en células tumorales. Finalmente, comprobamos que el tratamiento con el inhibidor dual CM-272 prolonga significativamente la supervivencia de modelos xenogénicos de LLA, LMA y DLBCL, siendo ésta la primera evidencia de eficacia *in vivo* de un inhibidor de G9a. En conclusión, nuestros resultados representan el descubrimiento de inhibidores duales con actividad frente a G9a y DNMTs y establecen esta nueva serie química como una nueva estrategia terapéutica muy prometedora en tumores hematológicos.

#### CO-095

##### LA INHIBICIÓN FARMACOLÓGICA DE MET DESTRUYE LA CÉLULA TUMORAL CLONOGÉNICA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Canal López A<sup>1</sup>, Rueda D<sup>1</sup>, Atanasio P<sup>2</sup>, Díaz-Rodríguez E<sup>2</sup>, Martínez J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital 12 de octubre; <sup>2</sup>Centro Investigación del Cáncer

**Fundamento:** La adquisición de resistencia a los tratamientos actuales que presentan los pacientes con Mieloma Múltiple (MM), está haciendo que se busquen nuevas dianas terapéuticas alternativas. En los últimos años se ha puesto de manifiesto la importancia de la señalización HGF/MET en la patogénesis de esta neoplasia, así como la identificación de fármacos potenciales inhibidores de la célula tumoral clonogénica del MM.

**Objetivos:** estudiar si un inhibidor de MET puede presentar sinergia junto con fármacos antimieloma y comprobar si este inhibidor ejerce efecto sobre la célula tumoral clonogénica de MM.

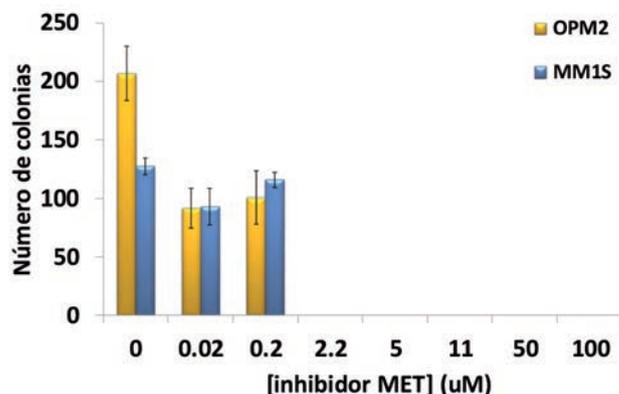
**Materiales y Métodos:** diferentes líneas celulares de MM (OPM2, U266 y NCI-H929) se trataron con diferentes concentraciones del inhibidor MET y fármacos antimieloma (lenalidomida, dexametasona, melfalán, bortezomib). Las combinaciones de los fármacos se realizaron con valores IC30, IC50 e IC70 para cada fármaco por separado y así establecer las combinaciones sinérgicas. Las curvas dosis respuesta para la viabilidad celular fueron elaboradas a partir del ensayo MTT. Para el ensayo en metilcelulosa se utilizaron las líneas celulares OPM2 y MM1S.

**Resultados:** Hubo efecto sinérgico entre el inhibidor MET y los fármacos antimieloma: lenalidomida, dexametasona, melfalán y bortezomib, en la línea celular OPM2 alrededor de la IC50 (0,4 µM crizotinib). Las líneas celulares resistentes al inhibidor MET (U266 y NCI-H929, con valores de IC50 1,3 µM para crizotinib) también tenían sinergia entre el inhibidor y fármacos antimieloma; teniendo índices de reducción de dosis (DRI) de 3 -63 para el inhibidor MET (Tabla 1).

**Tabla 1. Valores de CI y DRI del inhibidor MET en combinación con diferentes fármacos anti-mieloma, para células de MM resistentes al inhibidor. Todos los valores de CI son inferiores a 1, lo cual indica sinergia entre fármacos. CI, índice de combinación; DRI, índice de reducción de dosis.**

NCI-H929	CI	DRI	
		Inhibidor	Fármaco
Dexametasona	<b>0,364</b>	3,079	25,663
Lenalidomida	<b>0,360</b>	3,211	20,584
U266	CI	DRI	
		Inhibidor	Fármaco
Bortezomib	<b>0,017</b>	62,700	1584,348
Melfalán	<b>0,023</b>	52,810	269,972

Las células clonogénicas de las líneas celulares de MM fueron destruidas por el inhibidor MET. Las líneas celulares OPM2 y MM1S no mostraron el crecimiento de ninguna colonia a concentraciones superiores a la IC50 (0,2 µM) de estas líneas para el inhibidor MET (figura 1). Se realizarán estudios de señalización tras tratar las células con las combinaciones sinérgicas obtenidas.



**Figura 1. Crecimiento de colonias de líneas celulares de MM en metilcelulosa tras dos semanas de incubación. Inhibición del crecimiento de células clonogénicas de OPM2 y MM1S tras el tratamiento con el inhibidor MET.**

**Conclusiones:** La sinergia mostrada por este inhibidor junto con los fármacos antimieloma, podrían indicar la existencia de un mecanismo de acción desconocido. La inhibición de MET podría considerarse como una nueva opción terapéutica en el MM al inhibir también el crecimiento de células tumorales clonogénicas de MM.

#### CO-096

##### VALIDACIÓN DE UNA NUEVA TÉCNICA DE SECUENCIACIÓN MASIVA PARA EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

Llop García M<sup>1</sup>, Alonso Prieto C<sup>2</sup>, Ibáñez Company M<sup>3</sup>, Cervera Zamora J<sup>4</sup>, Such Taboada E<sup>5</sup>, Villamón Ribate E<sup>3</sup>, Palanca Suela S<sup>1</sup>, De Juan Jiménez I<sup>1</sup>, Murria Estal R<sup>1,4</sup>, De Unamuno Bustos B<sup>1,4</sup>, Pedrola Vidal L<sup>4</sup>, Martín Marín I<sup>4</sup>, Montesinos Fernández P<sup>3</sup>, Bolufer Gilibert P<sup>1</sup>, Sanz Alonso M<sup>3</sup>, Barragán González E<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología Molecular; Servicio de análisis clínicos; <sup>2</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Valencia; <sup>3</sup>Servicio de Hematología; Hospital Arnau de Vilanova; Valencia; <sup>4</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Valencia; <sup>5</sup>Instituto de Investigación Sanitaria la Fe; Valencia

**Introducción:** La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una enfermedad heterogénea con diferentes subtipos biológicos y pronósticos que presenta un gran número de alteraciones genéticas. Sin embargo, a día de hoy sólo unos pocos genes, y siempre analizados individualmente (FLT3, NPM1 y CEBPA), se han incorporado a los protocolos asistenciales para adaptar la terapia en función del riesgo. La tecnología disponible hasta ahora hacía inviable el estudio simultáneo del creciente número de genes con posible relevancia diagnóstica o pronóstica, pero el desarrollo de técnicas de alto rendimiento “next-generation-sequencing” (NGS) convierte esta situación en una realidad. Nuestro objetivo es validar un panel de NGS para detectar las mutaciones más relevantes en la LMA (*ASXL1*, *BRAF*, *CBL*, *CEBPA*, *DNMT3A*, *FLT3*, *GATA2*, *IDH1/2*, *JAK2*, *KIT*, *KRAS*, *NPM1*, *NRAS*, *PTPN11*, *RUNX1*, *TET2*, *TP53* y *WT1*).

**Tabla 1. Relación de mutaciones encontradas en cada paciente analizado mediante MCBM y NGS.**

UPN	MCBM	NGS
<b>MUESTRAS AL DIAGNÓSTICO</b>		
1	FLT3-ITD	-
2	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs DNMT3A c.2644C>T p.Arg882Cys	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs DNMT3A c.2644C>T p.Arg882Cys TET2 c.3818G>C p.Cys1273Ser
	FLT3-ITD	-
3	FLT3 c.2502_2503delAGinsTC p.Asp835His	FLT3 c.2502_2503delAGinsTC p.Asp835His RUNX1 c.167T>C p.Leu565Ser
	FLT3-ITD	-
4	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs DNMT3A c.2644C>T p.Arg882Cys	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs DNMT3A c.2644C>T p.Arg882Cys
	FLT3-ITD	-
5	NPM1 c.861_862insTGCA p.Trp288fs	NPM1 c.861_862insTGCA p.Trp288fs DNMT3A c.1154_1154delC p.Pro395fs
	FLT3-ITD	-
6	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs IDH2 c.419G>A p.Arg140Gln DNMT3A c.2383T>C p.Trp795Aag
	FLT3-ITD	-
7	NPM1 c.860_861ins CTGC p.Trp288fs	NPM1 c.860_861ins CTGC p.Trp288fs PTPN11 c.218C>T p.Trp731le
8	-	GATA2 c.961C>T p.Leu321Phe
9	-	RUNX1 c.167T>C p.Leu565Ser
10	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs FLT3 c.2502_2503delAGinsTC p.Asp835His	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs FLT3 c.2502_2503delAGinsTC p.Asp835His DNMT3A c.398C>T p.Arg320Ter
	-	KRAS c.35G>A p.Gly129Ser
11	-	TET2 c.5650A>G p.Trp1884Ala CBL c.1246T>A p.Cys416Ser TET2 c.1605_1606insA p.Glu537fs TET2 c.3202C>T p.Gln1068Ter
	-	RUNX1 c.676_677insCCC p.Ser226delinsThrArg RUNX1 c.484A>G p.Arg162Gly
12	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs WT1 c.1140_1141insCTCTGTGACGG p.Ser381fs FLT3 c.2028C>A p.Asn676Lys
	-	IDH2 c.515G>A p.Arg172Lys DNMT3A c.2644C>T p.Arg882Cys ASXL1 c.1815C>A p.Cys605Ter
13	DNMT3A-R882 negativo	-
14	DNMT3A c.2845G>A p.Arg882His	IDH2 c.515G>A p.Arg172Lys DNMT3A c.2644C>T p.Arg882His TET2 c.1088C>T p.Pro363Leu
	-	CEBPA c.928_929insAGA p.Glu309_Thr310insLys CEBPA c.816_817delCAGinsG p.Lys273Gln p.Lys273fs
15	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs TET2 c.3785C>G p.Tyr1255Ter TET2 c.4535C>T p.Ala1512Val NRAS c.183A>G p.Gln114fs CBL c.1243G>A p.Gly115Ser
	-	RUNX1 c.179C>T p.Ala60Val WT1 c.1138_1139insTCTGTGAC p.Arg380fs
16	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs DNMT3A c.2644C>T p.Arg882Cys	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs DNMT3A c.2644C>T p.Arg882Cys TET2 c.2085_2086insA p.Ser696fs TET2 c.4948_4947insC p.Ser1650fs
	-	ASXL1 c.3306G>T p.Glu1102Asp
17	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs DNMT3A c.2644C>T p.Arg882Cys PTPN11 c.215C>T p.Ala72Val TET2 c.4635delAGinsGC p.Gln1545Arg ASXL1 c.1921_1922insG p.Ile641fs
	-	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs IDH1 c.394C>T p.Arg132Cys RUNX1 c.167T>C p.Leu565Ser
18	NPM1 c.863_864insCAGA p.Trp288fs	NPM1 c.863_864insCAGA p.Trp288fs GATA2 c.1079G>T p.Trp360Leu
	-	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs NRAS c.183A>C p.Gln611fs
19	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs FLT3 c.2502_2503delAGinsTC p.Asp835His	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs FLT3 c.2502_2503delAGinsTC p.Asp835His TET2 c.5650A>G p.Trp1884Ala
	-	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs IDH2 c.419G>A p.Arg140Gln DNMT3A c.1930G>A p.Ala644Thr DNMT3A c.2374_2374delC p.Arg72fs IDH2 c.515G>A p.Arg172Lys TET2 c.5103G>A p.Met1701Ile
20	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs TET P.617FS TET P.1726FS
	-	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs FLT3 c.2502_2503delAGinsTC p.Asp835His FLT3 c.2028C>A p.Asn676Lys
<b>MUESTRAS EN RECAÍDA</b>		
29	-	-
30	-	-
31	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs	NPM1 c.859_860insTCTG p.Trp288fs TET c.1836_1837insG p.Leu615fs TET2 c.5172_5172delT p.The1726fs
	-	DNMT3A c.1051_1051delT p.Cys351fs RUNX1 c.818_819insG p.Ile273fs
32	-	-

**Métodos:** Se seleccionaron 32 casos de LMA *de novo* de cariotipo normal al diagnóstico y en 4 casos se incluyó la muestra en recaída. Estos pacientes habían sido caracterizados previamente con métodos convencionales de biología molecular (MCBM) para FLT3-ITD y FLT3-D835, NPM1-T288, DNMT3A-R882 y CEBPA. Dieciocho pacientes mostraron mutaciones en NPM1, 6 en FLT3-ITD, 4 en FLT3-D835 y 4 en DNMT3A. Once pacientes no mostraron ninguna mutación. Para el estudio por NGS se utilizó el AML community panel de Ampliseq (Life Technologies) en los secuenciadores Ion PGM/Proton. Para el análisis se empleó el Ion Reporter eliminando las variantes sinónimas e intrónicas y los polimorfismos anotados en la base de datos del UCSC common SNPs.

**Resultados:** Mediante NGS se encontraron 78 alteraciones (2,4 mut/paciente, rango 0-6). La profundidad media de lecturas fue de 2756±1726; y la uniformidad media del 94,89%±6,18%. Excluyendo las FLT3-ITD que no están cubiertas por el panel, la NGS detectó el 100% de las mutaciones conocidas por MCBM. Además se identificó una mutación DNMT3A-R882H informada como negativa por MCBM. En FLT3 se detectó la mutación N676K fuera del codón D835 y en DNMT3A 5 alteraciones en codones diferentes al R882. Respecto a los genes no evaluados por MCBM se encontró que el más recurrentemente mutado fue TET2 (14 mutaciones), seguido de IDH2 y RUNX1 (6 mut), ASXL1 (3 mut), CBL, CEBPA, GATA2, NRAS, PTPN11 y WT1 (2 mut) y KRAS, e IDH (1 mut). Sólo un paciente (3,1%) permaneció sin mutaciones mediante NGS frente al 34,4% obtenido por MCBM (Tabla 1). Finalmente, en las muestras en recaída se observaron diferentes patrones moleculares. Algunas mutaciones persistieron en la recaída, otras desaparecieron y otras se adquirieron (Tabla 1). Además, con las lecturas del alelo mutado y del normal se pudo cuantificar la variación en la carga tumoral.

**Conclusiones:** La NGS es más sensible, más específica y tiene mayor rendimiento que los MCBM. Además, permite realizar estudios de clonalidad en muestras de seguimiento. Por tanto, podría ser una técnica de utilizad en el laboratorio clínico para abordar la caracterización molecular de los genes implicados en la LMA

*Agradecimientos:* ISCIII (PI13/O1640 y PIE/13/0046).

## CO-097

### SECUENCIACIÓN MASIVA DIRIGIDA DE REGIONES “HOT-SPOT” EN EL DIAGNÓSTICO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Alonso Prieto CM<sup>1</sup>, Llop García M<sup>2</sup>, Ibañez Company M<sup>3</sup>, Cervera Zamora J<sup>3</sup>, Such Taboada E<sup>3</sup>, Villamón Ribate E<sup>3</sup>, Pedrola Vidal L<sup>4</sup>, Martín Marín I<sup>4</sup>, Montesinos Fernández P<sup>3</sup>, Sanz Alonso Miguel Á<sup>3</sup>, Barragán González E<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia; Hospital Arnau de Vilanova (Valencia);

<sup>2</sup>Laboratorio de Biología Molecular; Servicio de Análisis Clínicos; Hospital Universitari i Politècnic la Fe (Valencia); <sup>3</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia; Hospital Universitari i Politècnic la Fe (Valencia); <sup>4</sup>Unidad de genómica; IIS-La Fe (Valencia)

**Introducción:** Recientemente se han descrito 23 mutaciones génicas recurrentes en la leucemia mieloide aguda(LMA), algunas de ellas con valor pronóstico demostrado, especialmente en los pacientes de riesgo citogenético intermedio. El empleo de técnicas de secuenciación masiva (NGS) permite estudiar un mayor número de genes o incluso la totalidad del exoma o el genoma en un único experimento y ha sido ampliamente utilizada en el ámbito investigacional en los últimos años. Sin embargo, para su empleo en el diagnóstico de rutina sería interesante establecer regiones más delimitadas que permitan detectar estas mutaciones con una mejor cobertura y relación coste-efectividad. El objetivo de este trabajo es evaluar, mediante el empleo de NGS, si el estudio del gen completo aporta mayor información que la secuenciación dirigida de las regiones recurrentemente mutadas o hot-spot en el diagnóstico de la LMA.

**Métodos:** Se estudiaron 25 pacientes diagnosticados de LMA “*de novo*” en el Hospital la Fe (Valencia). Se incluyeron pacientes menores de 65 años, de cariotipo de riesgo intermedio, tratados según los protocolos PETHEMA vigentes al diagnóstico y con muestra de ADN disponible. Se realizó NGS por dos métodos: 1)Estudio de los genes completos NPM1, FLT3, ASXL1, IDH1, IDH2, DNMT3A y RUNX1 mediante Sure Design Tool (Agilent) en la plataforma Illumina, y 2)Estudio de las regiones hot-spot: NPM1-Exon 12; FLT3-Codones 676,850-860; ASXL1-Exon 12; IDH1-Exón 4; IDH2-Exón 4; DNMT3A-Exón 23 y RUNX1-Exones 3-8, empleando el panel LMA Ion Ampliseq (Life Technologies) en la plataforma Ion PGM o Ion Proton. Para el análisis de las variantes se empleó Ion Reporter.

**Resultados:** Se detectaron 37 mutaciones en 19 pacientes con la secuenciación génica completa y 37 mutaciones en 21 pacientes mediante el panel de regiones hot-spot. La cobertura media fue de  $260 \pm 106$  y  $1446 \pm 603$  lecturas, respectivamente. Un total de 30 mutaciones se detectaron con ambos métodos. El panel de hot-spot encontró 7 mutaciones (2 NPM1, 2 RUNX1, 1 IDH2, 1 FLT3 y 1 DNMT3A) que no fueron mostradas mediante la secuenciación de genes completos, probablemente debido al bajo número de lecturas en estas regiones. Mediante la secuenciación génica completa se encontraron 7 mutaciones no detectadas por el panel de hot-spot. De ellas, únicamente 1 mutación en el exón 12 de ASXL se situaba dentro de las regiones coincidentes. Las 6 mutaciones restantes se encontraron en DNMT3A fuera del exón 23 (Tabla 1). En este gen, se detectaron un 54% (6/11) de las mutaciones fuera de la región recurrentemente mutada. En el resto de los genes estudiados, la secuenciación génica completa no mostró mutaciones fuera de las regiones hot-spot.

**Tabla 1. Características de los pacientes y resultados. MUTACIÓN (Exón/codón). \*Mutaciones detectadas exclusivamente por panel hot-spot. ^Mutaciones detectadas exclusivamente por secuenciación génica completa.**

UPN	FECHA DIAGNÓSTICO	EDAD (años)	CARIOTIPO	SECUENCIACIÓN HOT-SPOT	SECUENCIACIÓN GÉNICA COMPLETA
1	30-04-2004	21	46,XX [7] / 47,XX,+8 [3]	RUNX1 (4) FLT3 (835) NPM1 (12) FLT3 (835) FLT3 (676)*	RUNX1 (4) FLT3 (835) NPM1 (12) FLT3 (835)
2	16-06-2004	52	46,XY [12]	NPM1 (12) DNMT3A (23)	NPM1 (12) DNMT3A (23)
3	02-09-2005	56	46,XY [12]	NPM1 (12) DNMT3A (23)	NPM1 (12) DNMT3A (23)
4	14-11-2005	28	46,XX [15]	NPM1 (12)	NPM1 (12)
5	09-11-2006	20	46,XY [17]	-	-
6	29-03-2007	28	46,XY [20]	RUNX1 (4)* NPM1 (12) DNMT3A (23)	NPM1 (12) DNMT3A (23) DNMT3A (2)*^
7	08-02-2008	47	46,XY [12]	RUNX1 (5) RUNX1 (7)*	RUNX1 (5)
8	10-03-2008	63	46,XY [20]	NPM1 (12) FLT3 (676)	NPM1 (12) FLT3 (676)
9	18-08-2008	52	46,XY [20]	NPM1 (12) FLT3 (676)	NPM1 (12) FLT3 (676)
10	23-01-2009	17	46,XY [16]	IDH2 (4)*	DNMT3A (18)^ DNMT3A (20)^ ASXL1 (12)^
11	27-01-2009	45	47,XX,+11[18]/46,XX[4]	IDH2 (4) DNMT3A (23)	IDH2 (4) DNMT3A (23)
12	20-01-2010	20	46,XY [20]	-	-
13	11-08-2010	57	47,XY,+8[3]/46,XY[17]	NPM1 (12) ASXL1 (12)	NPM1 (12) ASXL1 (12)
14	18-11-2010	35	46,XY [20]	NPM1 (12)*	-
15	14-12-2010	50	47,XX,+8[8]	NPM1 (12) FLT3 (835)	NPM1 (12) FLT3 (835) DNMT3A (8)^
16	11-04-2011	40	46,XY [20]	-	-
17	10-10-2011	51	46,XX,del(13)(q12q14)[5]/46,XX[15]	NPM1 (12) IDH1 (4) RUNX1 (4)	NPM1 (12) IDH1 (4) RUNX1 (4)
18	17-10-2011	37	46,XX [20]	NPM1 (12)	NPM1 (12) DNMT3A (10)^
19	05-05-2012	61	46,XY [20]	NPM1 (12) DNMT3A (23)	NPM1 (12) DNMT3A (23)
20	07-05-2012	39	46,XY [20]	RUNX1 (4)	RUNX1 (4)
21	20-06-2012	58	46,X,der(X)(1;X)(q21;23)(q26;28)t(4;12)(q12;p13)[17]/46,XX[3]	RUNX1 (4)	RUNX1 (4)
22	27-06-2012	32	47,XX,+8[6]/46,XX[10]	NPM1 (12) ASXL1 (12)	NPM1 (12) ASXL1 (12)
23	09-07-2012	41	46,XY [16]	NPM1 (12)* IDH2 (4)	IDH2 (4) DNMT3A (20)^
24	14-01-2013	48	46,XY [10]	-	-
25	21-02-2013	50	46,XY [20]	NPM1 (12) DNMT3A (23)*	NPM1 (12)

**Conclusiones:** La secuenciación dirigida de regiones hot-spot permite detectar prácticamente la totalidad de mutaciones detectadas por secuenciación génica completa en NPM1, FLT3, ASXL1, IDH1, IDH2 y RUNX1, con una mayor profundidad de lectura. Por ello constituye una técnica sensible, específica y de menor coste, aplicable al diagnóstico de la LMA. Sin embargo, en el caso de DNMT3A es recomendable la secuenciación del gen completo. Estudio financiado por el ISC III: PI12/0104, PI13/01640 y PIE13/00046.

## CO-098

### LA PRESENCIA DE LA MUTACIÓN D816V DE KIT EN LAS CÉLULAS STEM MESENUQUALES DE MÉDULA ÓSEA EN PACIENTES CON MASTOCITOSIS SISTÉMICA INDOLENTE SE ASOCIA A LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD A FORMAS AGRESIVAS

García Montero AC<sup>1</sup>, Jara Acevedo M<sup>1</sup>, Alvarez-Twose I<sup>2</sup>, Teodosio C<sup>1</sup>, Sanchez-Muñoz L<sup>2</sup>, Muñoz-Gonzalez JI<sup>1</sup>, Mayado A<sup>1</sup>, Matito A<sup>2</sup>, Caldas C<sup>1</sup>, Morgado JM<sup>2</sup>, Escribano L<sup>1</sup>, Orfao A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer; Universidad de Sala-

manca; IBSAL; <sup>2</sup>Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla la Mancha; Hospital Virgen del Valle; Toledo

**Introducción:** La mutación D816V de KIT es la alteración genética más común en los pacientes adultos con mastocitosis sistémica (MS), detectándose en un 97% de las formas indolentes (MSI) y en prácticamente todas las formas agresivas (MSA). Aunque esta mutación parece estar implicada en el inicio de la enfermedad, por sí sola no explica el diferente comportamiento clínico de las MSI, con una esperanza de vida normal, frente a las MSA que pueden comprometer la vida del paciente. Sin embargo, resultados recientes han descubierto que la presencia de esta mutación en múltiples líneas celulares de la médula ósea (mutación multilineal) se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad. Parecería que la aparición de esta mutación de KIT en un precursor hematopoyético temprano, común a las líneas hematopoyéticas mieloides y linfoides, facilitaría la progresión desde MSI a MSA.

**Objetivo:** Investigar si la presencia de la mutación D816V de KIT en células stem mesenquimales (CSM) de médula ósea, y por tanto con una aparición más temprana que en los precursores hematopoyéticos, se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad.

**Resultados:** Se detectó la presencia de mutación multilineal en 40 de los 83 pacientes con MSI estudiados. En 22 de esos casos con mutación multilineal, además se detectó la presencia de CSM positivas para la mutación D816V. Estos casos con CSM mutadas presentaban una mayor frecuencia de mutación multilineal linfóide (además de mielóide) respecto a los casos con CSM negativas (59% vs 22%; P=.03), y además se detectó un mayor porcentaje de mastocitos policlonales según el patrón de inactivación del cromosoma X (64%) frente a los casos multilineales con CSM negativas, en los que en el 100% de los mastocitos analizados eran clonales (P=0.01). Además, las MSI con CSM mutadas se asociaron a una mayor probabilidad de progresión hacia formas agresivas (50% vs 17%; P=.04) y una menor probabilidad de progresión libre de enfermedad a los 10, 20 y 30 años (P≤.003).

**Conclusión:** En estos pacientes con MSI y CSM mutadas, la mutación D816V de KIT se habría adquirido en un progenitor pluripotente muy temprano, antes de la diferenciación entre las CSM y los precursores hematopoyéticos, y antes de que el proceso de la inactivación de uno de los cromosomas X se haya desarrollado. Desde un punto de vista clínico, la aparición en las MSI de la mutación D816V de KIT en un precursor muy temprano ocasiona un mayor riesgo de progresión y un peor pronóstico para los pacientes.

**Grants:** Fondo de Investigaciones Sanitarias –FIS– (Ref. PI11/02399, FEDER) y Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer –RTICC– (Ref. RD12/0036/0048, FEDER) del Instituto de Salud Carlos III; Fundación Ramon Areces (Ref. CIVP16A1806) y Ayudas a Proyectos de Investigación en Salud de la Fundación Mutua Madrileña 2014 y de la Asociación Española de Enfermos de Mastocitosis (AEDM 2014).

## CO-099

### CÉLULAS ESTROMALES SANAS DE MÉDULA ÓSEA INDUCEN APOPTOSIS DE CÉLULAS DE MIELOMA COOPERANDO CON FÁRMACOS ANTIMIELOMA

Canal López A, Rueda D, Martínez LJ

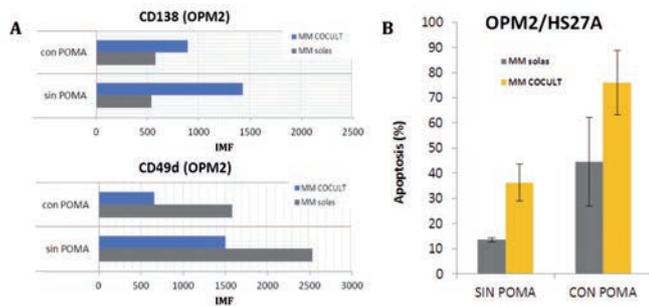
Hospital 12 de octubre

**Fundamento:** La interacción entre células de mieloma múltiple (MM) y células estromales de médula ósea juega un papel importante en la regulación de la expresión de moléculas de adhesión y secreción de factores de crecimiento implicados en el crecimiento, supervivencia y resistencia a fármacos de las células de MM. Es por ello, que se estén buscando nuevas estrategias terapéuticas dirigidas frente a la unión de ambos tipos celulares.

**Objetivos:** Determinar si los fármacos antimieloma afectan a la interacción de células mieloma-estromal en modelos *in vitro*. Estudiar si las células estromales sanas junto con fármacos antimieloma podrían tener efecto sinérgico frente a la inducción de muerte sobre células de mieloma.

**Materiales y Métodos:** Se han realizado cocultivos de líneas celulares de MM (OPM2 y MM1S) y estromales de médula ósea sana (HS27A). Mediante citometría de flujo se han analizado: células plasmáticas y estromales cultivadas individualmente, células plasmáticas adheridas a células estromales en cocultivo, y células plasmáticas en suspensión en el cocultivo. Se analizó muerte celular y marcadores de superficie (inmunofenotipo: CD138, CD38 y CD90; adhesión célula mieloma-estromal: CD49d, CD54 y CD106). Todo ello se analizó tanto en presencia y au-

sencia de suero bovino fetal y habiendo tratado o no los cocultivos con: pomalidomida (2uM), a las 72h, bortezomib (50 nM) a las 24h y lenalidomida (10 uM) a las 72h.



**Figura 1. Efecto del cocultivo entre células de MM (OPM2) y células sanas estomales (HS27A). A. Cambio en los niveles de expresión de marcadores de superficie sobre OPM2. B. Porcentaje de células plasmáticas muertas tras cocultivo y tratamiento con pomalidomida. POMA, pomalidomida; MM solas, OPM2 cultivadas individualmente; MM COCULT, OPM2 cultivadas en cocultivo con HS27A; IMF, intensidad media de fluorescencia.**

**Resultados:** Pomalidomida y lenalidomida, no modifican la expresión de marcadores de superficie estudiados (CD90, CD105, CD54, CD106), sobre la línea celular HS27A. La expresión de CD106 únicamente se ve disminuida tras el tratamiento con bortezomib (la IMF baja de 17.000 a 5.800). Las células estromales (HS27A) aumentan la expresión de CD138 sobre las células plasmáticas (OPM2, MM1S) (la IMF sube de 540 a 1.400 aproximadamente), sin embargo no modifican la expresión de CD49d. El tratamiento todos los fármacos antimieloma no modifica la expresión de CD138, pero disminuyen la expresión de CD49d en las líneas celulares de MM (el valor de IMF varía de 2.500 a 1.500). Sin embargo, cuando el cocultivo se trata con los fármacos antimieloma, la expresión de CD138 y CD49d se ve disminuida (la IMF baja de 1.400 a 800, y de 1.500 a 600, respectivamente) (figura 1A). Existe mayor muerte celular sobre las líneas celulares de MM en cocultivo con la línea celular HS27A (36% de células muertas), que cuando se ponen solas en cultivo (13% células muertas). Esta acción se ve potenciada por el tratamiento con cualquiera de los fármacos antimieloma citados (44% de células MM muertas por el tratamiento, frente a 76% de células MM muertas en cocultivo y tras el tratamiento con fármacos antimieloma) (figura 1B). El tratamiento con los fármacos antimieloma y las células de MM, no inducen muerte sobre las células estromales HS27A. Se están realizando más cocultivos con otras líneas celulares de MM y células estromales de otra etiología, así como con células plasmáticas purificadas de pacientes con MM.

**Conclusiones:** Las células estromales sanas podrían utilizarse como un nuevo agente terapéutico combinado con alguno de los fármacos antimieloma descritos en el tratamiento de pacientes con MM.

## CO-100

### IMPLICACIONES DIAGNÓSTICAS DE LA DETECCIÓN DE LA MUTACIÓN DE KIT D816V EN SANGRE PERIFÉRICA DE PACIENTES CON MASTOCITOSIS SISTÉMICA

Jara Acevedo M<sup>1</sup>, Teodosio C<sup>2</sup>, Sánchez Muñoz L<sup>3</sup>, Álvarez Twose I<sup>3</sup>, Mayado A<sup>4</sup>, Caldas C<sup>4</sup>, Matito A<sup>3</sup>, Morgado JM<sup>3</sup>, Muñoz González JI<sup>4</sup>, Escribano L<sup>4</sup>, García Montero AC<sup>5</sup>, Orfao A<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio General de Citometría (NUCLEUS); Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC/USAL and IBSAL) and Departamento de Medicina; Universidad de Salamanca; <sup>2</sup>Department of Immunology; Erasmus MC; University Medical Center Rotterdam; Rotterdam; The Netherlands; <sup>3</sup>Centro de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha (CLMasti); Hospital Virgen del Valle; Toledo; <sup>4</sup>Servicio General de Citometría (NUCLEUS); Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC/USAL and IBSAL) y Departamento de Medicina; Universidad de Salamanca; <sup>5</sup>Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC/USAL and IBSAL); Universidad de Salamanca

**Introducción:** La mastocitosis sistémica (MS) es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizado por la acumulación anormal de mastocitos clonales en diferentes tejidos, como la médula ósea (MO) y la piel. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define varias subcategorías

diagnósticas que van desde formas clínicamente indolentes (MSI) hasta formas agresivas (MSA) de la enfermedad. Independientemente del grado de severidad de la enfermedad se ha observado la presencia de la mutación D816V de KIT en los mastocitos de prácticamente todas (>90%) las MS y según la OMS se considera un criterio "menor" para el diagnóstico de la enfermedad. Recientemente se ha demostrado la presencia de la mutación D816V de KIT en sangre periférica (SP), en ausencia de mastocitos circulantes. Este avance ha sido posible mediante el uso de técnicas de PCR con una elevada sensibilidad y se ha propuesto que la detección de la mutación D816V en SP se incluya dentro de los algoritmos diagnósticos de MS. No obstante, se desconoce de modo preciso la frecuencia de la mutación en SP, así como tampoco el significado biológico de la misma o la asociación con la presencia de la mutación D816V en varias líneas hematopoyéticas de la MO. En este trabajo, nos proponemos determinar la frecuencia de mutación D816V en SP comparando dos métodos de PCR con alta sensibilidad y su posible asociación con la presencia de la mutación D816V en varias líneas hematopoyéticas de la MO.

**Material y Métodos:** En total, se analizó ADN genómico obtenido a partir de MO y SP de 190 pacientes de MS -mastocitosis sistémica indolente con lesión cutánea (MSIs<sup>+</sup> n= 132), mastocitosis sistémica indolente sin lesión cutánea (MSIs<sup>-</sup> n=44), mastocitosis sistémica agresiva (MSA; n=9) y mastocitosis sistémica asociada a otra hemopatía (MS-ANHMD; n=2). El análisis se realizó con dos métodos de PCR distintos y en paralelo; PCR alelo específica (ASO-qPCR) y PCR mediante sondas de hibridación y bloqueo mediante un oligonucleótido de PNA (PNA-PCR). Además también se realizó en análisis en ADN genómico obtenido de sangre periférica de 35 adultos sanos.

**Resultados:** Nuestros resultados confirman la presencia de la mutación D816V de KIT en la SP de la mayoría de los pacientes con MS (161/190; 85%), con una distribución creciente desde las formas más indolentes -MSIs<sup>-</sup> (66%), MSIs<sup>+</sup> (92%) a las más agresivas (100%) - mediante la técnica de ASO-qPCR, que mostró mayor sensibilidad (P<.0001) que la técnica de PNA-PCR (84/190; 44%). La simple detección en SP de la mutación mediante la técnica de ASO-qPCR no predice de forma precisa la afectación multilíneal, por la mutación D816V, de la MO (precisión global: 48%), sin embargo, tanto la técnica PNA-PCR como el porcentaje de mutación obtenido mediante ASO-qPCR si lo hacen (precisión global; 83% y 82%, respectivamente).

**Conclusión:** Estos resultados confirman la presencia de la mutación D816V de KIT en SP y sugieren que ambos métodos ofrecen una información clínica útil y complementaria mediante la identificación y/o cuantificación de la mutación D816V y su relación con la afectación multilíneal de la hematopoyesis en MO.

**Financiación:** ISCIII (FIS/PI11/02399, FEDER. RTICC;RD12/0036/0048, FEDER) Fundación Ramón Areces (CIVP16A1806)

## CO-101

### UN NUEVO MÉTODO PARA CUANTIFICACIÓN DE QUIMERISMO POSTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS MEDIANTE PCR CUANTITATIVA BASADA EN POLIMORFISMOS DE INSERCIÓN/DELECCIÓN (PCR-INDEL): FINALMENTE ALTA SENSIBILIDAD Y CAPACIDAD DE CUANTIFICACIÓN

Navarro-Bailon A, Martínez-Laperche C, Carbonell D, Buces E, González-Rivera M, Bastos M, Balsalobre P, Kwon M, Serrano D, Anguita J, Gayoso J, Díez-Martín JL, Buño I

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

La monitorización del quimerismo postrasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) es muy importante para valorar el prendimiento, anticipar recaídas y obtener información sobre la aparición de enfermedad injerto contra receptor, facilitando intervenciones terapéuticas. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia técnica y utilidad clínica de un nuevo método molecular para la cuantificación del quimerismo basado en PCR cuantitativa de polimorfismos de inserción/delección (PCR-indele).

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron 157 muestras (81 de médula ósea, 60 de sangre periférica, 11 de linfocitos T, 2 de células mieloides, 2 de células progenitoras, 1 de células NK, purificadas mediante tecnología inmunomagnética) de 24 pacientes que recibieron TPH. Adicionalmente, se realizaron por duplicado 11 mezclas artificiales de leucocitos de sangre periférica de dos sujetos sanos (varón y mujer) con porcentajes conocidos de leucocitos de varón (receptor putativo): 100;75;50;25;10;5;3;1;0,1;0,01;0. El análisis de quimerismo se realizó mediante PCR de microsa-

télites (PCR-STR, AmpFISTR SGM Plus®, Life Technologies), “gold-estándar” actual, y mediante PCR-indel (Mentype® DIPscreen, Mentype® DIPquant, Biotype). La correlación entre ambas técnicas se calculó empleando SPSS mediante el coeficiente de correlación intraclass.

sentó recaída extramedular de la enfermedad de base. De los 11 pacientes que presentaron aumento de porcentaje de células del receptor en una determinación, 5 pacientes recayeron (45%, 3/6 que no disponen de más determinaciones, 2/4 que presentaron porcentaje de células de receptor estable o descendente y 0/1 que presentó aumento de porcentaje de células de receptor).

**Conclusión:** Este nuevo método de PCR-indel constituye una técnica sencilla y precisa que, en comparación con el “gold-estándar” actual de PCR-STR, muestra muy buena correlación y proporciona mayor número de loci informativos por paciente y además presenta una combinación de alta sensibilidad y capacidad de cuantificación sin precedentes para las técnicas disponibles hasta la fecha para este fin. Estas características permiten una monitorización minuciosa de la dinámica de quimerismo, favorecen un mejor manejo clínico de los pacientes trasplantados y son de particular utilidad para predecir posibles recaídas, especialmente en aquellos pacientes que no disponen un marcador molecular para seguimiento de la enfermedad.

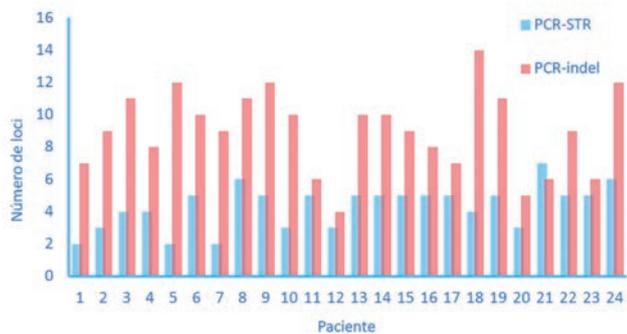


Figura 1.- Número de loci informativos

Figura 1.

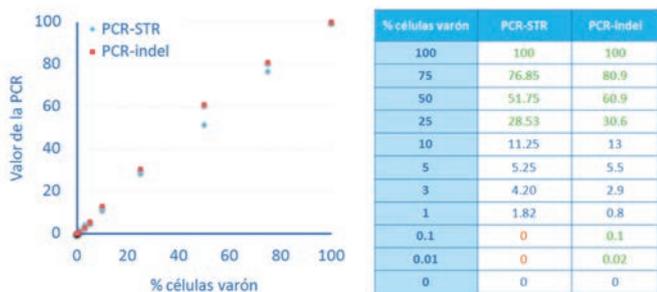


Figura 2.- Análisis de las mezclas artificiales

Figura 2.



Figura 3.- Cuantificación del quimerismo y evolución clínica

Figura 3.

**Resultados:** El número de loci informativos identificados mediante PCR-indel (>3/paciente) fue superior al obtenido con PCR-STR para todos los pacientes (Figura 1). La correlación entre ambos métodos para las 157 muestras de pacientes y las 11 mezclas artificiales fue muy buena (coeficiente de correlación intraclass=0,968). La PCR-indel mostró, comparada con PCR de microsatélites, una capacidad de cuantificación sin precedentes para esta metodología. Adicionalmente, el análisis de las muestras artificiales mostró una sensibilidad significativamente mayor (hasta 2 logaritmos) de la PCR-indel (0,01%) frente a PCR-STR (1%, Tabla 1). De hecho, de las 168 muestras analizadas, 32 fueron positivas y 15 negativas con ambos métodos, mientras que 121 fueron solo positivas mediante PCR-indel (95% de ellas conteniendo menos del 1% de receptor). De los 24 pacientes, los datos de 4 de ellos fueron censurados (fallo de injerto, progresión, una única muestra disponible). Todas las muestras presentaron quimerismo completo de donante mediante PCR-STR (Figura 2). De los 9 pacientes que mostraron porcentaje de células del receptor estable o descendente, solo uno de ellos (11%) pre-

## Síndromes Linfoproliferativos Crónicos

### CO-102

#### ESTUDIO MUTACIONAL MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA DE ALTA SENSIBILIDAD EN ENFERMOS CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y DELECIÓN EN 13Q ATENDIENDO AL PORCENTAJE DE CÉLULAS CON 13Q-

Hernández Sánchez M<sup>1</sup>, Robledo C<sup>1</sup>, Hernández JÁ<sup>2</sup>, Rodríguez AE<sup>1</sup>, Capmartín MJ<sup>1</sup>, Abáigar M<sup>1</sup>, Lumberras E<sup>1</sup>, Benito R<sup>1</sup>, Martín AA<sup>1</sup>, Alcoceba M<sup>1</sup>, De las Heras N<sup>3</sup>, Rodríguez JN<sup>4</sup>, García de Coca A<sup>5</sup>, Aguilar C<sup>6</sup>, Sierra M<sup>7</sup>, Labrador J<sup>8</sup>, Varga M<sup>9</sup>, De la Fuente I<sup>10</sup>, González M<sup>1</sup>, Hernández Rivas JM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; IBSAL; IBMCC; CIC Universidad de Salamanca-CSTC; Hospital Universitario; Salamanca; España; <sup>2</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario Infanta Leonor; Universidad Complutense de Madrid; Madrid; España; <sup>3</sup>Servicio de Hematología; Hospital Virgen Blanca; León; España; <sup>4</sup>Servicio de Hematología; Hospital Juan Ramón Jiménez; Huelva; España; <sup>5</sup>Servicio de Hematología; Hospital Clínico Universitario; Valladolid; España; <sup>6</sup>Servicio de Hematología; Hospital Santa Bárbara; Soria; España; <sup>7</sup>Servicio de Hematología; Hospital Virgen de la Concha; Zamora; España; <sup>8</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario; Burgos; España; <sup>9</sup>Servicio de Hematología; Hospital de Jario; Asturias; España; <sup>10</sup>Servicio de Hematología; Hospital Río Hortega; Valladolid; España

La presencia de pérdidas en 13q se asocia con buen pronóstico en las LLC. Sin embargo, los enfermos con LLC que presentan  $\geq 80\%$  de pérdidas en 13q (13q-A) tienen un pronóstico peor que los casos con pocas pérdidas 13q ( $< 80\%$ , 13q-B). Además, se ha observado que los pacientes 13q-A presentan un perfil de expresión génica y de miRNAs característico. Sin embargo, no se han descrito diferencias a nivel de mutaciones genéticas en este grupo de pacientes.

**Objetivos:** Analizar mediante secuenciación masiva (NGS) el estado mutacional de un panel de genes en pacientes con LLC y 13q- y profundizar en las diferencias biológicas atendiendo al % de células 13q-.

**Métodos:** Se analizó el estado mutacional de 6 genes mediante NGS de alta sensibilidad de amplicones en 56 pacientes con LLC con 13q- como alteración única y sin tratamiento previo (35 eran 13q-B y 18 13q-A). Los genes estudiados fueron 6 genes mutados de manera recurrente en LLC (TP53, NOTCH1, SF3B1, XPO1, MYD88 y FBXW7). La mediana de lecturas de secuenciación por amplicón fue de 505 (rango: 100-3708), lo que permitió la detección de variantes presentes en  $> 2\%$  de las células. Todas las mutaciones fueron validadas.

**Resultados:** 1. El 23,2% de las LLC con 13q- (13/56) presentaron mutaciones en alguno de los genes analizados. La frecuencia de genes mutados en este grupo de enfermos era del 12,5% para NOTCH1, 3,6% para SF3B1 y XPO1, y 1,8% para FBXW7 y TP53. Todas las mutaciones detectadas están descritas como mutaciones en la base de datos COSMIC. La mediana de la carga mutacional fue 35% (3-56%). Cabe destacar que el 23% de las mutaciones detectadas afectaban a  $\leq 15\%$  de las células, por lo que no se habrían podido detectar por secuenciación convencional. Los enfermos con LLC y 13q- con algún gen mutado progresaron más que los pacientes 13q- sin mutaciones (45,5% vs 15,2%;  $P=0,05$ ). Además, los enfermos 13q- con mutaciones presentaron menor tiempo hasta el primer tratamiento que las LLCs sin mutaciones (31 meses vs 157 meses;  $P=0,05$ ). 2. Teniendo en cuenta el % de células 13q-, los pacientes 13q-A presentaron mutaciones en un porcentaje mayor que los 13q-B (33,3% (6/18) vs 18,4% (7/38), respectivamente). En esta serie de casos analizados, el porcentaje de casos con mutaciones de NOTCH1 fue similar en ambos grupos de 13q- (11,1% en los 13q-A vs 14,3% en los 13q-B). Por el contrario, las mutaciones de SF3B1 y XPO1 sólo se observaron en el grupo de 13q-A con una frecuencia del 11,1%. De manera interesante, en el grupo de enfermos 13q-A con mutaciones presentan un menor tiempo hasta el primer tratamiento que las LLCs 13q-A sin mutaciones (24 meses vs 180 meses;  $P=0,04$ ).

**Conclusiones:** El grupo de enfermos con un alto % de células 13q- presentan una incidencia mutacional mayor que los pacientes con un número bajo de pérdidas 13q. Estos resultados aportan nuevas evidencias biológicas que ayudan a entender que el pronóstico de los enfermos con un poco alto de células 13q- sea menos favorable que el de las LLC con pocas pérdidas de 13q.

FIS:PI12/00284; n°306242-NGS-PTL; SEHH y Junta de Castilla y León (MHS)

### CO-103

#### SIGNIFICACION PRONOSTICA Y PATRONES DE CLONALIDAD DE LOS GENES RECURRENTEMENTE MUTADOS EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA SIN CRITERIOS DE TRATAMIENTO AL DIAGNÓSTICO

Hurtado López AM, Chen-Liang TH, Muñoz-Ballester J, García-Malo MD, Antón AI, De Arriba F, Teruel-Montoya R, Ortuño Francisco J, Vicente V, Jerez A

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica; Centro Regional de Hemodonación; Hospital Universitario Morales Meseguer; Universidad de Murcia; IMIB; Murcia;

**Introducción:** El número de pacientes diagnosticados de leucemia linfática crónica (LLC) sin criterios de tratamiento se ha incrementado debido a la generalización de las analíticas de control y al aumento en la esperanza de vida. Para determinar cuáles de estos pacientes podrían requerir tratamiento se han propuesto diversos modelos pronósticos, usando parámetros clásicos y recientes. Nuestro objetivo es aplicar y optimizar un método de secuenciación profunda dirigida a mutaciones somáticas en 13 genes recurrentemente mutados en LLC, diseñado para cubrir ampliamente las regiones codificantes de TP53 y ATM. Se evaluará la independencia pronóstica de estas variables moleculares, en el contexto de otras clásicas, inmunofenotípicas y citogenéticas, en pacientes con LLC sin indicación terapéutica al diagnóstico.

**Métodos:** Entre 2006 y 2012, se extrajo ADN de médula ósea o sangre periférica al diagnóstico de 265 pacientes. Aquellos con enfermedad activa o un seguimiento libre de tratamiento inferior a 3 meses fueron excluidos. Se diseñó un panel TruSeq para 13 genes: se estudiaron las zonas hotspots y, en el caso de genes con lesiones no agrupadas, la secuencia codificante completa. Se alcanzó una profundidad media de 984 lecturas. Aquellas variantes que suponían más de un 20% de las lecturas, fueron confirmadas mediante secuenciación convencional. 221 variantes cuya detección se encontraba por debajo de la sensibilidad de la técnica Sanger fueron resecuenciadas en profundidad para establecer el mejor punto de corte (análisis ROC) que determinara su reproducibilidad.

**Resultados:** Cumplieron criterios de inclusión 180 pacientes (93% clasificados dentro de los estadios 0 y I de Rai). El número de lecturas mutadas resultó ser el mejor parámetro para confirmar la reproducibilidad de las variantes con una área bajo la curva (AUC) de 0.894 ( $p \leq 0.001$ ; 95% IC, 0.817-0.970). Encontramos que 40/180 (22.2%) pacientes presentaban, al menos, una variante somática en ATM ( $n=17$ , 9.4%), NOTCH1 ( $n=14$ , 7.7%), TP53 ( $n=14$ , 7.7%), y SF3B1 ( $n=10$ , 5.5%). Albergar una mutación en TP53 por debajo de la sensibilidad de las técnicas de secuenciación convencionales concedía un incremento de 3.5 veces el riesgo relativo de necesitar tratamiento durante el curso de la enfermedad ( $p=0.04$ ; HR =3.5; 95% CI, 1 to 12.2). Aquellos pacientes con doble lesión en ATM (mutación+del11q) presentaron la mediana de tiempo más corta hasta el primer tratamiento de toda la cohorte. La presencia de mutaciones en TP53 (la mayoría por debajo de la sensibilidad de las técnicas convencionales); un factor fenotípico celular: expresión positiva de CD38; y un marcador sérico clásico como la  $\beta 2$ -microglobulina, se mantuvieron como los únicos predictores independientes.

**Conclusiones:** La secuenciación dirigida profunda del estado mutacional de TP53, en particular en el grupo de pacientes carentes de aberraciones cromosómicas de alto riesgo, emerge como un paso clave, tanto para el modelo de predicción, como para explorar terapias mutación-específicas y el seguimiento de la enfermedad mínima residual.

### CO-104

#### GENE EXPRESSION PROFILING SIGNATURES ALLOW THE IDENTIFICATION A SUBSET OF UNCLASSIFIABLE LEUKEMIC B-CELL LYMPHOID NEOPLASMS

Navarro A<sup>1</sup>, Clot G<sup>1</sup>, Martínez-Trillos A<sup>2</sup>, Salaverria I<sup>1</sup>, Trim N<sup>3</sup>, Martín-García D<sup>1</sup>, Fernández V<sup>1</sup>, Villamor N<sup>2</sup>, Colomer D<sup>2</sup>, Pinyol M<sup>4</sup>, Jares P<sup>5</sup>, Erber W<sup>6</sup>, Wiestner A<sup>7</sup>, Wilson Wyndham H<sup>8</sup>, Siebert R<sup>9</sup>, Aymerich M<sup>2</sup>, López-Guillermo A<sup>2</sup>, Matutes E<sup>2</sup>, Campo E<sup>10</sup>, Beà S<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Hospital Clínic; Barcelona; Spain; <sup>2</sup>Hospital Clínic; Hematopathology Unit; Barcelona; Spain; <sup>3</sup>West Midlands Regional Genetics Laboratory; Birmingham; UK; <sup>4</sup>Unidad de Genómica; IDIBAPS; Barcelona; Spain; <sup>5</sup>Unidad de Genómica; IDIBAPS; Barcelona; Spain; <sup>6</sup>School of Pathology and Laboratory Medicine; The University of Western Australia; Carlewy; WA; Australia; <sup>7</sup>National Heart; Lung; and Blood Institute; Bethesda;

MD; US; <sup>8</sup>National Cancer Institute; Bethesda; MD; US; <sup>9</sup>Institute of Human Genetics; University Kiel; Kiel; Germany; <sup>10</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Hospital Clínic; Barcelona; Spain; Hospital Clínic; Hematopathology Unit; Barcelona; Spain; <sup>11</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Hospital Clínic; Barcelona; Spain; Universitat de Barcelona; Barcelona; Spain

**Introducción:** Los síndromes linfoproliferativos crónicos de célula B (SLPC-B) comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades malignas con características clínicas y biológicas específicas. Sin embargo, alrededor del 10% de los casos no se pueden clasificar de forma fiable según los criterios morfológicos y fenotípicos actuales, y por lo tanto, se consideran SLPC-B no-clasificables (SLPC-B NOS). Se han descrito un número limitado de mutaciones y alteraciones genéticas recurrentes en algunas entidades, pero ninguna de ellas es específica para una enfermedad en particular. Nuestro objetivo ha sido analizar los perfiles de expresión génica con la finalidad de desarrollar un clasificador molecular robusto para las formas leucémicas de SLPC-B, que a su vez, pueda mejorar la identificación de pacientes con SLPC-B NOS.

**Métodos:** Estudiamos 189 muestras de sangre periférica purificada de SLPC-B mediante arrays de expresión génica (GEP-array), incluyendo 54 pacientes con leucemia linfática crónica (LLC), 54 linfomas de las células del manto (LCM), 12 linfomas foliculares (LF), 23 linfomas esplénicos de la zona marginal (LEZM), 4 linfomas difusos esplénicos de la pulpa roja (LDEPR), 4 tricoleucemias (TCL), 4 tricoleucemias-variantes (TCL-v), 6 linfomas linfoplasmácitos (LLP) y 28 SLPC-B NOS. Utilizamos una estrategia de múltiples pasos para construir un clasificador mediante GEP-array. Posteriormente, analizamos una serie independiente de validación mediante PCR cuantitativa (qPCR) aplicando también la estrategia de múltiples pasos. En los casos con DNA disponible analizamos mutaciones recurrentes y perfiles de alteraciones cromosómicas.

**Resultados:** Un análisis de "clustering" supervisado en la serie de "training" demostró que cada entidad tenía un perfil de expresión específico. Utilizando una firma de 43 genes del GEP-array se clasificaron todos los casos de LLC, LCM-SOX11 positivos, TCL, LF, MCL-SOX11 negativos, y TCL-v mediante 6 etapas sucesivas. Sin embargo, no se pudieron identificar claramente firmas específicas para LEZM, LDEPR y LLP. Con esta firma pudimos clasificar el 36% de los casos SLPC-B NOS así como 28 muestras de tejido congelado. Finalmente, se construyó un modelo más simple basado en una firma de 8 genes utilizando datos de qPCR (*FMOD*, *KSR2*, *SOX11*, *MYOF*, *MME*, *CCND1*, *CXCR4* y *CAMSAP2*) que permitió clasificar el 14% de los casos SLPC-B NOS de la serie de validación. Estos porcentajes de clasificación aumentaron a 61% y 50%, para los modelos basados en GEP-array y qPCR, respectivamente, cuando adicionalmente se consideraron las características morfológicas, moleculares y genéticas.



Figura 1

**Conclusión:** Nuestros resultados apoyan el uso de este test simple de manera rutinaria como herramienta de diagnóstico que se puede aplicar para ayudar a la interpretación multiparamétrica en la clasificación de los SLPC-B NOS leucemizados.

**FINANCIAMIENTO:** FIS-ISCiii PI11/01177 (SB), PI14/00571 (SB), Worldwide Cancer Research (12-0142) (SB), Marató de TV3-Cancer/2013410 (SB), SAF12-38432 (EC), Generalitat de Catalunya 2013-SGR-378 (SB), 2013-SGR-0795 (EC), European Regional Development Fund "Una manera de fer Europa".

## CO-105

### CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-BIOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON LLC Y TRISOMÍA 12 QUE PRESENTAN TRISOMÍAS ADICIONALES: IMPORTANCIA DE LAS ALTERACIONES ACOMPAÑANTES

Espinet Solà B<sup>1</sup>, Baliakas P<sup>2</sup>, Puiggros A<sup>3</sup>, Xochelli A<sup>1</sup>, Sutton L-A<sup>2</sup>, Nguyen-Khac F<sup>4</sup>, Gardiner A<sup>3</sup>, Plevova K<sup>5</sup>, Ortega M<sup>6</sup>, Collado R<sup>7</sup>, González T<sup>8</sup>, Granada I<sup>9</sup>, Luño E<sup>10</sup>, Kotasková J<sup>11</sup>, Davis Z<sup>12</sup>, Anagnostopoulos A<sup>7</sup>, Strefford J<sup>6</sup>, Pospisilova S<sup>13</sup>, Davi F<sup>14</sup>, Athanasiadou A<sup>7</sup>, Rosenquist R<sup>5</sup>, Oscier D<sup>13</sup>, Stamatopoulos K<sup>3,6</sup>

<sup>1</sup>Hospital Del Mar; Barcelona; <sup>2</sup>Institut Hospital Del Mar D'investigacions Mèdiques (Imim); Barcelona; <sup>3</sup>Uppsala University; Uppsala; <sup>4</sup>Institute Of Applied Biosciences; Certh; Thessaloniki; <sup>5</sup>Hopital Pitie-Salpêtrière; Paris; <sup>6</sup>Royal Bournemouth Hospital; Bournemouth; <sup>7</sup>Masaryk University Y University Hospital Brno; Brno; <sup>8</sup>Hospital Universitari Vall D'hebron; Barcelona; <sup>9</sup>Consortio Hospital General Universitario; Valencia; <sup>10</sup>Fundación Publica Galega De Medicina Xenómica; Santiago De Compostela; <sup>11</sup>Hospital Universitari Germans Trias I Pujol; Institut De Recerca Josep Carreras; Badalona; <sup>12</sup>Hospital Universitario Central De Asturias; Oviedo; <sup>13</sup>G. Papanicolaou Hospital; Thessaloniki; <sup>14</sup>University Of Southampton; Southampton

**Antecedentes:** La trisomía 12 (+12) representa la segunda alteración cromosómica más frecuente en la leucemia linfática crónica (LLC). Los pacientes con +12 constituyen un grupo clínica y biológicamente heterogéneo en los que las alteraciones acompañantes, especialmente trisomías (+19 y otras), podrían tener un papel relevante.

**Objetivos:** 1) Caracterizar el grupo de pacientes con LLC y +12 que presentan trisomías asociadas. 2) Identificar distintos perfiles clínico-biológicos que contribuyan a explicar la heterogeneidad de este subgrupo de pacientes.

**Métodos:** En una serie multicéntrica europea de 4.486 pacientes con LLC y datos citogenéticos disponibles, se identificaron 713 casos (16%) con +12, de los cuales 87 (12%) presentaban múltiples trisomías asociadas. Los 87 casos se dividieron en dos grupos: grupo A, LLC con +12 y +19 [68/87 casos, 78%] y grupo B, LLC con +12 y otra trisomía [19/87 casos, 22%]. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el análisis de cariotipo fue de 1,5 meses (rango, 0-194); en la mayoría de pacientes con datos evolutivos el cariotipo era anterior al inicio del tratamiento (73/78 casos, 94%). En 67/87 casos (77%) había datos disponibles de FISH (13q14, 12, 11q23, 17p13). Dentro de la misma serie global, se identificaron 68 casos con +12 aislada utilizados como grupo control para el análisis de supervivencia (grupo C).

**Resultados:** En el grupo A, 43/68 casos (63%) también mostraron +18. Se detectaron anomalías estructurales adicionales en 12/63 (18%) casos, destacando las deleciones y translocaciones de 13q en 7/12 (58%) casos. La mayoría de casos con anomalías estructurales adicionales (10/12, 83%) también mostraron +18, destacando una asociación entre +18 y evolución clonal. Contrariamente, en el grupo B no se observaron alteraciones estructurales. En este grupo las alteraciones predominantes fueron +3 en 8/19 (42%), +18 en 6/19 (32%) y +22 en 4/19 (21%) casos. Además, se observaron diferentes perfiles clínico-biológicos entre los dos grupos. El grupo A mostró (i) menor edad mediana al diagnóstico (59 vs 67 años, P=0,007); (ii) mayor incidencia de gammapatía monoclonal (23/37, 62% vs 2/8, 25%, P=0,05); (iii) expresión de IgG de superficie (23/23, 100% vs 2/8, 25%, P<0,001); (iv) mayor incidencia de del(13q) (27/51, 53% vs 0/11, 0%, P<0,001); y (v) mayor incidencia de mutaciones de IGHV (42/45, 95% vs 6/8, 75%, P=0,045). El grupo B mostró mayor incidencia de: (i) manifestaciones autoinmunes (clínicas/analíticas) (5/10, 50% vs 2/33, 6%, P<0,001); y (ii) otras neoplasias (6/11, 55% vs 4/48, 8%, P<0,001). Además, los dos grupos mostraron diferencias significativas (P<0,05) respecto al grupo C control en cuanto a las características mencionadas. En el análisis de supervivencia, los grupos A y B mostraron una mayor supervivencia global respecto al grupo C (mediana no alcanzada en A y B vs 8 años en C; test log-rank, A vs C, P=0,08; B vs C, P=0,036).

**Conclusiones:** En el grupo de LLC con +12, la presencia de trisomías adicionales define subgrupos con perfiles clínico-biológicos distintos y se asocia a un mejor pronóstico respecto de la presencia de +12 aislada. Estos datos deben ser confirmados en series más amplias.

## CO-106

**EXPRESIÓN DE CD200 MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICO Y LA LINFOCITOSIS B MONOCLONAL DE FENOTIPO CONSISTENTE CON UN ORIGEN EN LA ZONA MARGINAL: UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y EL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO**

Ferrer Del Álamo A<sup>1</sup>, Calvo X<sup>1</sup>, Arenillas L<sup>1</sup>, Navarro R<sup>1</sup>, Salido M<sup>1</sup>, Puigros A<sup>1</sup>, Puigdecant E<sup>2</sup>, Abella E<sup>3</sup>, Salar A<sup>3</sup>, Luño E<sup>4</sup>, De La Banda E<sup>5</sup>, Raya JM<sup>6</sup>, Lemes A<sup>7</sup>, Azaceta G<sup>8</sup>, Navarro JT<sup>9</sup>, Costilla L<sup>10</sup>, Salido E<sup>11</sup>, Ortuño F<sup>12</sup>, Giménez T<sup>13</sup>, Saumell S<sup>14</sup>, Ademà V<sup>15</sup>, Solé F<sup>15</sup>, Espinet B<sup>1</sup>, Serrano S<sup>16</sup>, Florensa L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratori de Citologia Hematològica i Citogenètica; Servei de Patologia; Hospital del Mar; Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques (GRETNHE); Programa de Recerca en Càncer; IMIM-Hospital del Mar; Barcelona; <sup>2</sup>Servei d'Anàlisi de Microarrays; Serveis científicotècnics; Hospital del Mar-IMIM; Barcelona; <sup>3</sup>Servei d'Hematologia; Hospital del Mar-IMIM; Barcelona; <sup>4</sup>Servei de Hematologia; Hospital Universitari Central de Asturias; Oviedo; <sup>5</sup>Laboratori de Citologia Hematològica; Servei d'Anatomia Patològica; Hospital Universitari de Bellvitge; L'Hospitalet de Llobregat; <sup>6</sup>Servei de Hematologia; Hospital Universitari de Canarias; La Laguna; <sup>7</sup>Servei de Hematologia; Hospital Dr. Negrín; Las Palmas de Gran Canaria; <sup>8</sup>Servei de Hematologia; Hospital Clínico; Zaragoza; <sup>9</sup>Servei de Hematologia; Institut Català d'Oncologia; Hospital Germans Trias i Pujol; Badalona; <sup>10</sup>Servei de Hematologia; Hospital Miguel Servet; Zaragoza; <sup>11</sup>Servei de Hematologia; Hospital Universitari Virgen de la Arrixaca; Murcia; <sup>12</sup>Servei de Hematologia; Hospital Universitario Morales Meseguer; Murcia; <sup>13</sup>Servei d'Hematologia; Hospital Universitari Joan XXIII; Tarragona; <sup>14</sup>Servei d'Hematologia; Hospital Universitari Mútua de Terrassa; <sup>15</sup>Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras; Badalona; <sup>16</sup>Servei de Patologia; Hospital del Mar-IMIM; Barcelona

**Introducción:** CD200 es una glicoproteína de membrana de la superfamilia de las inmunoglobulinas expresada en diversos tipos celulares. Estudios recientes han demostrado que el análisis de su expresión es útil en el diagnóstico diferencial de la leucemia linfática crónica (LLC) y el linfoma de células del manto (LCM). El objetivo de este estudio fue analizar la expresión de CD200 en pacientes diagnosticados de linfoma de la zona marginal esplénico (LZME) y linfocitosis B monoclonal de fenotipo consistente con un origen en la zona marginal (LBM-ZM) y analizar su papel en el diagnóstico diferencial con la LLC y el LCM, entidades con las que pueden plantear problemas diagnósticos.

**Pacientes y métodos:** Se analizaron muestras de sangre periférica de 252 pacientes mediante citometría de flujo desde octubre de 2009. La distribución por diagnósticos según la OMS 2008 se muestra en la tabla. El panel de anticuerpos monoclonales fue el habitual en nuestro centro (4 colores) e incluyó CD2-FITC, CD200-PE (BD), CD19-PerCP-Cy5.5 y CD5-APC. Se adquirieron 30.000 eventos en un citómetro FACSCanto II (BD) y se analizaron con el programa FACSDiva. La expresión de CD200 se valoró respecto a la intensidad media de fluorescencia observada en las células marcadas con un anticuerpo isotópico.

**Resultados:** La mediana de células neoplásicas con expresión de CD200 observada en las distintas entidades y el número de casos con expresión de CD200<5% (descrito habitualmente en el LCM convencional, no indolente) y >90% (característico de LLC) se muestran en la tabla. La expresión de CD200 en el LZME y en la LBM-ZM fue heterogénea y similar en ambas entidades (47% vs 31%; P=0,43). Globalmente, el grupo de LZME/LBM-ZM (N=64) presentó una expresión de CD200 significativamente distinta a la observada en el grupo de LCM (P<0,001) y en el de LLC/LBM-LLC (N=161; P<0,001). En 9/49 LZME (18%) y 2/15 LBM-ZM (13%) se observaron niveles de CD200 similares a los descritos en la LLC/LBM-LLC, mientras que 8/49 LZME (16%) y 3/15 LBM-LZM (20%) la expresión de CD200 fue la observada en la mayoría de LCM convencionales. En 16/49 LZME (33%) y 2/15 LBM-ZM (13%) se observó positividad de CD5. La expresión de CD200 en los 18/64 casos de LZME/LBM-ZM CD5+ fue de 61,5% (extremos, 2-100%), significativamente superior a la de los 46 casos CD5- (33%, 0-100%; P=0,04) pero inferior a la observada en los 161 pacientes con LLC/LBM-LLC (P<0,001).

**Conclusiones:** 1. En nuestra serie, la expresión de CD200 en el LZME y la LBM-ZM fue heterogénea, similar en ambas entidades y significativamente distinta a la observada en la LLC/LBM-LLC y el LCM. 2. En el grupo de LZME/LBM-ZM CD5+, el valor de CD200 fue significativamente superior al del grupo CD5- aunque inferior al observado en la LLC/LBM-LLC. 3. La expresión de CD200 en algunos casos de LZME/LBM-ZM no presentó diferencias respecto de la observada habi-

tualmente en la LLC/LBM-LLC y el LCM, por lo que debe ser valorada siempre junto con el resto de datos inmunofenotípicos y en el contexto clínico y biológico del paciente.

Agradecimientos: PI10/00366, 14/SGR585

Tabla 1.

DIAGNÓSTICO (N=252)	N (%)	%CD200, mediana (extremos)	CD200<5%, N (%)	CD200>90%, N (%)
<b>LZME</b>	64 (25%)	44,5 (0-100%)	12 (19%)	10 (16%)
LZME convencional	49/64 (77%)	47 (0-100%)	8 (16%)	9 (18%)
LBM-ZM*	15/64 (23%)	31 (0-99%)	3 (20%)	2 (13%)
<b>LLC</b>	114 (45%)	100% (23-100%)	0	112 (98%)
LBM fenotipo LLC (LBM-LLC)	47 (19%)	98 (50-100%)	0	41 (87%)
LBM-LLC típica	39/47 (83%)	99 (70-100%)	0	36 (92%)
LBM-LLC atípica	8/47 (17%)	94,5 (50-99%)	0	5 (62,5%)
<b>LCM</b>	27 (11%)	3 (0-95%)	17 (63%)	1 (4%)
LCM convencional	12/27 (45%)	0,5 (0-78%)	10 (83%)	0
LBM-LCM**	15/27 (55%)	8 (0-95%)	7 (47%)	1 (7%)

LZME, linfoma de la zona marginal esplénico; LBM, linfocitosis B monoclonal; LLC, leucemia linfática crónica; LCM, linfoma de células del manto. \*LZME de presentación exclusivamente leucémica, sin esplenomegalia ni citopenias, de comportamiento clínico indolente. \*\*LCM de presentación exclusivamente leucémica, sin adenopatías, visceromegalias ni citopenias, de comportamiento clínico indolente.

## CO-107

**TOXICIDAD INFECCIOSA DE LA BENDAMUSTINA: EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SALAMANCA**

García ML, Ferré Ó, López F, Alpoim M, Pérez E, Caballero MD, Cañizo C, Alcoceba M, Villascañas MV, Vázquez L

Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** La bendamustina es un agente eficaz y emergente en el tratamiento de diferentes tipos de síndromes linfoproliferativos. Hay un vacío con respecto a la pertinencia de asociar profilaxis antiinfecciosa al tratamiento con bendamustina. Recientemente, hemos observado en pacientes tratados con esta droga el desarrollo de infecciones oportunistas graves, por lo que se ha realizado una revisión sistemática de las infecciones desarrolladas por estos pacientes en nuestro centro.

**Material y Métodos:** Análisis retrospectivo de 71 pacientes con distintos síndromes linfoproliferativos que habían recibido bendamustina en algún momento de su enfermedad. Se documentó la incidencia de infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas o Pneumocystis) desde el primer ciclo hasta los seis meses posteriores al último ciclo. Se analizó la presencia de neutropenia febril y el haber recibido profilaxis antiinfecciosa.

**Resultados:** Las características diagnósticas principales de los pacientes fueron: 5,6% DCG; 26,4% LF; 23,6% LLC; 18% Lmarginal; 9,7% LM; 11,5% GM. La edad media al comienzo del estudio fue de 64 años. La mediana de líneas de tratamiento previas fue de 1 (0-6). El esquema de tratamiento más frecuentemente utilizado (79%) fue la combinación con Rituximab y la mediana de ciclos de 6 (1-6). Presentaron infecciones previas a la Bendamustina el 51% (un 26% bacterianas). Se detectaron durante el periodo de estudio 40 pacientes (56,3%) con infección bacteriana, de los cuales el 67% (27) requirieron ingreso hospitalario, con una mediana de tiempo hasta la infección de 3 meses desde el primer ciclo. Se detectaron 16 infecciones fúngicas (22,5%) y 12 infecciones víricas (17%). La incidencia de neutropenia febril fue de 14 pacientes (19,7%) hasta el fin del seguimiento. Llamativamente, 6 pacientes (8,4%) presentaron infecciones por gérmenes oportunistas: 2 Pneumocystis, 2 infecciones fúngicas invasivas (un episodio de aspergilosis invasiva y otro de criptococosis diseminada) y 2 enteritis graves por Citomegalovirus. Seis pacientes murieron por complicaciones infecciosas durante el periodo de estudio. Al menos 30% realizaron profilaxis con Trimetoprim-STX/pentamina y sistemáticamente se ajustaron las dosis y/o se retrasaron los ciclos ante el hallazgo de citopenias.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, los pacientes que reciben bendamustina presentan una alta incidencia de infecciones (sobre todo bacterianas) que implican un elevado número de ingresos. Además hemos detectado un número no desdeñable de infecciones oportunistas graves poco previsible en base a las características de estos pacientes. Se deberían plantear estudios comparativos con otros regímenes y valorar el beneficio de la profilaxis infecciosa.

## POSTERES COMENTADOS

### Terapias Transfusionales

#### PC-001

#### UTILIDAD DEL RECAMBIO ERITROCITARIO EN EL MANEJO DEL PRIAPISMO EN LA ENFERMEDAD DREPANOCÍTICA EN EL HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Tenorio Núñez MC, Moreno Jiménez G, Jiménez MA, Prasca S, Marquet Palomares J, Herrera Puente P, López Jiménez FJ  
Hospital Universitario Ramón y Cajal

**Introducción y Objetivos:** El priapismo mayor es un episodio prolongado de erección dolorosa con una duración >4 horas que suele requerir hospitalización y puede causar impotencia sexual. La prevalencia en la enfermedad drepanocítica (ED) se estima en 42%. No existe consenso sobre su tratamiento óptimo. Describimos nuestra experiencia en el tratamiento de un paciente con ED (SS) y priapismo mayor de repetición.

**Métodos:** Se revisaron retrospectivamente los recambios eritrocitarios realizados por priapismo en ED entre 2011 y 2015 en nuestro hospital. Según protocolo, como anticoagulante se empleó una mezcla de ACD-A y Heparina (5000U HNF/ 500mL de ACD-A) a una proporción 1:22 (mezcla anticoagulante:sangre); se seleccionaron hematíes Rh y Kell compatibles, respetándose en la medida de lo posible Kidd, Duffy y MNs; y se ajustó el hematocrito final del paciente a 28%. Se recogieron los siguientes datos relacionados con el procedimiento: porcentaje de Hemoglobina S (% Hb S) previa y post-recambio eritrocitario, volemia procesada, volumen extraído, volumen final infundido, hematocrito previo y final, así como las complicaciones. También se analizaron los tratamientos concomitantes y la evolución clínica.

**Resultados:** Se realizaron 6 recambios eritrocitarios a un paciente con ED. Cinco procedimientos se efectuaron en 2012-13 y uno en 2015. En cada recambio eritrocitario se emplearon 4 concentrados de hematíes y como complicaciones sólo se objetivaron molestias locales asociadas a la colocación del catéter venoso central femoral. La tabla 1 muestra las características de estos procedimientos. En el primer episodio de priapismo doloroso (2012; edad: 19 años) el paciente recibió secuencialmente lavado con suero frío, lavado intracavernoso con fenilefrina y shunt cavernoso-esponjoso distal percutáneo. Reingresó tres semanas después con nuevo episodio de priapismo realizándose shunt cavernoso-esponjoso distal abierto e iniciando primer recambio eritrocitario. Tres meses más tarde, en el contexto de varias crisis dolorosas óseas, el paciente presentó tercer episodio de priapismo realizándose shunt cavernoso-esponjoso proximal y comenzó tratamiento con hidroxiurea y recambios eritrocitarios programados cada 4-6 semanas. La Hb F ascendió hasta 26.7% (con 3000mg Hidroxiurea/día) disminuyéndose drásticamente la frecuencia de las crisis dolorosas óseas y sin repetirse el priapismo, por lo que se abandonaron los recambios eritrocitarios. Tres años más tarde presenta nuevo episodio de priapismo mayor, en el contexto de una crisis dolorosa ósea en la semana previa, con datos analíticos sugestivos de incumplimiento del tratamiento con hidroxiurea (disminución de Hb F a 12.8%; reducción VCM de 128 a 112fL). Se realiza punción-evacuación e inyección de adrenalina con resolución parcial, se inicia recambio eritrocitario y se asegura cumplimiento terapéutico con hidroxiurea con resolución completa del cuadro sin llegar a precisar tratamiento quirúrgico urológico.

Tabla 1. Datos de los recambios eritrocitarios.

Promedio	%Hb S pre	%Hb S post	Hcto. pre	Hcto. post	Volemia procesada	Volumen extraído	Volumen infundido	Tiempo procedimiento
2012/13	79.3	42.5	26.4%	26.5%	2751mL	1170mL	1065mL	59min
2015	77.9	41.2	25%	26%	2021mL	1094mL	1007mL	50min

**Conclusión:** En nuestra experiencia el recambio eritrocitario asociado al tratamiento con hidroxiurea fue una medida eficaz y segura para el tratamiento del priapismo mayor por ED. La hidroxiurea parece también jugar un papel importante en la prevención secundaria del priapismo. Si bien estos hallazgos están en consonancia con las escasas series de casos en la literatura, se necesitan estudios controlados que avalen el tratamiento óptimo del priapismo y su prevención en la ED.

#### PC-002

#### DESCRIPCIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS FOTOQUIMIOTERAPÉUTICOS MÁS EFECTIVOS PARA LA MEJORA DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA DE LA FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA

García-Bernal D<sup>1</sup>, Blanquer M<sup>1</sup>, Algueró MdC<sup>1</sup>, Martínez C<sup>2</sup>, Del Río JA<sup>3</sup>, Correal E<sup>4</sup>, Yañez R<sup>5</sup>, Lamana ML<sup>5</sup>, Moraleda JM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Terapia Celular y Trasplante Hematopoyético; Servicio de Hematología; Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB); Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; Murcia; España; <sup>2</sup>Cirugía digestiva; endocrina y trasplante de órganos abdominales; Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB); Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; Murcia; España; <sup>3</sup>Departamento de Fisiología Vegetal; Facultad de Biología; Universidad de Murcia; España; <sup>4</sup>Departamento de Recursos Naturales; Instituto Murciano de Investigación y Desarrollo Agrario y Alimentario (IMIDA); Murcia; España; <sup>5</sup>División de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético; Centro de Investigaciones Energéticas; Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT); Madrid; España

**Introducción:** La fotoaféresis extracorpórea (FEC) es una terapia inmunomoduladora que consiste en la reinfusión de células mononucleadas autólogas (MNC) de sangre periférica tras su incubación con el compuesto fotoquimioterapéutico 8-metoxipsoraleno (8-MOP) e irradiación con luz UVA. La FEC es eficaz en el tratamiento de diferentes enfermedades como la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Durante la fase de irradiación con luz UVA, el 8-MOP se une de forma covalente al ADN celular, induciendo apoptosis y estimulando una serie de mecanismos inmunomoduladores que finalmente conducen a la adquisición de un estado de inmunotolerancia periférica. Este conjunto de mecanismos se consideran los responsables del beneficio clínico de la FEC. En el presente trabajo se ha analizado la actividad *in vitro* y los efectos inmunomoduladores mediados por 8-MOP en comparación con otros dos nuevos compuestos fotoquimioterapéuticos (BB01 y BB02), con el fin de encontrar compuestos más eficaces para utilizar mediante FEC. Además se evaluó la eficacia terapéutica de BB01 y BB02 mediante FEC en un modelo murino experimental de EICH.

**Métodos:** Las MNC humanas fueron tratadas con concentraciones crecientes de 8-MOP, BB01 y BB02+UVA. Tras 48h se determinó el porcentaje de apoptosis mediante citometría de flujo. Además, se realizaron cultivos mixtos co-cultivando células dendríticas mieloides inmaduras (iDC) y maduras (mDC) con MNC tratadas con los diferentes compuestos+UVA. Posteriormente se analizó: 1) la migración de iDC y mDC en respuesta a la quimioquina CCL21, 2) producción de citoquinas pro- y anti-inflamatorias, 3) generación de DC tolerogénicas y 4) diferenciación de células T reguladoras (Treg). La EICH murina se generó mediante el trasplante de células de médula ósea y esplenocitos de ratones Balb/c donantes en ratones C57Bl/6 receptores. Para realizar la FEC, se aislaron esplenocitos de ratones C57Bl/6 con EICH, se trataron con los diferentes compuestos+UVA y se inyectaron por vía intravenosa una vez a la semana durante cuatro semanas. La supervivencia post-trasplante fue analizada diariamente, mientras que el grado clínico de EICH se evaluó siguiendo un score descrito previamente. Además se realizó el estudio histopatológico de los órganos diana de la enfermedad (hígado, piel e intestino).

**Resultados:** Se obtuvo un aumento significativo de la apoptosis de MNC tras tratamiento con BB02 (desde 50 ng/ml) y BB01 (desde 200 ng/ml) comparado con 8-MOP, así como un aumento o disminución de la migración estimulada por CCL21 de iDC o mDC, fundamentalmente con BB02. Además, los niveles de citoquinas pro- y anti-inflamatorias disminuyeron y aumentaron de forma significativa, respectivamente. El perfil de expresión de moléculas co-estimuladoras y MHC-II de DC, así como del receptor CCR7 demostró un fenotipo más tolerogénico, así como una inducción más eficiente de Treg autólogas. Por otro lado, los ratones tratados con BB02 mostraron una mayor supervivencia y una mejora del grado clínico e histopatológico que aquellos tratados con BB01 y 8-MOP.

**Conclusiones:** BB01 y especialmente BB02 mostraron una mayor actividad *in vitro* y eficacia *in vivo* y podrían ser considerados como una posible mejor alternativa terapéutica al 8-MOP.

#### PC-003

#### ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL REGISTRO DE MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS DE UN ÚNICO CENTRO

Romero Domínguez S, Sempere Talens A, Gómez Seguí I, Solves Alcaina P, Jarque Ramos I, Román Ortíz E, Mendizábal S,

Jannone Forés R, Carbonell Vaya R, Iacoboni García-Calvo GI, Balaguer Roselló A, Bonanad Boix S, Carpio MN, Sanz Alonso MÁ

H. La Fe

**Introducción:** Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten una misma fisiopatología: la lesión endotelial con formación de trombos en la microcirculación. Suelen cursar con anemia hemolítica microangiopática (AHMA), trombocitopenia y, en ocasiones, con afectación orgánica. Se distinguen dos grandes grupos de MAT: las clásicamente denominadas primarias que incluyen a la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), a las diferentes modalidades de síndrome hemolítico urémico (SHU) y a las relacionadas con la gestación. Por otra parte, las conocidas como secundarias, que incluyen fármacos, infecciones, neoplasias, trasplantes de órgano sólido (TOS) o de progenitores hematopoyéticos (TPH), enfermedades autoinmunes y otras causas. Existe poca información en cuanto a la incidencia de las MAT distintas a la PTT y al SHU. Nuestro estudio pretende aportar evidencia en cuanto a la incidencia de estas enfermedades y a las características clínico-biológicas de los pacientes.

**Métodos:** En este estudio retrospectivo de un único centro se analizaron inicialmente en un periodo de 6 meses (octubre de 2014 - abril de 2015) 22 pacientes con presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica. Tres de ellos fueron descartados por no cumplir criterios de MAT. De los 19 restantes, 3 (16%) eran primarias (SHUa) y 16 (84%) secundarias: 11 post-trasplante (8 post-TPH y 3 post-TOS), 2 en embarazo (síndrome HELLP), 2 por infección grave, 1 por neoplasia sólida activa y 1 sin causa clara.

**Resultados:** En la tabla 1 se muestran los principales datos clínico-biológicos al diagnóstico de los pacientes con MAT.

**Tabla1. Características clínico-biológicas.**

	Edad	Sexo (H), n (%)	Hb.	Pla.	LDH	Bi.	Cr.	Esquistocitos
<b>Mediana</b>	41		8,8	52000	1018	1,09	1,04	2
<b>Rango</b>	3 - 69	10 (53%)	3,7 - 10,8	7000 - 270000	686 - 3376	0,56 - 23,13	0,29 - 3,14	1 - 5

Ningún paciente requirió recambio plasmático urgente, 5 (26%) necesitaron recambio plasmático programado y 4 (21%) administración de eculizumab (los 3 pacientes con SHUa y una MAT post-trasplante de órgano sólido). Cinco pacientes fallecieron por causas no relacionadas con la MAT.

**Conclusiones:** Las MAT son enfermedades con una baja incidencia, sin embargo, las secundarias son mucho más frecuentes que las primarias tal y como se observa en nuestra serie. Además, dado la heterogeneidad de su presentación y la ausencia de signos, síntomas o hallazgos analíticos característicos, probablemente sean entidades infradiagnosticadas. Cabe destacar el subgrupo de MAT secundarias a trasplante, que constituyen más de la mitad de todos los casos, siendo un reto diagnóstico en la práctica diaria. La inclusión en este registro de un mayor número de casos podría ayudar a caracterizar este grupo de pacientes y contribuir al diagnóstico precoz de estas entidades.

**PC-004**

**USO DE PLERIXAFOR EN EL DÍA +5 DEL TRATAMIENTO CON G-CSF EN PACIENTES POBRES MOVILIZADORES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA (HUS)**

López Parra M, López Villar O, Alonso Álvarez S, Oreja MB, Ramos Sevillano I, Pinto Sierra J, Nieto MªJ, Del Cañizo C

Hospital Universitario De Salamanca

El tratamiento con plerixafor en el día +5 del tratamiento con G-CSF es más efectivo que el tratamiento con G-CSF solo en la movilización de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. En el tratamiento con G-CSF es en el día +5 en el que se advierte el pico máximo de CD34+ circulantes.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con plerixafor en el día +5 de pacientes pobres movilizadores.

**Material y Métodos:** El Servicio de Transfusión del HUS desarrolló en 2009 un protocolo asistencial para la movilización de pacientes, mayores de 18 años, diagnosticados de linfoma y mieloma múltiple (MM), candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Todos los pacientes reciben tratamiento con G-CSF (5µg/kg/12 horas) du-

rante 4 días, y se monitoriza la cifra de células CD34+ en sangre periférica (SP) en el día +5. Reciben tratamiento con plerixafor(0,24mg/kg/día) los pacientes que han sufrido un fallo de movilización previo, aquellos que en el día +5 del tratamiento con G-CSF presentan un recuento de células CD34+ en SP menor a 10/µl o a pacientes que tras la primera aféresis obtienen un producto cuyo conteo de CD34+ es menor a 1x10<sup>6</sup>/kg. Presentamos el análisis retrospectivo de casos consecutivos de los pacientes tratados con plerixafor.

**Resultados:** 329 pacientes recibieron tratamiento para movilización de progenitores hematopoyéticos desde 01.01.2009 a 30.04.2015 en nuestro centro. Se dispone de los datos de 272. 45 (14%) pacientes recibieron tratamiento con plerixafor. De ellos, el 64%, 18% y 18% fueron debidos a recuento de CD34+ en SP <10/µl, fallo de movilización o conteo de CD34+ <1x10<sup>6</sup>/kg, respectivamente. La edad de los pacientes fue de 59 años (31-70), el 49% eran hombres. El 49% estaba diagnosticado de linfoma no Hodgkin y el 41 y 9%, de MM y linfoma de Hodgkin respectivamente. Los pacientes recibieron una mediana de 6 ciclos de tratamiento previo (6-14). 4 pacientes recibieron lenalidomida. 5 pacientes presentaron fallo de movilización. La mediana de células CD34+ en el producto de aféresis fue de 2,72x10<sup>6</sup>/kg (1,86-6,67). El 49% de los pacientes precisó de una aféresis. 35 (87%) de los pacientes recibieron TAPH. La mediana de células CD34+ infundidas fue de 2,72 (1,86-6,67). Un paciente presentó fallo de injerto. La mediana del día de recuperación de neutrófilos y de plaquetas fueron el día +11 (9-14)y +12 (8-21) respectivamente. Ningún paciente presentó efectos adversos graves secundarios al plerixafor. Con este protocolo, se ahorró la visita de monitorización a 216 pacientes que no precisaron plerixafor.

**Conclusiones:** El tratamiento con plerixafor en el día +5 del tratamiento con G-CSF, en pacientes con linfoma y MM que, o bien han sufrido un fallo de movilización previo, o no alcanzan el umbral deseado de células CD34+ en SP tras tratamiento con G-CSF, o que tras la primera aféresis no consigue un conteo de CD34+ en el producto >1x10<sup>6</sup>/kg, ha demostrado ser efectivo para la consecución de un producto de aféresis con un conteo óptimo de células CD34+ para la realización de TAPH, consiguiendo un injerto adecuado. Con esta estrategia se ahorra la visita de monitorización al 80% de los pacientes

**PC-005**

**EXPERIENCIA DEL USO DE LA TRANSFUSIÓN MASIVA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SON ESPASES ENTRE 2010 Y 2014**

Ruiz de Gracia S, Pérez Montaña A, García Maño I, Gutierrez A, Ballester C, Besalduch J

Son Espases

**Fundamento y objetivo.** Se define como transfusión masiva (TM) la necesidad de al menos 10 concentrados de hematies (CH) en 24 horas como respuesta a una situación de hemorragia incontrolada. Sin embargo sigue sin haber consenso sobre los criterios que definen estas situaciones. El objetivo de este estudio fue analizar los eventos de TM en nuestro centro y las variables clínicas relacionadas con la mortalidad a las 24 horas del evento.

**Material y métodos:** A partir de los registros del Servicio de Transfusión del Hospital Universitario Son Espases se seleccionaron de forma retrospectiva todos los pacientes que precisaron al menos 10 concentrados de hematies en 24h durante el periodo de 2010 a 2014, recogiendo sus datos demográficos y clínico-biológicos.

**Resultados:** Se identificaron un total de 84 episodios de TM entre los años 2010 y 2014. La mediana de edad de los pacientes fue de 57 años (rango 15-88), de los cuales había 61 (73%) varones. Los datos descriptivos de consumo fueron los siguientes: se transfundieron 1236 CH (2.14% del total de CH transfundidos entre 2010 y 2014) con una mediana de 13 (10-36), 493 unidades de plasma (4.65% del total transfundido entre 2010 y 2014) con una mediana de 6 (0-14), 208 poolos de plaquetas (1.54% del total transfundido entre 2010 y 2014) con una mediana de 2 (0-9) y 152 crioprecipitados (8,13% del total transfundido entre 2010 y 2014) con una mediana de 0 (0-9). La mediana del ratio hematies:plasma fue de 2.67 (1.09-13) y la del ratio hematies:plaquetas fue de 5.58 (1.33-23). Analizamos la influencia de diversas variables en relación a la supervivencia a las 24 horas de la TM. La mortalidad a las 24 horas de la TM fue del 37%, sin diferencias según el sexo (p=0.59). La mayor mortalidad asociada a la TM a las 24 horas se observó en los politraumatismos (37%) y los sangrados por patología aórtica (27%). Las

únicas variables que influyeron de forma significativa sobre la mortalidad a las 24h fueron la cantidad de hematíes transfundidos ( $p=0.049$ ) y el ratio hematíes:plasma ( $p=0.027$ ), cuya mediana fue de 2.5 (1.09-13) en los que sobrevivieron frente a 3.43 (1.5-8) en los que no lo hicieron. Sin embargo ni sexo ( $p=0.59$ ), cantidad de plaquetas ( $p=0.63$ ), plasma ( $p=0.47$ ) transfundido o ratio hematíes:plaquetas ( $p=0.13$ ) tuvieron influencia sobre la mortalidad a las 24h.

**Conclusiones:** La TM se acompaña de una elevada tasa de mortalidad e implica un elevado consumo de componentes sanguíneos. En nuestra serie, hemos encontrado una asociación significativa entre una mayor cantidad de hematíes transfundidos y un mayor ratio hematíes:plasma y la mortalidad a las 24 horas. Sería necesario establecer protocolos de transfusión masiva en cada centro para unificar criterios a la hora de actuar.

## PC-006

### INFLUENCIA DE LOS PARÁMETROS HEMOREOLÓGICOS Y ANALÍTICOS EN LA AFÉRESIS DE CÉLULAS MONONUCLEADAS

Gómez Seguí I, Sarnago Gonzalo A, Fuster Lluch Ó, Solves P, Moscardó F, Carpio N, Laiz Marro B, Sanz Alonso MÁ

Hospital La Fe, Valencia

**Introducción:** El gradiente de sedimentación por centrifugación de la sangre podría verse afectado por los diferentes componentes plasmáticos que influyen en su viscosidad, así como por la morfología celular. En la mayoría de sistemas de recolección de células mononucleadas (CMN) se utiliza la centrifugación como método para establecer la capa leucocitaria. Nos planteamos si factores hemorreológicos y analíticos relacionados con la aféresis podrían influenciar la recolección celular en un contexto clínico.

**Material y Métodos:** Se incluyeron 63 pacientes sometidos a recolección de CMN en nuestra unidad de aféresis en el período de tiempo comprendido entre junio del 2014 y febrero del 2015. Todos ellos fueron movilizados usando G-CSF sólo o en combinación con Plerixafor. Antes de iniciar la recolección se extrajo una muestra para determinación de hemograma, células CD34+ circulantes, viscosidad plasmática y deformabilidad eritrocitaria (medida como índice de elongación (IE) a 12, 30 y 60 Pa), bioquímica y hemostasia básica. La recolección se realizó en un equipo SpectraOptia, procesando un mínimo de dos volúmenes y utilizando ACD-A como anticoagulante. En el producto recolectado se cuantificaron los leucocitos totales y células CD34+ mediante citometría de flujo. Se calculó el rendimiento del procedimiento como número de células CD34+ $\times$ 10<sup>6</sup>/kg obtenidas. La asociación entre variables cuantitativas se realizó mediante la correlación de Spearman y el análisis multivariante mediante regresión logística, considerando significativas aquellas variables con  $P<0.05$ . Los test estadísticos se realizaron en el programa SPSS.

**Tabla 1- Variables que correlacionan con el rendimiento de células CD34+.**

Parámetro	Mediana (Rango)	r	p
Hematíes (10 <sup>6</sup> / $\mu$ L)	4,36 (2,93-5,62)	0,54	<0,01
Hemoglobina (g/dL)	12,4 (8,7-16,7)	0,49	<0,01
Hematocrito (%)	38,6 (26,3-51,0)	0,48	<0,01
VCM (fL)	91 (82-101)	-0,38	0,01
HCM (pg)	30,1 (26,5-33,6)	0,28	0,03
RDW (%)	14,1 (12,3-23,2)	-0,32	0,01
IE12 (Pa)	43,4 (38,4-48,1)	-0,34	0,01
IE30 (Pa)	48,5 (43,9-53,4)	-0,38	<0,01
IE60 (Pa)	51,1 (46,4-56,9)	-0,39	<0,01
CD34+ circulantes preaféresis ( $\mu$ L <sup>-1</sup> )	55,7 (4,2-184,3)	0,79	<0,01
Proteínas totales (g/dL)	6,8 (5,8-8,0)	0,48	<0,01
Albúmina (g/dL)	4,3 (3,5-4,9)	0,47	<0,01

**Resultados:** Los pacientes presentaron una mediana de edad de 49 años (12-86), siendo el 48% de ellos varones. Treinta (48%) eran donantes sanos y el resto autólogos: leucemia aguda ( $n=8$ ), mieloma múltiple ( $n=9$ ), linfoma ( $n=10$ ) y otros tumores ( $n=6$ ). El rendimiento obtenido de células CD34+ fue de 3.0  $\times$ 10<sup>6</sup>/kg (0.3-10.0). Las variables que correlacionaron significativamente con el rendimiento se muestran en la Tabla 1. Las variables relacionadas con el procedimiento de aféresis (volumen depurado, velocidad de flujo y tiempo de aféresis), así como la viscosidad plasmática y sanguínea no se correlacionaron con el rendimiento de células CD34+. En el análisis multivariante sólo las células CD34+circulantes preaféresis,

las proteínas totales (PT) y el VCM de los hematíes alcanzaron significación estadística (Tabla 2). De estas variables predictoras del rendimiento, las PT presentaron una correlación inversa con el IE ( $\rho=0.36$ ,  $p<0.01$ ) mientras que el VCM mostró una correlación directa ( $\rho=0.35$ ,  $p<0.01$ ).

**Tabla 2-Variables predictoras del rendimiento de células CD34+ mayor de la mediana vs menor de la mediana.**

Parámetro	OR (IC 95%)	p
Proteínas totales (g/dL)	61,48 (2,71-139,26)	0,01
CD34+ circulantes preaféresis ( $\mu$ L <sup>-1</sup> )	1,05 (1,01-1,09)	0,02
VCM (fL)	0,73 (0,55-0,98)	0,04

**Conclusiones:** La asociación positiva de las proteínas o el hematocrito podrían reflejar el estado general del paciente. La relación inversa entre el rendimiento de la recolección y el VCM podría explicarse por la menor deformabilidad de los hematíes más pequeños. Además, un mayor entorno protéico favorecería una menor deformabilidad, mejor sedimentación de los hematíes y mejor establecimiento de la capa leucocitaria. Sin embargo, estos factores no afectaron significativamente al rendimiento de la recolección.

## PC-007

### SERIE DE CASOS DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PRECURSORES HEMOPOYÉTICOS CON INCOMPATIBILIDAD ABO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Botella Garcia C, Jimenez Martin A, Tenorio Nuñez MC, Moreno Jimenez G, Prasca Tapia S, Caro Navarro M, Marquet Palomares J, Mendez G, Lopez Gonzalez S, Garcia Gutierrez V, Javier Lopez J

Ramon y Cajal

La selección de donante idóneo para trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (alo-TPH) se ve influido por factores dependientes de la enfermedad, tiempo disponible para encontrar un donante y de las características de éstos. En un porcentaje no desdeñable se seleccionan donantes con incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO, suponiendo un reto en el manejo transfusional y en las complicaciones inmunohematológicas del periodo postrasplante.

**Objetivos:** Describir la experiencia en nuestro centro de alo-TPH con incompatibilidad ABO y analizar nuestros resultados.

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes sometidos a alo-TPH con incompatibilidad ABO entre julio de 2013 y mayo de 2015 en el Hospital Ramón y Cajal. Se analizaron sus características demográficas y los eventos inmunohematológicos durante el periodo postrasplante: eventos hemolíticos agudos (primeras 48 horas) y tardíos (3 meses); y aplasia pura de células rojas (APCR).

**Resultados:** De un total de 67 alo-TPH realizados, 26 presentaron incompatibilidad ABO: 12 mayor, 13 menor y 1 mixta. Presentamos sus características en la tabla 1. El tiempo de seguimiento fue entre 0.5 y 20 meses, con una mediana de 9 meses. Se observaron 6 reacciones hemolíticas inmediatas. La mayoría de los casos (5/6) presentaron incompatibilidad mayor, y los progenitores provenían de sangre periférica (5/6). Los valores medios observados fueron: hemoglobina (Hb) 10.1g/dL, bilirrubina total 1.42mg/dL y LDH 827 mg/dL. Es práctica en nuestro centro el lavado de hematíes del producto en los casos de incompatibilidad ABO. Se constataron 4 casos de hemólisis tardía en los primeros 3 meses, 3 de ellos en pacientes con incompatibilidad mayor ABO, y uno en menor. Se definieron por dependencia transfusional, elevación aislada de bilirrubina y LDH, aumento de reticulocitos y estudio inmunohematológico positivo (Coombs Directo y Eluido). Se objetivaron dos casos de APCR (anemia arregenerativa severa, biopsia de médula ósea compatible y estudio inmunohematológico negativo) en pacientes con incompatibilidad mayor. Uno de los pacientes, diagnosticado de LMC con quimera mixta, recibió una única infusión de Linfocitos de donante ( $5 \times 10^5$ /Kg linfocitos CD3). El segundo paciente, trasplante haploideéntico por linfoma de Hodgkin en quimera completa, se trató con bajada de inmunosupresión y EPO. Los dos pacientes salieron de la aplasia (el primero en el mes 10 y el segundo en el mes 7). Actualmente manejan cifras de Hb >13 g/dL y quimera completa. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de incompatibilidad y la independencia transfusional a los 3 meses del trasplante, pudiéndose explicar por diversos factores: EICH, fármacos mielotóxicos y hemorragias. Se

alcanzó independencia de transfusión en el mes +3 post-TPH en el 42% de los pacientes. Tampoco se observaron diferencias en el tiempo de injerto leucoplaquetar en función de la incompatibilidad ABO. No hubo ninguna muerte atribuible a complicaciones secundarias a la incompatibilidad ABO. La selección de donantes con incompatibilidad ABO aumenta las complicaciones post-TPH, siendo necesario mayor seguimiento inmunohematológico. La tasa de complicaciones que requirieron intervención terapéutica fue baja y la mortalidad nula. El estudio inmunohematológico en estos casos es de crucial importancia para la detección precoz y seguimiento de dichas complicaciones.

Tabla 1.

TIPO DE INCOMPATIBILIDAD	SEXO (V/M)	Edad (años) Mediana y rango	ACONDICIONAMIENTO (Ablativo/RIC)	FUENTE PROGENITORES (SF/MO/SCU)	DIAGNOSTICO (LMA/LLA/Utros)	DONANTE (DE, DNE, Haplo)
MAYOR (12)	8/5	38 (20-64)	9/4	9/3/1	6/2/5	3/7/3
MENOR (13)	8/4	56.5 (39-62)	4/8	12/0/0	6/2/4	6/4/2
MIXTA (1)	1/0	30	0/1	1/0/0	0/0/1	0/0/1
TOTAL (26)	17/9	54 (29-60)	13/13	22/3/1	12/4/10	9 / 11/ 6

**PC-008**

**RESULTADOS DE LOS INCIDENTES TRANSFUSIONALES POR HEMOSIDEROSIS EN NUESTRO CENTRO EN 2013 Y 2014**

Morente Constantín E, Romero Martínez FJ, Garrido Collado MdP, García Ruiz MA, Gómez Morales M, Gutiérrez Pimentel MJ, Cruz Díaz AJ, Pérez González JA, Jurado Chacón M

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

El Sistema de Hemovigilancia recoge y analiza incidentes relacionados con la donación, la preparación de los componentes sanguíneos y la transfusión en los Centros y Servicios de Transfusión hospitalarios. Su fin es conocer reacciones y efectos adversos para prevenirlos y mejorar la seguridad transfusional. Los pacientes dependientes de transfusiones reciben un exceso de hierro con cada transfusión: un concentrado de hematíes contiene 200-250 mg de hierro (1 mg/ml), que se acumula de forma gradual en diferentes tejidos. Las transfusiones con concentrados de hematíes en un volumen  $\geq 120$  mL/kg de peso pueden ocasionar sobrecarga de hierro, que se correlaciona con niveles de ferritina en suero iguales o mayores a 1000  $\mu\text{g/L}$ . La sobrecarga puede detectarse tras 10-20 concentrados de hematíes transfundidos, aumentando el riesgo de morbimortalidad.

*Pacientes, Material y Métodos:* Se estudió a los pacientes hematológicos con sobrecarga férrica en los años 2013 y 2014 analizando las determinaciones del nivel de ferritina de los pacientes en la UGC de Hematología. También se usó la base de datos del sistema informático del servicio de transfusión y se recogió el historial transfusional de los pacientes que han recibido más de 10 concentrados de hematíes, correlacionándose con ferritina superior a 1000  $\mu\text{g/L}$ .

*Resultados:* En 2013, se notifican 57 casos, 32 hombres y 25 mujeres, entre 20 y 87 años, de media de 56 años, transfundidos con concentrados de hematíes. Los resultados varían entre 10 y 73 concentrados (media de 25). Los niveles de ferritina postransfusional superaron los 1000  $\mu\text{g/L}$ , con media de 2869  $\mu\text{g/L}$ . La imputabilidad y gravedad se registró como no evaluable. En 2014 se han notificado 76 casos de edades entre 24 y 83 años (media: 56 años), con 50 hombres y 26 mujeres. El número de concentrados transfundidos varió entre 10 y 130 (media: 31). Las cifras de ferritina postransfusionales oscilaron entre 1041 y 15190  $\mu\text{g/L}$ . Con respecto a la imputabilidad, 23 fueron grado 2, 43 grado 1 y 10 no evaluables. La gravedad se registró como no evaluable.

Tabla 1. Casos notificados en 2013 y 2014

Año.	Número de casos.	Edad media.	Media de concentrados por paciente.	Ferritina postransfusional.
2.013	57	56	25	Media de 2.869 $\mu\text{g/L}$
2.014	76	56	31	Valores entre 1041-15190 $\mu\text{g/L}$

*Conclusiones:* Es muy importante seguir los niveles de ferritina en pacientes politransfundidos. El uso óptimo (seguro, eficiente y clínicamente eficaz) de los componentes y que la transfusión se realice en cuando el paciente la necesite es fundamental para disminuir el riesgo de hemosi-

derosis. La quelación puede disminuir la morbilidad en los pacientes con dependencia transfusional y sobrecarga férrica. En el informe anual del SAS, destaca la incorporación al Sistema de Hemovigilancia de las notificaciones de hemosisiderosis postransfusional, aunque han sido sólo 4 los hospitales comunicantes, por lo que se debe trabajar en este campo. Creemos que es fundamental establecer protocolos de actuación para mejorar la notificación de los incidentes por hemosisiderosis al Sistema de Hemovigilancia.

**PC-009**

**BIOSIMILAR DE G-CSF VERSUS LENOGRASTIM PARA LA MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA EN DONANTES SANOS**

Calderón-Cabrera C<sup>1</sup>, Carmona González M<sup>1</sup>, Serrano Chacón M<sup>a</sup>D<sup>1</sup>, Martín Sánchez J<sup>1</sup>, Pérez-Simón JA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UGC Hematología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena/Instituto de Biomedicina de Sevilla/Universidad de Sevilla

*Introducción:* Los estudios sobre eficacia y seguridad del biosimilar de G-CSF frente a filgrastim o lenograstim en donantes son aún escasos y, en particular, no hay ningún estudio que lo compare frente a lenograstim. En el presente estudio comparamos los resultados de movilización en donantes sanos con biosimilar de G-CSF (Zarzio<sup>®</sup>) frente a un grupo movilizado con lenograstim.

*Material y métodos:* Desde marzo de 2013 a abril de 2015, un total de 18 donantes familiares sanos fueron sometidos a movilización de progenitores de sangre periférica mediante el uso de biosimilar de G-CSF y 22 donantes fueron movilizados con lenograstim. El objetivo fue obtener  $5 \times 10^6/\text{Kg}$  células CD34+. Todas las aféresis se realizaron con los separadores celulares Cobe Spectra/ Cobe OPTIA/ Fenwal Amicus.

*Resultados:* Dieciocho donantes recibieron biosimilar de G-CSF a una dosis de 11.3  $\mu\text{g/Kg/día}$  (10-13.7) durante 5 días (4-6) y 22 lenograstim a dosis de 11.6  $\mu\text{g/Kg/día}$  (10-14) igualmente durante 5 días (4-6) ( $p=0.459$ ). Las características basales de los donantes fueron equivalentes entre ambos grupos. El diagnóstico más frecuente entre los receptores fue el de leucemia aguda mieloblástica en ambos grupos siendo el trasplante de hermano HLA idéntico la modalidad de trasplante más realizada con un caso de haploidéntico en cada grupo. La movilización fue buena y en todos los donantes se pudo alcanzar una cifra de células CD34+ adecuada para el trasplante previsto. Solo hubo que administrar una dosis de plerixafor en un donante de cada grupo por movilización insuficiente. La media de procedimientos de aféresis fue de 1.3 (1-2) en el grupo de G-CSF biosimilar y 1.5 (1-2) en el de lenograstim ( $p=0.381$ ). No se observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos en cuanto al número de CD34x10e6/l circulante (78 y 54,  $p=0.21$ ) el 5º día de tratamiento ni en el número de CD34x10e6/Kg (5.7 y 5.8,  $p=0.563$ ) obtenido en el producto de aféresis. Ninguno de los donantes presentó efectos secundarios graves aunque se observó una mayor incidencia de mialgias severas en los donantes movilizados con biosimilar (50% vs 36%,  $p=0.365$ ) sobre todo cuando la dosis de G-CSF fue superior a 10  $\mu\text{g/Kg}$ . Con una mediana de seguimiento de 9 meses (1-24) no se ha observado toxicidad a largo plazo en ninguno de los donantes. Todos los pacientes recibieron el trasplante e injertaron adecuadamente.

*Conclusiones:* El tratamiento con el biosimilar de G-CSF es seguro y efectivo para movilización de progenitores hematopoyéticos en donantes sanos. Dosis superiores a 10  $\mu\text{g/Kg}$  parecen tener peor tolerancia clínica. En todos los donantes se pudo obtener la cifra requerida para el tipo de trasplante previsto. Son necesarios estudios prospectivos que confirmen su seguridad a largo plazo.

**PC-010**

**CLÍNICA DEL SÍNDROME HIPERHEMOLÍTICO EN ESPAÑA**

Vagace Valero JM<sup>1</sup>, Corbacho Hernandez A<sup>2</sup>, Vazquez Godoy T<sup>2</sup>, Gonzalez Fernandez FA<sup>3</sup>, Pascual García T<sup>4</sup>, Urrutia Maldonado E<sup>5</sup>, Gómez Vázquez MJ<sup>6</sup>, Nieto Campuzano JB<sup>7</sup>, Aguinaco Culebras MR<sup>8</sup>, De la Maya Retamar MD<sup>1</sup>, García Dominguez M<sup>1</sup>, Suarez-Varela Pineda S<sup>2</sup>, Moreno Risco B<sup>2</sup>, Toro Barahona J<sup>2</sup>, Delgado Casado E<sup>2</sup>, Alonso Escobar N<sup>2</sup>, Campano Val J<sup>2</sup>, Rincón Ferrari R<sup>2</sup>, Bajo Gómez R<sup>2</sup>, Gervasini Rodriguez G<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Hospital Materno Infantil de Badajoz. Servicio de Hematología; <sup>2</sup>Hospital Infanta Cristina de Badajoz. Servicio de Hematología; <sup>3</sup>Hospital Clínico San Car-

los Madrid. Servicio de Hematología; <sup>4</sup>Hospital de Alcalá de Henares Madrid. Servicio de Hematología; <sup>5</sup>Hospital Virgen de las Nieves Granada. Servicio de Oncohematología Pediátrica; <sup>6</sup>Hospital de Móstoles Madrid. Servicio de Hematología; <sup>7</sup>Hospital Morales Meseguer Murcia. Servicio de Hematología; <sup>8</sup>Hospital Universitario Juan XXIII Tarragona. Servicio de Hematología; <sup>9</sup>Departamento de Farmacología. Universidad de Extremadura Badajoz

**Introducción:** El síndrome hiperhemolítico (SHH) es una complicación transfusional caracterizada por hemólisis intravascular precipitada y acentuada por la transfusión que fue descrita en la drepanocitosis y cuya patogenia es desconocida.

**Material y Métodos:** A través del grupo de eritropatología de la SEHH y de la SEHOP se envió un cuestionario a los Servicios de Hematología con los criterios de SHH para que informaran de los casos detectados en España.

**Resultados:** Se recogieron 8 casos de SHH en 5 adultos y tres niños. Solo dos padecían enfermedad drepanocítica. La mayoría (5) tenían una delta-beta talasemia homocigota. La esplenectomía resultó eficaz en 4 de estos pacientes. Una paciente que no fue diagnosticada ni tratada falleció. En la tabla 1 se resumen los datos clínicos y en la tabla 2 los datos analíticos de estos pacientes.

**Tabla 1. DATOS CLÍNICOS TI: Talasemia intermedia (deltabetao homocigota) SAS: Síndrome Anémico Severo. TL: Tiempo desde la transfusión hasta inicio síntomas (días). STA: síndrome torácico agudo. SHF síndrome hemofagocítico. Cort:corticoides. Igs: inmunoglobulinas. Epo: eritropoyetina. \*El SHH no fue identificado en esta paciente. RC: Remisión completa. N° TX: Número de Transfusiones recibidas durante el SHH.**

Nº	Edad (años) Sexo	Enfermedad de base	TI	Síntomas	Complicaciones	Tratamiento		Nº TX	Evaluación
						1ª línea	2ª línea		
1	9, M	TI	15	SAS, fiebre, hemoglobinuria, ictericia.	Secuestro esplénico	Cort+Igs	Esplenectomía	6	RC
2	28, M	TI	24	SAS, fiebre, hemoglobinuria, dolor dorsal, lumbal y cefalea.	Secuestro esplénico	Cort+Epo	Rituximab Rituximab, Flucloxacilina	164	RC
3	41, M	TI	28	SAS, fiebre, hemoglobinuria, dolor abdominal.	Secuestro esplénico	Cort+Igs+Epo	Rituximab Rituximab, Colchicina, Enoxumab	23	RC
4	36, F	TI	17	SAS, fiebre, hemoglobinuria, dolor abdominal.		Cort+Igs	Esplenectomía	4	RC
5	39, F	Drepanocitosis	5	SAS, fiebre, hepatomegalia dolorosa.	Síndrome del cuadrante superior	Cort+Igs		-	RC
6	4, F	Beta talasemia mayor	30	SAS, fiebre, hemoglobinuria.		Cort+Igs+Epo	TMO	13	RC
7	32, F	Def Drepanocítica (Bb SC)	10	SAS, fiebre, dolor pleurítico.	TVP en MID, STA, SHF, Falso Mielograma	NO*		2	Exitus
8	6, F	Talasemia intermedia (Beta+ deltalata)	39	SAS, fiebre, hemoglobinuria.		Cort+Igs	Rituximab Carbimab	3	Recidiva y RC

**Tabla 2. DATOS ANALÍTICOS. N° TX: número de transfusiones previas al SHH (Síndrome Hiperhemolítico). Ac: Anticuerpo. TAD: Test de Coombs Directo. Hb: Hemoglobina. IPR: índice de producción reticulocitaria. BI: Bilirrubina indirecta. Hp: Haptoglobina.**

Nº	N° TX	Anticuerpos Pre-SHH	TAD	Ac post SHH	Hb gr/dl	IPR %	LDH (U/L)	BI (mg/dl)	Hp (mg/dl)
1	2	-	NEG	-	4.4	0.41	2821	10.2	<0
2	7	-	POS CM	Auto Ac: Crioglobulina (anti I)	2.3	0.21	4110	4.8	7.9
3	0	-	NEG	Anti-c, Anti-E	2.7	0.25	499 (N < 230)	3.7	<6
4	2	-	POS	Anti-e, Anti-c, Anti-Cw, Anti-Jka, Anti-P1	4.5	0.54	4400	4.1	0
5	6	-	NEG	-	3.1	-	3083	5.3	<8.8
6	1	Anti Jkb	NEG	-	3.3	0.42	702	3.5	<7.1
7	0	Anti Lea	POS	Auto Ac Panaglutinina	6.7	-	1056	-	<7.6
8	1	-	?	Anti-Jka, Anti-e.	4.7	-	-	-	-

**Conclusion:** El SHH es una complicación transfusional poco conocida, potencialmente mortal de no ser identificada y tratada a tiempo. En nuestro país presenta una especial incidencia en pacientes con delta beta talasemia.

**PC-011**

**VALORACION DE UN PROGRAMA DE OPTIMIZACION DE VALORES DE HEMOGLOBINA PREVIO A CIRUGIA**

Ballester I, Davalos L, Goterris R, Arbona C

H. Clínico Universitario

Esta bien determinado que los valores bajos de hemoglobina previa a cirugía potencialmente sangrante se relacionan con la necesidad de transfusión.

**Objetivo:** Analizar la instauración de un programa para el control de la anemia en pacientes pendientes de cirugía con el fin de optimizar su situación y disminuir la necesidad de transfusión de hematies. El programa fue diseñado conjuntamente con el servicio de anestesia con el fin de minimizar los tiempos y no retrasar intervenciones oncológicas. En la consulta de valoración anestésica los pacientes con cirugía potencialmente sangrante son remitidos al Servicio de transfusión (ST) si la hemoglobina (extraída <48h antes) es <12 g/dl, o <10 g/dl para cualquier otra cirugía. En el ST son vistos en el mismo día, se les realiza una breve historia para orientar la causa de la anemia, ampliamos el estudio analítico en muestra guardada en laboratorio y se orienta tratamiento para iniciar en <48 horas si procede. Los pacientes son reevaluados para constatar respuesta en 2 semanas, e intervenidos en la 3-4 semana. Para el tratamiento usamos: 1. Ferroterapia ev (Fe carboximaltosa), 2. Ferroterapia oral, en intervenciones no urgentes, 3. Eritropoyetina +/- Ferroterapia, 4. Transfusión de CH previo a cirugía, 5. Otros (Vit B12/fólico). Consideramos respuesta cuando al menos se incrementa 1 g/dl la Hb en un mínimo de 15 días. En 12 meses se han incluido un total de 150 pacientes: 70V/80M, edad 65,1±33. 13 de ellos por Hb<10 y cirugía no sangrante, 50 con muy bajo riesgo en nuestro centro (mastectomía, histerectomía, RTU) y 87 con cirugía de alto riesgo (cirugía abdominal tumoral, cirugía cardiaca, lobectomía, prótesis de cadera/rodilla, cistectomía, principalmente). La Hb previa fue 9,57±0,7 g/dl, VCM 80±0,7 fl. La ferropenia sola fue la causa más frecuente de anemia (57%) (fe 27 mg/dl, IST 7,6%, ferritina 54 mg/dl, transferrina 303 mg/dl) seguida por anemia de proceso crónico (22%) y multifactorial (10%), por QT (5%) y otras (5%). Tratamiento: 50 pacientes recibieron Fe oral, 50 Fe ev, 27 Epo +/- Fe, 7 con Hb <8, hemorragia activa se decidió cirugía sin esperar a recuperación, 8 otros (vitB12/fólico), en anemia por Qt se decidió esperar a recuperación de nadir. Del total de pacientes incluidos se observó respuesta (>1 g/dl Hb) en 104 de ellos, 27 no respondieron (en 6 de ellos la IQ se realizó en 15 días), 7 no acuden a control y dos no se intervinieron. La Hb media pre IQ del total del grupo fue 11.17 g/dl. El 28% de los pacientes requirieron transfusión (media 3 CH): 12 (44%) de los que no respondieron, 23 (22%) de los que respondieron al tratamiento y los 7 que fueron directamente a cirugía sin tratamiento. Todos los pacientes transfundidos lo fueron por cirugías potencialmente sangrantes.

**Conclusiones:** El programa instaurado consigue optimizar los niveles de Hb en la mayoría de los pacientes, aunque queda por dilucidar si esto consigue disminuir la necesidad de transfusión para cada tipo de IQ. Es necesario una comunicación fluida entre los servicios quirúrgicos y el ST para no retrasar la cirugía en pacientes que la necesiten de forma prioritaria.

**PC-012**

**APLICACION DEL ANÁLISIS DE PROCESOS A LA SEGURIDAD DE LA TRANSFUSIÓN SANGÜÍNEA**

Sanz C, López-Púa Y, Jiménez M, Ponce R, Gamir M, Perea D, Pereira A

Hospital Clínico

La mayoría de los accidentes transfusionales graves se deben a errores humanos. En este estudio nos propusimos explorar la geografía de tales errores a lo largo del proceso de la transfusión. Para ello, recurrimos a las herramientas de la dinámica y control de procesos.

**Material y métodos:** Se revisaron todos los incidentes transfusionales reportados en los últimos 6 años en un hospital con más de 30.000 transfusiones anuales. Se analizaron tres tipos de incidentes paradigmáticos: el error de prescripción (transfusión innecesaria), la transfusión real o potencial al paciente equivocado y la transfusión real o potencial de un producto erróneo.

**Resultados:** Se identificaron 276 errores de prescripción, 206 de paciente equivocado y 101 de producto erróneo. Entre los errores de prescripción, el 39% se detectaron en el Servicio de Transfusiones, el 57% en la cabecera del paciente justo antes de la transfusión y el 4% después de la transfusión. En cuanto a la transfusión real o potencial al paciente equivocado, el 10% de los errores se produjeron en la prescripción, el 76% en la extracción de la muestra de sangre, el 6% en el Servicio de Transfusiones y el 8% en la cabecera del paciente. Estos errores se detectaron en el Servicio de Transfusiones (83% de los casos), en la cabecera del paciente antes de la transfusión (8%) y tras la transfusión (9%). En lo que hace referencia al producto erróneo, el médico prescriptor cometió el 26% de los errores, la enfermera extractora el 1%, el Servicio

de Transfusiones fue responsable del 49% y el 24% se cometieron en la cabecera del paciente. Estos errores se detectaron en el Servicio de Transfusiones (35%), en la cabecera antes de la transfusión (30%) y tras la transfusión (35%). Entre las consecuencias de los errores analizados cabe destacar 5 reacciones hemolíticas agudas (4 por incompatibilidad ABO y una por anti-Fya) y 15 pacientes que recibieron sangre no irradiada.

**Conclusiones:** Los sistemas de seguridad propios del proceso de la transfusión son capaces de detectar la gran mayoría de los errores que se cometen en las fases iniciales de tal proceso. Es necesario, sin embargo, reforzar los sistemas de seguridad en la fase final del proceso, en la cabecera del paciente. La metodología empleada ha demostrado ser útil para detectar los puntos débiles del proceso de la transfusión y, sobre todo, para poner de manifiesto aquellos aspectos que deben reforzarse.

**PC-013**

**REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE LAS GESTANTES RH NEGATIVAS NO INMUNIZADAS CON GAMMAGLOBULINA ANTI D EN LA SEMANA 28 DE GESTACIÓN**

Olazabal Herrero J, Fernández Fernández E, Urrutia Rodríguez S, Angomas Jiménez E, Eusebio Ponce E, Fernández Fontecha E, García Frade J

Hospital Universitario Rio Hortega

**Introducción:** La enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido por incompatibilidad Rh es una complicación del embarazo potencialmente grave y prevenible, gracias a la administración de gammaglobulina anti D (IgG antiD) a las gestantes Rh(-). La administración de la IgG antiD en la semana 28 de gestación forma parte del cuidado rutinario de las gestantes Rh(-) y ha demostrado eficacia en la prevención de la aloinmunización por antiD.

**Métodos:** Desde Julio de 2012 hasta mayo de 2015 se han registrado dentro del sistema de calidad de nuestro servicio, todas las gestantes Rh(-) que no han recibido la IgG antiD en la semana 28 (27-30) así como el momento de su administración y el motivo por el que no se administró en la semana 28 de gestación.

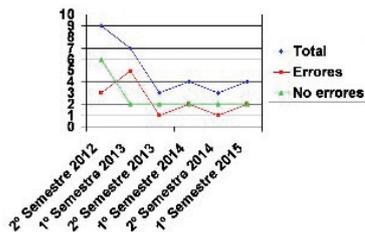


Figura 1.

Tabla 1 Número de casos detectados por semestre.

Semestre	Nº Gestantes total	Nº Gestantes debido a errores	Nº de Gestantes NO debido a errores
2º de 2012	9	3	6
1º de 2013	7	5	2
2º de 2013	3	1	2
1º de 2014	4	2	2
2º de 2014	3	1	2
1º de 2015	4	2	2

**Resultados:** En los 35 meses de registro se han atendido a 917 gestantes Rh(-) con escrutinio de anticuerpos irregulares negativo, de las que 30 (3,27%) no recibieron la IgG antiD en la semana 28 de gestación (27-30). La IgG antiD no se administró en su momento debido a errores del personal sanitario o del sistema en 14 casos (46,7%) y debido a las gestantes en 13 casos. Los otros 3 casos se debieron al cambio de centro sanitario durante el embarazo por mudanza. De los 14 casos debidos a errores, 5 eran extranjeras y un caso era una gestante D parcial tipoV. De los 13 casos debidos a las gestantes, 3 fueron embarazos no controlados. Los casos totales y debidos a errores, detectados en cada semestre se muestran en la figura 1. El momento de administración de la IgG antiD fue: 7 casos en la semana 31, 3 en la 32, 2 en la 33, 3 en la 34, 2 en la 35, 3 en la 36, 3 en la 37, 3 en la 38, 1 en la 39 y 2 tras el parto. Una gestante no recibió la IgG antiD ya que se detectó tras el parto y el recién

nacido (RN) fue Rh(-). De los 30 RN, 17 eran Rh(+) y 10 Rh(-). 2 gestantes no dieron a luz en nuestro centro y 1 sigue actualmente embarazada. El número total de semanas de retraso en la administración de la IgG antiD en los casos con RN Rh(+) fue de 131. En ningún caso se produjo sensibilización por antiD.

Tabla 2. Momento de la detección de gestantes que no han recibido la IgG anti D en la semana 28 de gestación.

Semana de Gestación	Número de Gestantes
31	7
32	3
33	2
34	3
35	2
36	3
37	3
38	3
39	1
Tras el parto	3

**Conclusiones:** A pesar de incluir esta actividad preventiva dentro de un sistema de calidad, resulta muy complicado administrar esta dosis de IgG antiD al 100% de gestantes Rh(-). En nuestro registro casi la mitad de las gestantes que no recibieron esta dosis de IgG antiD se debió a errores en el personal o en el sistema y por lo tanto se podrían haber evitado. Con nuestro control de calidad parece que hemos podido reducir el número de errores en cada semestre, de 5-3 a 1-2. Según los resultados de nuestro registro se debe prestar especial atención a las gestantes extranjeras y a las que cambian de centro hospitalario durante el embarazo.

**PC-014**

**ALOINMUNIZACIÓN EN GESTANTES ENTRE 2009 Y 2014 EN LA COMARCA DE LA MARINA ALTA**

Abad Gosálbez A<sup>1</sup>, Sánchez Migallón A<sup>1</sup>, Company Calabuig AM<sup>1</sup>, Pacios Alvarez A<sup>1</sup>, Ferrer MR<sup>1</sup>, López Sánchez P<sup>1</sup>, Callao Molina V<sup>2</sup>, Ortíz de Salazar MI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Dénia; <sup>2</sup>Centro Transfusiones de Valencia; <sup>3</sup>Centro de Transfusiones de Alicante

**Introducción:** Se desconoce hasta ahora la frecuencia de gestantes aloinmunizadas en la Comunidad Valenciana, si bien gracias al proyecto MAMI para el registro de esta patología, en un futuro cercano será un dato previsiblemente disponible. La información sobre la incidencia de aloinmunización y tipo de aloanticuerpos puede ayudar al desarrollo de estrategias para un mejor control y manejo de las gestantes.

**Métodos:** Hemos registrado de forma prospectiva entre los años 2009 y 2014 inclusive a las gestantes en la Comarca de la Marina Alta en las que se detecta aloinmunización, el momento en el que se detecta, el tipo y título del aloanticuerpo, el resultado de la gestación, así como la evolución del recién nacido.

**Resultados:** El cociente entre gestantes aloinmunizadas/número de partos en los años de estudio ha sido: 8/1169 en el año 2009, 5 /1160 en 2010, 5/1216 en 2011, 5/1235 en 2012, 5 /1122 en 2013 y 4 /1137 en 2014, presentando un aloanticuerpo por lo tanto 0,54% del total de las gestantes controladas. En el total de las 32 gestantes aloinmunizadas, los aloanticuerpos detectados han sido por orden de frecuencia: anti D (12), Anti E (5), anti Le(a) (4), anti M (3), anti Kell (2), en el resto se han detectado con la misma frecuencia (1) anti C, anti c, anti Fyb, anti Yta, anti H, anti N. Es de destacar que en 5 pacientes se detectó un anticuerpo débil en el que no se llegó a detectar especificidad. En cuanto a los recién nacidos, 7 tuvieron el coombs directo positivo, siendo en 4 de ellos debido a un anti D, y en el resto de forma unitaria por anti C, anti c, anti E. Dos de los recién nacidos requirieron exanguinotransfusión.

**Conclusiones:** El perfil de aloinmunización en las gestantes de la Marina Alta sigue el patrón más habitual, siendo los aloanticuerpos dirigidos frente antígenos Rh los más frecuentes. A pesar de los controles gestacionales y de la administración de inmunoglobulina anti D, el anti D es el más frecuentemente encontrado. A destacar la detección de un anti H y un anti Yta por tratarse de una zona con una alta tasa de inmigración.

**PC-015**

**RENDIMIENTO DEL PROCESO DE OBTENCIÓN DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS MEDIANTE UN SISTEMA ABIERTO**

García Raso A<sup>1</sup>, Sánchez S<sup>2</sup>, Pascual A<sup>3</sup>, Casamayor G<sup>3</sup>, Francés A<sup>3</sup>, Llamas P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz; <sup>2</sup>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; <sup>3</sup>Hospital Universitario Infanta Elena

**Introducción:** La definición de PRP es muy controvertida. La única definición defendida consistentemente, define el PRP como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal. El PRP se puede obtener de forma manual mediante “técnica abierta” o mediante kits desechables con “técnica cerrada” (diferente velocidad de centrifugación, doble centrifugación, etcétera). Dependiendo del sistema empleado, las concentraciones de plaquetas, leucocitos, eritrocitos y factores de crecimiento pueden variar. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) no considera necesaria una autorización caso por caso, pero si unas garantías mínimas exigibles para el uso de este tipo de productos (INFORME/V1/23052013 publicado el 23-05-2013).

**Resultados:** Se obtuvieron de media 5,57±0,82 mL de PRP (4,5-7 ml). La tabla 1 muestra las concentraciones medias de plaquetas y leucocitos obtenidas en las distintas fracciones analizadas. La concentración de leucocitos es interesante conocerla debido a que el objetivo era preparar PRP y pobre en leucocitos, ya que es posible preparar PRP y rico en leucocitos. Se aprecia que la concentración de plaquetas en el PPP es similar a la concentración en SP, la concentración en PPP es el 103,92% respecto a la SP. Sin embargo la concentración de plaquetas en el PRP es del 175,38% respecto a la SP y del 168,67% respecto al PPP. Durante el proceso de infiltración, y durante un periodo de seguimiento mínimo de 30 días tras la misma, no se registraron incidencias ni reacciones adversas en ninguno de los pacientes tratados.

**Comentarios:** La obtención de PRP y pobre en leucocitos mediante un sistema abierto es una técnica segura y eficaz. A pesar de que el rendimiento mediante el sistema abierto es inferior al que se obtiene mediante kit comerciales la aplicación del PRP obtenido en sistema abierto está resultando eficaz según algunos resultados preliminares. Además la técnica abierta tiene la importante ventaja de suponer un coste mucho menor.

**Plaquetas x 10<sup>3</sup>/µL**



**Tabla 1. Concentración de plaquetas y leucocitos en SP, PPP y PRP. Media ± DE.**

	Plaquetas x 10 <sup>3</sup> /µL	Leucocitos x 10 <sup>2</sup> /µL
SP	251,57±58,83	7,92±3,05
PPP	261,42±104,15	0,11±0,42
PRP	441,21±199,52	0,75±1,35

**PC-016**

**EL REQUERIMIENTO TRANSFUSIONAL DE LOS PACIENTES ANCIANOS CON FRACTURA DE CADERA PUEDE DISMINUIR CON TRATAMIENTO CON HIERRO INTRAVENOSO DURANTE EL INGRESO. RESULTADOS COMPARATIVOS DE DOS PAUTAS DE MANEJO**

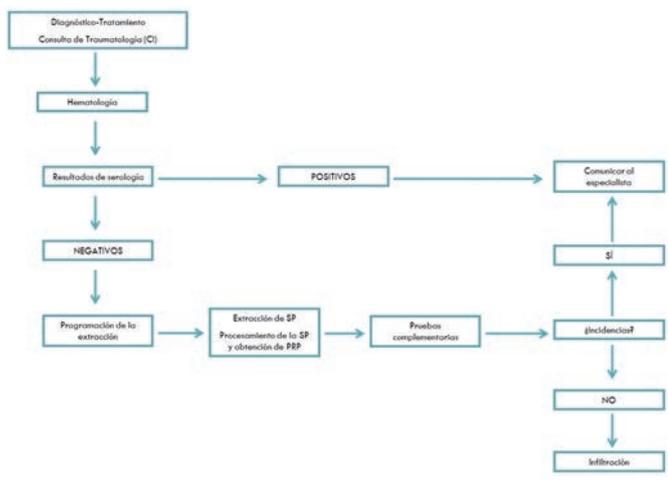
Mora Casado A, Herráez García R, Bielza Galindo R, Massó Asensio P, Roldán Pérez A, Giménez Mesa E, Vázquez Paganini E, Vaquero Martín S, Morcuende GG, Ha Dong TT, Cortés Maya S, Manuel Ismael Asensio M, Ventosinos Martínez MP, Sánchez Alcántara MD

Hospital Universitario Infanta Sofía

**Introducción y Objetivos:** La fractura de cadera (FC) en el anciano es un problema de salud de gran frecuencia que impacta negativamente sobre la calidad de vida y la dependencia posterior. La anemia es un hallazgo muy frecuente en estos pacientes tanto al ingreso como durante su estancia hospitalaria, y condiciona tanto un mayor gasto transfusional como los resultados globales de la intervención. En nuestro centro se ha implantado una vía clínica multidisciplinar que monitoriza al paciente durante el ingreso por FC. El objetivo de este estudio es valorar si el manejo perioperatorio con hierro intravenoso (Fe iv.) de manera universal puede disminuir los requerimientos transfusionales durante el ingreso de los pacientes ancianos con fractura de cadera y comparar dichos requerimientos en dos grupos de pacientes con diferente política de administración de Fe iv.

**Material y métodos:** Se incluyen 390 pacientes mayores con FC totales, distribuidos en 185 pacientes durante el año 2011 y 205 pacientes en el año 2014. En el primer grupo se realizó un tratamiento con Fe iv. si la ferritina era menor de 100 µg/L y/o el índice de saturación de la transferrina (IST) era menor de 20%. En el segundo grupo se realizó un tratamiento con Fe iv de manera universal independientemente del estudio del hierro. En ambos grupos, los pacientes tratados recibían 600 mg de hierro sacarosa totales durante su estancia. Se registran durante el ingreso los datos de hemoglobina (Hb) al ingreso y al alta, tipo de fractura y de tratamiento, Anticoagulación/Antiagregación, procedencia (domicilio/Residencia), riesgo anestésico ASA, unidades de hematies concentrados (HC) transfundidas, índices funcionales (Cruz Roja funcional e I De Barthel) y cognitivos (Cruz Roja mental), complicaciones, estancia media y prequirúrgica y destino al alta.

**Resultados:** En el año 2011 se transfunde el 62,7% de los pacientes mayores ingresados con fractura de cadera frente a un 55,6% de los pacientes en 2014. La media de transfusiones por paciente fue de 1,85 unidades de hematies concentrados (U de HC) en el año 2011, frente a 1,15 en el año 2014. Entre los pacientes transfundidos, en 2011 reciben como media 3 U de HC y en 2014 una media de 2,28 U de HC. En ambos gru-



**Figura 1: Circuito para la infiltración con PRP en pacientes traumáticos**

**Métodos:** Se han incluido en el estudio 100 pacientes tratados con PRP. El PRP se obtuvo según el siguiente protocolo mediante una técnica abierta cumpliendo las garantías de calidad, eficacia, trazabilidad e información de la AEMPS. Una vez obtenidos 36ml de SP para la obtención del PRP se procederá a la obtención del mismo mediante centrifugación a 280g durante 15 minutos (Tª ambiente). Para llevar a cabo la infiltración de cada uno de los pacientes se siguió el circuito que se muestra en la figura 1. De cada paciente se obtuvieron muestras de PRP, plasma pobre en plaquetas (PPP) y sangre periférica (SP) con las que se realizó un hemograma en el analizador ADVIA 2120 (Siemens Healthcare Diagnostics).

pos se evidencia que la menor Hb al ingreso influye en un mayor requerimiento transfusional durante el ingreso.

**Conclusión:** El manejo con hierro intravenoso en los pacientes mayores con fractura de cadera puede reducir las necesidades transfusionales de estos pacientes, tanto el número de pacientes transfundidos como las U de CH por paciente transfundido. Un adecuado manejo ambulatorio de la anemia puede repercutir en un menor consumo transfusional y una mejor evolución en los pacientes con FC. Son necesarios más estudios para valorar la pauta de feroterapia adecuada en estos pacientes.

## Biología Hematológica: Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular

### PC-017

#### ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE EVOLUCIÓN CLONAL EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA MEDIANTE FISH Y SECUENCIACIÓN DEL EXOMA COMPLETO

Hernández Sánchez M<sup>1</sup>, Rodríguez AE<sup>1</sup>, Hernández JÁ<sup>2</sup>, Abáigar M<sup>1</sup>, Benito R<sup>1</sup>, Robledo C<sup>1</sup>, Lumbreras E<sup>1</sup>, Hernández-Sánchez JM<sup>1</sup>, Martín AA<sup>1</sup>, Alcoceba M<sup>1</sup>, Puig N<sup>1</sup>, García de Coca A<sup>3</sup>, De las Heras N<sup>4</sup>, Rodríguez JN<sup>5</sup>, Aguilar C<sup>6</sup>, Queizán JA<sup>7</sup>, Alonso JM<sup>8</sup>, De la Fuente I<sup>9</sup>, Galende J<sup>10</sup>, Martín Núñez G<sup>11</sup>, González M<sup>1</sup>, Hernández Rivas JM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicios de Hematología; IBSAL; IBMCC; CIC Universidad de Salamanca-CSIC; Hospital Universitario; Salamanca; España; <sup>2</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario Infanta Leonor; Universidad Complutense de Madrid; Madrid; España; <sup>3</sup>Servicio de Hematología; Hospital Clínico Universitario; Valladolid; España; <sup>4</sup>Servicio de Hematología; Hospital Virgen Blanca; León; España; <sup>5</sup>Servicio de Hematología; Hospital Juan Ramón Jiménez; Huelva; España; <sup>6</sup>Servicio de Hematología; Hospital Santa Bárbara; Soria; España; <sup>7</sup>Servicio de Hematología; Hospital General; Segovia; España; <sup>8</sup>Servicio de Hematología; Hospital Río Carrión; Palencia; España; <sup>9</sup>Servicio de Hematología; Hospital Río Hortega; Valladolid; España; <sup>10</sup>Servicio de Hematología; Hospital del Bierzo; Ponferrada; León; España; <sup>11</sup>Servicio de Hematología; Hospital Virgen del Puerto; Plasencia; Cáceres; España

**Objetivo:** Analizar las variaciones a nivel de alteraciones genéticas, tanto cromosómicas como de mutaciones del exoma, en pacientes con LLC durante la evolución de la enfermedad.

**Métodos:** De un total de 2.129 LLCs, 291 tenían analizado más de un momento de FISH (11q, 12, 13q, 14q y 17p). Los análisis se limitaron a 96 LLCs con datos clínicos y al menos 2 FISH en los que el primer momento de FISH fue previo al tratamiento. Además, en 23 casos se secuenció el exoma en los 2 momentos evolutivos (20.794 genes; 201.121 exones).

**Resultados:** 1. El análisis de FISH mostró que el 32,3% de los pacientes con LLC (31/96) presentaban evolución clonal determinada por la adquisición de alteraciones cromosómicas ("ALT CROM"). Las "ALT CROM" más frecuentemente adquiridas fueron 17p- y 11q- (50% y 20% de los enfermos, respectivamente). 2. En el 77,4% de las LLCs con evolución clonal (24/31), la adquisición de "ALT CROM" se produjo tras el tratamiento. En el resto (22,5%; 7/31), que no recibieron tratamiento entre los 2 momentos de FISH, la evolución clonal coincidió con la progresión clínica en la mayoría de los casos (71,4%; 5/7). Curiosamente, los 2 casos con evolución clonal sin progresión clínica adquirieron "ALT CROM" no asociadas con mal pronóstico (13q- y +12, respectivamente). 3. Las LLCs con evolución clonal progresaron más que los que no presentaron evolución clonal (93,5% vs 78,5%; P=0,05). Además, se observó una asociación significativa de progresión clínica y evolución clonal determinada por la adquisición de 11q- o 17p- (100% vs 81,8%; P=0,02). 4. El análisis de los exomas reveló un total de 190 mutaciones ("MUT") detectadas sólo en el 2º momento analizado. De los pacientes que habían progresado, todos adquirieron nuevas "MUT" (mediana 3,5 [2-73]). Entre ellos, 3 LLCs adquirieron una "MUT" en genes drivers (dos en BIRC3 y otro en TP53). Por el contrario, los casos que no habían progresado no adquirieron "MUT". 5. Al estudiar las "MUT" que aumentaban en más del doble en la segunda muestra analizada, en el grupo de LLC que habían progresado, 3 enfermos presentaron un aumento de "MUT" en genes drivers de LLC (MYD88 y TP53). El resto de pacientes no adquirían ni presentaban un aumento importante de mutaciones en genes drivers, pero todos excepto uno ya tenían una mutación en el primer momento (TP53, NOTCH1, SF3B1 o POT1). Por otra parte, un paciente que no había progresado clínicamente presentaba un aumento importante de un clon con SF3B1 mutado. Este enfermo progresó clínicamente un año más tarde. 6. Todos los pacientes con tratamiento entre los dos momentos secuenciados presentaron "MUT" en genes frecuentemente mutados en la LLC. Tres enfermos adquirieron "MUT" en TP53 mientras que 1 adquirió "MUT" en ATM. En los otros 2 casos se observó la presencia de un clon resistente al tratamiento (SF3B1 o KRAS mutado, respectivamente).

**Conclusiones:** 1. La evolución clonal determinada por la adquisición de "ALT CROM" está presente en más de un tercio de las LLCs y se asocia con progresión clínica. 2. Las alteraciones genéticas más frecuentemente adquiridas se localizan en las regiones cromosómicas 17p y 11q, tanto a nivel de "ALT CROM" (17p- y 11q-) como a nivel de "MUT" (TP53,

ATM o BIRC3). 3. El tratamiento podría acelerar el proceso de evolución clonal mediante la selección de clones con "ALT CROM" y/o "MUT" resistentes al tratamiento.

FIS:PI12/00281;n°306242-NGS-PTL;SEHH y Junta de Castilla y León (MHS)

#### PC-018

##### ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO DE MUESTRAS EN FRESCO CON SOSPECHA DE LINFOMA EN EL LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA Y SU CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA CON ANATOMÍA PATOLÓGICA

Ferrer Lores B<sup>1</sup>, Gomez Calafat M<sup>2</sup>, Pérez Martínez A<sup>3</sup>, Amat Martínez P<sup>2</sup>, Terol Castera MJ<sup>2</sup>, Remigia Pellicer MJ<sup>2</sup>, Teruel Casaus A<sup>2</sup>, Castillo Valero I<sup>4</sup>, Ortuño García F<sup>5</sup>, Yagüe Arenas N<sup>6</sup>, Montagud Porta M<sup>7</sup>, Ferrandez Izquierdo A<sup>2</sup>, Navarro Cubells B<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario De Valencia \*Beca Sehh 2015; <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario Valencia; <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario Valencia \*Beca Sehh 2014-2015; <sup>4</sup>Hospital De Sagunto; <sup>5</sup>Hospital General Universitario Morales Meseguer; <sup>6</sup>Hospital Francesc De Borja De Gandia; <sup>7</sup>Hospital Comarcal De Vinaroz

**Introducción:** El Laboratorio de Hematología posibilita la orientación diagnóstica de las neoplasias linfoides a partir de su estudio morfológico, por Citometría de Flujo, estudio citogenético; ya sea mediante cariotipo convencional o técnicas de hibridación *in situ* con sondas específicas, y estudio molecular con análisis de clonalidad IgH, TCR. Su principal valor radica en que proporciona una orientación diagnóstica rápida y sobre muestras muy pequeñas. Sin embargo no se aplica de forma rutinaria en todos los laboratorios para la evaluación de tejidos sólidos con sospecha de linfoma. El principal objetivo de este estudio es analizar la correlación diagnóstica de las muestras biológicas mediante CF respecto a la anatomía patológica (gold estándar). Como objetivos secundarios se valorará la capacidad diagnóstica de la CF según la obtención y el origen de la muestra, así como la correlación con pruebas de biología molecular y citogenética.

**Métodos:** Se analizaron un total de 182 muestras de cinco centros hospitalarios, Hospital Clínico Universitario de Valencia (n=111), Hospital de Sagunto (n=22), Hospital General Universitario Morales Meseguer (n=21), Hospital Francesc De Borja De Gandia (n=20) y Hospital Comarcal de Vinaroz (n=8) estudiadas entre Febrero 2011 y Abril de 2015. El tipo de muestras estudiadas fueron adenopatías (n=135), tejidos blandos (n=38) y piel (n=9) habiéndose obtenido tras linfadenectomía/biopsias (n=152), biopsia cilindro mediante radiología intervencionista (n=26) y PAAF (n=4). Su contenido fue remitido en fresco al laboratorio de Anatomía Patológica (AP) y parte al Laboratorio de Hematología donde la muestra fue procesada para CF, biología molecular y citogenética.

**Resultados:** De las 182 muestras analizadas, en 113 (62%) se obtuvo una concordancia diagnóstica (CF y AP), en 58 (32%) la CF no fue concluyente (sí la AP) y en 11 restantes (6%) la muestra no fue apta para estudio. En la mayoría de los casos discordantes no se disponían de marcadores específicos: 25 (13,7%) E. Hodgkin, 4 (2,2%) L. anaplásicos, 4 (2,2%) linfadenitis reactiva, 2 (1,1%) linfadenitis granulomatosa, 1 (0,6%) Sdr. linfoproliferativos post TPH, 9 (5%) T. sólidos y 13 (7,2%) Sdr. linfoproliferativo B. En las 13 muestras diagnosticadas de Sdr. linfoproliferativo B no concluyente por CF: 5 eran L. folicular (1 biopsia cutánea y 4 linfadenectomías), 3 casos LDCG-B (1 cilindro, 1 linfadenectomía y 1 biopsia cerebral), 2 LDCG-B rico en células T (esplenectomía y adenopatía axilar), 1 marginal cutáneo, 1 linfoma zona gris (LH - LDCG-B) y 1 L. Burkitt (PAAF). Se detectó clonalidad IgH (40/103) y TCR (15/87) por biología molecular en muestras con concordancia diagnóstica. En 9/80 de los casos la muestra del FISH fue diagnóstica.

**Conclusiones:** En el análisis de nuestra serie comprobamos la elevada rentabilidad diagnóstica del estudio de tejido sólido en fresco en el laboratorio de Hematología, con una buena correlación diagnóstica con Anatomía Patológica, aportando rapidez en la orientación diagnóstica y complementariedad en casos dudosos. Conviene destacar la importancia de obtención de una muestra de buena calidad (adenectomía siempre que sea posible) y las dificultades que ofrecen las biopsias cutáneas para el diagnóstico de patologías linfoides.

#### PC-019

##### ESTUDIO MUTACIONAL MEDIANTE NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS) EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD) DE ALTO RIESGO Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA SECUNDARIA (LMAS) TRATADOS CON FÁRMACOS HIPOMETILANTES SEGÚN EL PROTOCOLO DEL GRUPO CETLAM SMD-ALTO RIESGO (2009)

Cabezón MM<sup>1</sup>, Bargay J<sup>2</sup>, Xicoy B<sup>1</sup>, Palomo L<sup>3</sup>, Marcé S<sup>1</sup>, Guardia R<sup>4</sup>, Brunet S<sup>5</sup>, Pedro C<sup>6</sup>, Tormo M<sup>7</sup>, Ademà V<sup>8</sup>, Garcia A<sup>9</sup>, Escoda L<sup>10</sup>, Font X<sup>11</sup>, Rámila E<sup>12</sup>, Valcárcel D<sup>13</sup>, Martí JM<sup>14</sup>, Borrás J<sup>2</sup>, Feliu E<sup>1</sup>, Millá F<sup>1</sup>, Zamora L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ICO Badalona - Hospital Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca contra la leucèmia Josep Carreras; <sup>2</sup>Hospital Son Llàtzer; <sup>3</sup>Institut de Recerca contra la leucèmia Josep Carreras. Campus Germans Trias i Pujol; <sup>4</sup>ICO Girona - Hospital Josep Trueta; <sup>5</sup>Hospital de Sant Pau; <sup>6</sup>Hospital del Mar; <sup>7</sup>Hospital Clínic de Valencia; <sup>8</sup>Institut de Recerca contra la leucèmia Josep Carreras. Campus Germans Trias i Pujol.; <sup>9</sup>Hospital Arnau de Vilanova; <sup>10</sup>Hospital Joan XXIII; <sup>11</sup>Hospital Verge de la Cinta; <sup>12</sup>Hospital Parc Taulí; <sup>13</sup>Hospital Vall d'Hebron; <sup>14</sup>Hospital Mútua de Terrassa

**Fundamentos y Objetivos:** En la última década la aplicación de nuevas tecnologías han identificado diversas mutaciones implicadas en las neoplasias hematológicas.

**Objetivo:** definir el perfil mutacional del ADN al diagnóstico en 29 pacientes con SMD y LMA secundaria que han sido tratados con azacitidina.

Tabla 1. Resultados a nivel de variaciones detectadas.

Grupo citológico	Nº variaciones encontradas	Nº variaciones con consecuencias genéticas	Nº variaciones con consecuencias clínicas
LMAs	698	40	25
LMAs	681	28	16
AREB-2	661	29	14
AREB-1	618	28	13
CRDM-SA	632	32	17
AREB-2	636	32	14
AREB-2	674	43	20
AREB-2	643	27	14
LMMC	643	36	23
ARSA	667	24	12
LMAs	539	38	19
AREB-1	593	29	13
LMMC	646	29	14
LMAs	778	32	20
AREB-2	789	98	22
AREB-1	747	25	11
CRDM	767	28	14
AREB-1	742	27	11
LMAs	778	21	9
AREB-2	778	26	8
AREB-2	711	32	14
AREB-1	557	27	16
LMAs	585	21	11
AREB-2	658	33	14
CRDM	632	28	16
AREB-2	713	38	22
LMAs	538	26	15
AREB-2	582	37	20
CRDM	601	30	16

**Material y Métodos:** Se ha extraído el ADN de 29 muestras de médula ósea al diagnóstico (7 LMAs, 10 AREB-2, 5 AREB-1, 3 CRDM, 1 CRDM-SA, 1 ARSA y 2 LMMC). Se han utilizado los reactivos SeqCap EZ y KAPA Library Preparation Kit (Roche) para enriquecer el ADN de los exones de interés de 83 genes relevantes en neoplasias mieloides mediante un panel customizado (ABL1, AEBP2, ASXL1, ATRX, BCOR, BCORL1, BRAF, CALR, CBL, CBLB, CDH13, CDH3, CDKN2A, CEBPA, CREBBP, CSF3R, CSNK1A1, CTCF, CTNNA1, CUX1, DNMT3A, EED, EP300, ETV6, EZH2, FLT3, GATA1, GATA2, GCAT, GNAS, HRAS, IDH1, IDH2, IKZF1, IRF1, JAK2, JAK3, JARID2, KDM6A, KIT, KRAS, LUC7L2, MECOM, MLL, MLL2, MPL, NF1, NPM1, NRAS, PDGFR, PDGFRB, PHF6, PHLPP1, PTEN, PTPN11, RAD21, RPS14, RUNX1, SALL4, SBDS, SETBP1, SF1, SF3A1, SF3B1, SFPQ, SH2B3, SMC1A, SMC3, SPARC, SRSF2, STAG1, STAG2, SUZ12, TERC, TERT, TET2, TGM2, TIMM50, TP53, U2AF1, UMODL1, WT1 y ZRSR2) y se han analizado en la plataforma MiSeq de Illumina. Se han recogido los datos de respuesta al tratamiento y supervivencia de todos los pacientes.

**Resultados:** Los archivos que genera la plataforma MiSeq se han analizado con el software VariantStudio (Illumina) (Tabla1). El número de variaciones con posibles consecuencias clínicas se ha establecido utilizando las herramientas predictoras de posible impacto de una sustitución aminoácida en la estructura y función proteica (PolyPhen-2 y Sift). El promedio de alteraciones detectadas por categoría citológica puede observarse en la Tabla2. Los genes más frecuentemente alterados son: TET2, TP53, ASXL1 y DNMT3A.

**Tabla 2. Promedio de alteraciones detectadas por categoría citológica**

	Nº pacientes	Promedio de alteraciones detectadas por paciente
LMAs	7	16,43
AREB-2	10	16,2
AREB-1	5	12,8
CRDM	3	15,3
CRDM-SA	1	17
ARSA	1	12
LMMC	2	18,5

**Conclusiones:** El número de variaciones en pacientes con LMAs y AREB-2 es superior que en AREB-1. El resto de grupos está poco representado para ser valorados. Los genes que se han encontrado más frecuentemente alterados concuerdan con los descritos en la literatura. El efecto de estas mutaciones en la respuesta a AZA está siendo evaluado.

Financiado por PI11/02519, Celgene España y 2014 SGR225 (GRE).

**PC-020**

**EMPLEO DE TÉCNICAS ADICIONALES A LA CITOGENÉTICA CONVENCIONAL EN LOS CASOS DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) CON CARIOTIPO NO VALORABLE**

Gómez Seguí I, Such E, Luna I, López Pavía M, Ibañez M, Moreno I, Andres M, Zamora L, Fernandez P, Oltra S, Rivas C, Jerez A<sup>1</sup> Fernandez C, Barragan E, Ribera JM, Cervera J, Sanz MA

Hospital La Fe; Valencia

**Introducción:** Pese a la importancia del cariotipo en la LLA, no siempre es posible obtener un resultado valorable. La utilización de técnicas adicionales a la citogenética molecular de uso accesible en el laboratorio de diagnóstico hematológico podría mejorar la información genética en estos casos.

**Métodos:** Se incluyeron todos aquellos pacientes diagnosticados de LLA con muestra disponible del momento del diagnóstico (pellet celular, RNA o DNA). El criterio limitante de inclusión fue un resultado no valorable en el estudio del cariotipo. En estos casos se realizó detección de t(9;22) y reordenamiento MLL, además de t(12;21) en los casos pediátricos, mediante FISH o mediante PCR en tiempo real. Se realizó estudio de microdeleciones intragénicas mediante MLPA (MRC Holland<sup>®</sup>) con el kit P335-A1/B1, que incluye varias sondas para los genes *CDKN2A/B*, *PAX5*, *EBF1*, *ETV6*, *BTG1*, *RB1* y la región X-PAR1. También se estudió el patrón de expresión de las distintas isoformas del gen *IKZF1*. Los pacientes recibieron tratamiento según los esquemas vigentes en el hospital de origen, la mayoría de ellos según protocolos PETHEMA.

**Resultados:** De los 347 pacientes con muestra disponible, 101 (29%) obtuvieron un resultado no valorable en el estudio de citogenética convencional. Las características generales de ambos grupos fueron similares, excepto mayor frecuencia de pacientes mayores en el grupo con cariotipo no valorable y mayor tasa de resistencia a la quimioterapia de inducción (que no se mantuvo en los pacientes <65 años). En estos pacientes con citogenética no valorable se realizaron estudios genéticos adicionales obteniendo los resultados resumidos en la Tabla 1. En total, 65 (64%) pacientes mostraron alteraciones, con una media de 1,4 alteraciones (rango 0-6). Las más frecuentes fueron las deleciones de *CDKN2A*, *CDKN2B*, *IKZF1* y *PAX5*, y la t(12;21). En el análisis univariante, las deleciones de *BTG1* asociaron una peor supervivencia global (SG) (28% vs 70% a los 3 años; P=0,032), junto con la edad (dividida en <10, ≥10 y <65, ≥65 años), la hemoglobina (<12 g/dL) y el ácido úrico elevado. En cuanto a la supervivencia libre de recaída (SLR), las deleciones de *IKZF1* y de *EBF1* asociaron peor pronóstico (50% vs 78%, P=0,05; 33% vs 76% a los 3 años, P=0,004; respectivamente), al igual que la edad

y la presencia de masa mediastínica. Sin embargo en el multivariante tan sólo la edad mantuvo su significación. Los pacientes con o sin alteraciones detectadas mediante estas técnicas adicionales no mostraron diferencias en cuanto a SG, SLR o resistencia.

**Conclusiones:** El empleo de estas técnicas adicionales a la citogenética convencional permitió detectar una alteración genética en el 65% de los casos, con las utilidades diagnósticas y de seguimiento de enfermedad que esto conlleva. Además, las deleciones de *EBF1*, *IKZF1* y *BTG1* podrían indicar un peor pronóstico en estos pacientes.

**Tabla 1. Alteraciones encontradas en la serie mediante técnicas adicionales a la citogenética convencional.**

Pruebas adicionales (estudiados)	n (%)
<b>FISH (n=48;48%)</b>	
t(9;22)	4 (9)
t(12;21)	7 (16)
reordenamiento MLL	3 (7)
<b>Isoformas IKZF1 (n=91;90%)</b>	
IK6	7 (8)
<b>MLPA (n=83; 82%)</b>	
IKZF1	14 (17)
EBF1	3 (4)
CDKN2A	26 (31)
CDKN2B	21 (25)
PAX5	13 (16)
ETV6	9 (11)
BTG1	7 (8)
RB1	10 (12)
X-PAR	3 (4)

**PC-021**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE ESFEROCITOSIS HEREDITARIA MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO Y RESISTENCIA GLOBULAR OSMÓTICA**

Cordón Gallego L, Marín Payá JC, Ruiz Jurado P, Sempere Talens A, Sellés A, Molina C, Martínez Y, García Blanes C, Dasí Carpio M<sup>ª</sup>Á, Argiles B, Izquierdo S, Pérez Sirvent M<sup>ª</sup>L, Sanz Alonso M<sup>ª</sup>A

Hospital Universitario y Politécnico La Fe

**Introducción:** El diagnóstico de esferocitosis hereditaria (EH) mediante la prueba de resistencia globular osmótica (RGO) carece de suficiente especificidad y sensibilidad y puede verse alterado por factores no relacionados con defectos citoesqueléticos de los hematíes. La citometría de flujo (CMF) estudia la disminución de la media de intensidad de fluorescencia (MIF) del marcador eosina-5-maleimida (EMA), con gran afinidad de unión a la proteína de la banda 3, presente en la membrana de hematíes normales, permitiendo confirmar el diagnóstico de EH sospechado con la prueba de RGO y el análisis morfológico.

**Material y Métodos:** Se estudiaron por CMF muestras de sangre periférica en EDTA de 55 pacientes remitidos con sospecha diagnóstica de EH. La RGO se realizó en 52 de ellos. Todos disponían de hemograma. La técnica de CMF se realizó para cada muestra incluyendo siempre un control. Para marcar los hematíes se utilizó EMA (0'5 mg/mL), según la técnica de King et al. Los resultados de CMF se expresaron como el cociente del valor MIF para EMA de la muestra problema con respecto a la muestra control. Se estableció el punto de corte en 0,8. Se consideró negativo un cociente mayor o igual a 0,8 y positivos los valores inferiores a 0,8.

**Resultados:** Se estudiaron mediante CMF 49 pacientes pediátricos y 6 adultos (34 hombres y 21 mujeres) con una media de edad de 9,87 años (15 días - 71 años). El resultado mediante el test de EMA por CMF fue positivo en 32 casos (58,18%) y negativo en 23 (41,82%). La media de los cocientes obtenidos mediante CMF fue de 0.913 para los casos negativos (rango 0.808-1.048) y de 0.698 para los positivos (0.797-0.623). No se observaron diferencias importantes en las medias de hemoglobina (g/dL), VCM (fL), ADE (%), CHCM (g/dL), reticulocitos (mil/uL y %), plaquetas (mil/mm<sup>3</sup>) y leucocitos (mil/mm<sup>3</sup>) entre el grupo con resultados CMF-negativos (11,71; 83,74; 14,73; 33,38; 0,11; 3,14; 272,72; 8,22, respectivamente) y el grupo con resultados CMF-positivos (11,69; 83,26; 18,54; 34,29; 0,30; 8,30; 364,91; 10,27, respectivamente). En todos los casos con CMF positiva el diagnóstico final fue de EH. La concordancia entre la CMF y la RGO fue de 88,46%. En 6 pacientes los resultados fueron discordantes (10,90%): 2 casos CMF-positivos fueron RGO-negativos y en 4 casos CMF-negativos la RGO fue positiva. No hubo

discrepancias entre el resultado de CMF y el estudio morfológico (presencia o no de esferocitos). En los 2 casos con CMF-positiva el diagnóstico final fue de EH, mientras que en los negativos se excluyó este diagnóstico.

**Conclusión:** La técnica de CMF ha demostrado ser más sensible y rápida que la RGO y apoya los resultados observados mediante citología para la detección de EH, contribuyendo al diagnóstico de estos pacientes. Los resultados demuestran la utilidad de esta prueba en el despistaje de los enfermos con esta sospecha clínica. Es necesaria la ampliación de esta serie de pacientes que permitirá confirmar estos resultados.

## PC-022

### FRECUENCIA DE MUTACIONES EN EL GEN DE LA CALR EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA JAK2V617F NEGATIVOS

Xandri M<sup>1</sup>, Zamora L<sup>1</sup>, Cabezón M<sup>1</sup>, Velez P<sup>2</sup>, Marcé S<sup>3</sup>, Boqué C<sup>2</sup>, Xicoy B<sup>1</sup>, Fernández C<sup>4</sup>, Domínguez D<sup>1</sup>, Gallardo D<sup>4</sup>, Granada I<sup>1</sup>, Ruiz-Xivillé N<sup>1</sup>, Cisneros A<sup>1</sup>, Grau J<sup>1</sup>, Campos D<sup>1</sup>, Santafé E<sup>1</sup>, Villena C<sup>1</sup>, Ribera JM<sup>4,1</sup>, Millá F<sup>1</sup>, Feliu E<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ICO Badalona. Hospital Germans Trias i Pujol. Institut d'Investigació contra la Leucèmia Josep Carreras.; <sup>2</sup>ICO-Hospitalet. Hospital Duran i Reynals.; <sup>3</sup>ICO Badalona. Hospital Germans Trias i Pujol. Institut d'Investigació contra la Leucèmia Josep Carreras- Campus ICO; <sup>4</sup>ICO-Girona. Hospital Josep Trueta

**Antecedentes:** En la última edición de la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la mutación JAK2V617F se incorporó en los criterios mayores para el diagnóstico de la Policitemia Vera (PV). A pesar de no ser una mutación específica de la PV, JAK2V617F se encuentra en el 90-95% de los pacientes con PV, los casos JAK2V617F negativos pueden presentar mutaciones en el exón 12 de JAK2 (2%). Recientemente Broséus et al. describió mutaciones en la Calreticulina (CALR) en pacientes con PV JAK2 negativas (exón 12 y exón 14) contrariamente a lo que se había descrito en la literatura.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio ha sido analizar el estado mutacional de la CALR en un grupo de pacientes diagnosticados de PV JAK2 negativas.

**Métodos:** Se incluyeron un total de 138 pacientes diagnosticados de PV según criterios de la OMS de 2008 y en conformidad con la Declaración de Helsinki. De estos 138 pacientes 81 eran hombres y 57 mujeres con edades comprendidas entre 37-95 años. Se extrajo de ADN genómico de muestras de médula ósea o de sangre periférica utilizando columnas de silicagel (QIAamp DNA Blood mini kit, Qiagen). Todas las muestras se codificaron y analizaron a ciegas para las mutaciones JAK2V617F y CALR.

**Resultados:** De los 138 pacientes estudiados, 108 presentaban la mutación de JAK2V617F (78%). De los 30 pacientes JAK2V617F wild-type no se ha encontrado ningún caso con la CALR mutada.

**Conclusión:** El estudio de mutaciones de JAK2V617F en nuestra serie de pacientes con PV demuestra clonalidad en el 78% de los pacientes, porcentaje algo inferior al descrito en la literatura. No encontramos ningún caso JAK2V617F negativo y CALR mutada, contrariamente a lo publicado por Broséus et al. y coincidiendo con el resto de la literatura. 2014 SGR225 (GRE) Generalitat de Catalunya, economical support from Fundació Internacional Josep Carreras and Obra Social "la Caixa" and from Celgene Spain.

## PC-023

### VALOR PRONÓSTICO DE IL6 EN PACIENTES CON MASTOCITOSIS SISTÉMICA

Mayado Colino A<sup>1</sup>, Teodosio Gonçalves C<sup>2</sup>, Garcia Montero AC, Rodriguez Caballero A, Matito Bernechea A<sup>3</sup>, Morgado Tena JM<sup>3</sup>, Muñoz C<sup>4</sup>, Jara Acevedo M, Álvarez Twose I<sup>3</sup>, Sánchez Muñoz L<sup>3</sup>, Matarráz Sudón S, Caldas Pontes C, Muñoz Gonzalez JI, Escribano Mora L, Orfao De Matos A

<sup>1</sup>Servicio General de Citometría (NUCLEUS); Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC/USAL and IBSAL) y Departamento de Medicina; Universidad de Salamanca; España; <sup>2</sup>Departamento de Inmunología; Erasmus MC; University Medical Center Rotterdam; Rotterdam; Holanda; <sup>3</sup>Centro de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha (CLMast); Hospital Virgen del Valle; Toledo; España; <sup>4</sup>Red Española de Envejecimiento y 4Fragilidad (REIICEF) Instituto de Salud Carlos III; España

**Introducción:** Las mastocitosis sistémicas (MS) son un grupo heterogé-

neo de enfermedades que presentan niveles plasmáticos alterados de IL6 e IL13. Sin embargo, hasta el momento, no se ha llevado a cabo un estudio simultáneo de los niveles plasmáticos de IL1β, IL6, IL13, CCL23 y clastrina en pacientes con MS al diagnóstico y así poder valorar su potencial impacto en el pronóstico de la enfermedad.

**Métodos:** Los niveles plasmáticos de IL1β, IL6, IL13, CCL23 y clastrina se midieron en 75 pacientes con MS -66 Mastocitosis Sistémicas Indolentes (MSI) y 9 Mastocitosis Sistémicas Agresivas (MSA)- y se analizó su impacto a nivel pronóstico en los pacientes con MSI, agrupando los casos de acuerdo al grado de afectación de las líneas hematopoyéticas por la mutación activante D816V de KIT.

**Resultados:** Los pacientes con MS presentaron niveles elevados de IL1β, IL6 y CCL23 en comparación con los individuos sanos. Sin embargo, sólo los niveles de IL6 y CCL23 se vieron incrementados en función de la severidad de la enfermedad. Además, el incremento en los niveles plasmáticos de IL6 se observó en los pacientes con formas indolentes de la enfermedad, concretamente a pacientes con MSI y afectación por la mutación de KIT en más de una línea hematopoyética (MSI-ML), pero con mayor riesgo de progresar. Estos pacientes también presentaban una mayor frecuencia de aparición de organomegalias en comparación con el resto de MSI-ML. Cabe destacar que todos los pacientes con MSI que progresaron tenían niveles plasmáticos de IL6 elevados al diagnóstico.

**Conclusión:** Los pacientes con MS presentan un perfil de citoquinas alterado al diagnóstico. El incremento en los niveles plasmáticos de IL6 podría ser un biomarcador temprano de progresión de la enfermedad entre los pacientes con MSI, concretamente en los pacientes de mayor riesgo de progresión que presentan la mutación de KIT multilínea. Fondo de Investigaciones Sanitarias -FIS-Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Madrid, España (ref. P111/02399, FEDER); y Fundación Ramon Areces, Madrid, España (ref. CIVP16A1806).RTICC (Red Temática de Investigación Cooperativa en Cancer, ref. RD12/0036/0048, FIS, FEDER).

## PC-024

### EL ANÁLISIS DE MUTACIONES CSF3R EXIGE DESCARTAR LA POSIBILIDAD DE POLIMORFISMOS

Torres Miñana L, Bilbao C, Santana G, Galindo C, Gomez-Casares MT, De la Iglesia S, Lemes A, Molero T

HUGC Dr Negrín

**Introducción:** El receptor para el factor estimulante de colonias de granulocitos (CSF3R), contribuye a la proliferación y diferenciación granulocítica de células progenitoras mieloides. Las primeras mutaciones de CSF3R fueron descritas hace años en aproximadamente el 30 - 40% de los pacientes con neutropenia congénita severa y en alrededor del 80% de éstos cuando evolucionaban a leucemia mieloblástica aguda (AML). Recientemente, se han descubierto mutaciones que activan al CSF3R en el 80% de las leucemias neutrofilicas crónicas.

**Métodos:** Hemos analizado las mutaciones en CSF3R en una serie de 41 casos que incluyeron 2 trastornos mielodisplásicos/mieloproliferativos, 11 pacientes con leucocitosis, 18 con neutropenias, 4 con síndromes mielodisplásicos, 1 con leucemia de células plasmáticas y 5 Neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMP). El estudio de mutaciones consistió en analizar por HRM los exones 14 y 17 de CSF3R seguido de secuenciación Sanger para confirmar los casos positivos. Para completar el estudio se analizó la saliva de los pacientes con mutaciones en CSF3RA para encontrar la mutación en línea germinal.

**Resultados:** Se encontraron 3 mutaciones en CSF3R que tras el análisis posterior fueron etiquetadas de polimorfismos. Un paciente con neutrofilia transitoria y otro con neutropenia en el contexto de leucemia de linfocitos T grandes granulares presentaban la mutación G683R. Puesto que también se detectó en el DNA salival lo etiquetamos de polimorfismo aunque en la literatura aparece de ambas formas (mutación y polimorfismo). Una paciente con neutrofilia y otro con neutropenia presentaron la variante M696T, que resultó constitutiva en ambos según el análisis del ADN de la muestra de salival. En ambos casos, la neutropenia y neutrofilia fueron transitorias. El M696T también se ha encontrado en tres AMLs y ha sido considerado como un cambio del nucleótido nosinónimo presente también en el DNA de la línea germinal. La tercera variante, Q686H, fue encontrada en un paciente con mieloma múltiple y neutrofilia, en este caso no se pudo analizar la línea germinal.

Sin embargo en este paciente observamos que la neutrofilia era probablemente secundaria a la producción de G-CSF por las células plasmáticas. La producción de G-CSF se analizó mediante PCR a tiempo real en médula ósea mediante CD138. Por lo tanto, creemos que este cambio puede ser también polimorfismo de la línea germinal.

**Conclusion:** 1. De acuerdo con estos resultados, postulamos que las variantes M696T y G683R son probables polimorfismos: Por encontrarse presentes en línea germinal y porque los pacientes afectos fueron estudiados por neutropenias transitorias y actualmente presentan un hemograma normal. 2. La variante de Q686H también pensamos que es un polimorfismo ya que apareció en un paciente con MM y neutrofilia que se etiquetó como secundaria a la producción de G-CSF por las células plasmáticas. 3. Aunque la caracterización funcional de una mutación es necesaria para la confirmación de si es o no un polimorfismo, nuestros resultados sugieren que las variantes que hemos encontrado son polimorfismos y pensamos que debe tenerse cuidado en la interpretación del análisis de mutaciones en CSF3R ya que estos nos pueden llevar a etiquetar de NMP cuadros benignos.

**PC-025**

**DETERMINACIÓN DE LA INFILTRACIÓN NEUROMENÍNGEA EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS MALIGNAS: ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CITOLOGÍA CONVENCIONAL CON LA CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIPARAMÉTRICA**

Sanchez MJ, Verdu J, De Paz F, Tarín F

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Alicante

**Fundamento y Objetivos:** El examen citológico (EC) del líquido cefalorraquídeo (LCR) tras citocentrifugación es la técnica recomendada para evaluar la infiltración neuromeníngea (INM) en los protocolos estandarizados que tratan las neoplasias malignas hematológicas (grupo PETHEMA, GELTAMO...). En los escasos estudios nacionales, la citometría de flujo multiparamétrica (CMF) ha demostrado detectar un porcentaje mayor de pacientes con INM respecto al EC. El objetivo de este estudio es determinar y comparar la sensibilidad y especificidad de ambos métodos, dada la poca información existente en nuestro entorno.

**Pacientes, Material y Métodos:** Se incluyeron 191 muestras de LCR de 71 pacientes con neoplasias malignas entre Enero de 2011 y Mayo de 2014. Según los esquemas actuales de PETHEMA, realizamos punción lumbar (PL) para analizar el LCR y descartar una posible INM. La búsqueda de blastos en el LCR se realizó por dos métodos: 1) CMF en citómetro de 8 colores (FACSCANTO II) según el protocolo habitual y analizados con el programa FACSDiva y 2) el examen citomorfológico en microscopio óptico tras citocentrifugación. No se consideraron positivas las muestras de PL traumática. Se analizó la presencia o no de infiltración del SNC en diferentes momentos del curso evolutivo de la enfermedad, y se utilizó el paquete estadístico SPSS V 15.0 para Windows para el análisis de los datos.

**Resultados:** La edad media de los pacientes estudiados fue de 20 años (1-78 años). El 38% fueron varones y el 62% mujeres. Los diagnósticos fueron: LAM en 4 casos, LAL en 145 casos, linfomas agresivos en 38 casos (35 linfomas de Burkitt, 1 linfoma del manto y 2 linfomas difusos de células grandes) y tumores sólidos en 4 casos (tumores neuroectodérmicos supratentoriales). En conjunto, 10 muestras (5.2%) presentaron infiltración del LCR por CFM frente a 8 muestras (4.2%) por EC. La sensibilidad superior de la CFM se observó tanto en pacientes con LAM y LAL, como en pacientes con linfomas y tumores sólidos. La especificidad fue muy similar en las dos técnicas (90% en el EC y 100% en la CMF), sin distinción por patologías.

**Discusión y Conclusiones:** Pese a que actualmente, la técnica de elección recomendada para descartar infiltración neuromeníngea en las principales neoplasias hematológicas malignas, es el EC del LCR, la CMF es un método de análisis que se suele realizar de manera correlativa en la mayoría de los centros, y además presenta una mayor sensibilidad y especificidad. Debido a que la CMF está cada vez más inmersa en la práctica clínica diaria, y teniendo en cuenta que con la utilización de ambas técnicas (EC y CMF) podemos detectar la práctica totalidad de los pacientes con INM, concluimos que deberían usarse ambas técnicas de manera recíproca e incorporarlas progresivamente a los esquemas de los grandes grupos nacionales que estudian estas enfermedades.

**PC-026**

**NUEVAS ESTRATEGIAS DE ESTUDIO DE ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL EN LEUCEMIA AGUDA BASADAS EN LOS PANELES DIAGNOSTICOS EUROFLOW. CORRELACION CON EL SEGUIMIENTO MOLECULAR**

Martirena Galperin F<sup>1</sup>, Barragán E<sup>2</sup>, Sempere A<sup>3</sup>, Verdú Belmar JJ<sup>1</sup>, De Paz FJ<sup>1</sup>, Sanchez MJ<sup>1</sup>, Tomsa I<sup>1</sup>, Salazar S<sup>1</sup>, Ruiz P<sup>1</sup>, Marco P<sup>1</sup>, Tarín F<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Alicante; <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Molecular. Hospital La Fé de Valencia; <sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital La Fé de Valencia

**Introducción:** Los estudios de enfermedad mínima residual por citometría de flujo (EMR-CF) son claves en el seguimiento de pacientes con leucemia aguda (LA). Recientemente el consorcio europeo EUROFLOW ha estandarizado los paneles diagnósticos de LA, sin embargo no hay consenso para el estudio de EMR-CF. Nuestra propuesta consiste en mantener las combinaciones diagnósticas estandarizadas como combinaciones de seguimiento posterior y analizar un número elevado de células (5 millones/muestra), con lo que teóricamente es factible alcanzar una sensibilidad próxima al umbral de las técnicas moleculares (1/105).

**Objetivos:** 1) Validar una estrategia de estudio de EMR-CF en leucemia aguda reproduciendo las combinaciones estandarizadas empleadas al diagnóstico. 2) Contrastar los resultados con técnicas de seguimiento molecular, como método de validación

Tabla 1.

Nº	Identificación	Diagnóstico	EMR-CF	Seguimiento Molecular
1	MELMELA F15	LAM	0.00	0.000
2	MELMELA F15	LAM	0.00	0.000
3	MELMELA F15	LAM	0.21	0.000
4	MELMELA F15	LAM	0.00	0.000
5	MELMELA F15	LAM	0.00	0.000
6	ICR ALB	LAL	0.005	0.0003
7	ICR ALB	LAL	0.003	0.005
8	ICR ALB	LAL	0.004	0.001
9	ICR ALB	LAL	0.00	0.000
10	ICR ALB	LAL	0.00	0.000
11	ICR ALB	LAL	0.00	0.0002
12	ICR ALB	LAL	0.002	0.000
13	ICR ALB	LAL	0.002	0.000
14	ICR ALB	LAL	0.00	0.000
15	ICR ALB	LAL	0.00	0.000
16	ICR ALB	LAL	0.00	0.000
17	ICR ALB	LAL	0.00	0.000
18	ICR ALB	LAL	0.00	0.000
19	ICR ALB	LAL	0.00	0.000
20	ICR ALB	LAL	0.006	0.0003
21	ICR ALB	LAL	0.000	0.001

**Material y Métodos:** Estudio realizado con muestras de médula ósea anticoagulada con EDTA analizadas en las primeras 12 hs tras su extracción con citómetro de flujo FACSCANTO II (BD Biosciences CA), en 21 pacientes que cumplen criterios de remisión completa post-inducción en los que fue factible el seguimiento molecular. (Tabla 1).

**Técnica:** Se seleccionaron de forma individualizada las combinaciones estandarizadas en las que se detectaron fenotipos aberrantes. Se adquieren 5 millones de células considerando significativo un cluster leucémico  $\geq 50$  células (sensibilidad esperada: 0.001).

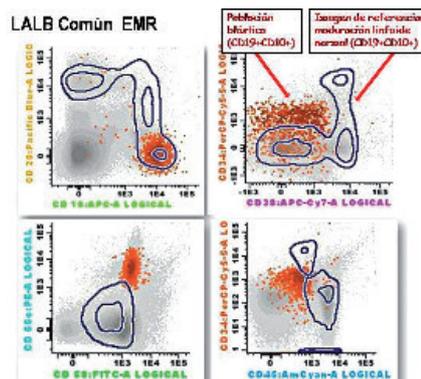


Figura 1.

Se empleó el software Infinicyt versión 1.7 considerándose positiva la EMR cuando el cluster sospechoso es superponible con la imagen de referencia de la población original y diferenciable de la imagen de referencia correspondiente a su contrapartida normal (Fig. 1 y 2).

**Resultados:** Se observa un alto grado de correlación entre estas dos técnicas (chi-cuadrado 5.762, p=0.016). Todos los casos positivos con EMR-CF fueron confirmados por biología molecular. Las escasas discordancias observadas correspondieron a niveles muy bajos por biología molecular que no fueron detectables por citometría.

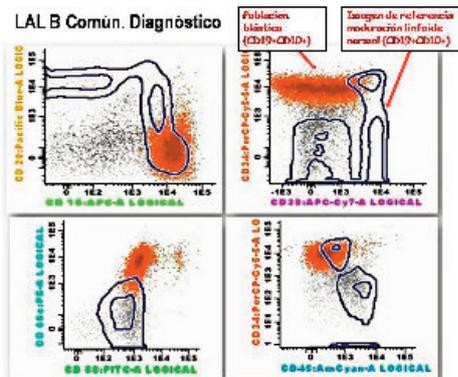


Figura 2.

**Conclusiones:** Nuestra estrategia de estudio, basada en la fidelización de paneles estandarizados y el contraste con imágenes de referencia, es fácilmente reproducible y permite alcanzar una elevada sensibilidad para el estudio de EMR-CF en LA. No obstante se precisan estudios con un mayor tamaño muestral y la participación de diferentes centros para confirmar nuestros resultados.

**PC-027**

**ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LMA: CONCORDANCIA DE RESULTADOS ENTRE TÉCNICAS DE CITOMETRÍA DE FLUJO Y BIOLOGÍA MOLECULAR**

Fiallo Suarez Dolly V, Lemes Castellano A, Torres Miñana L, Gómez Casares MT, Luzardo Henriquez H, Jimenez Bravo S, Suárez Cabrera A, Molero Labarta T

Hospital Universitario de GC Dr. Negrin

La detección de enfermedad mínima residual por citometría de flujo, análisis molecular y otras técnicas es de gran importancia para identificar de manera precoz la recaída en pacientes con leucemia mieloide aguda y de esta forma orientar un tratamiento adecuado. La evaluación molecular de marcadores específicos del tumor representan el método más sensible y específico en leucemias mieloides agudas, sin embargo la baja frecuencia y los cambios eventuales en el transcurso de la enfermedad de algunos de los marcadores son un factor limitante. Debido a esto, se han tratado de identificar marcadores que se encuentren ampliamente representados en LMAy que puedan precedir recaída, como puede ser la sobreexpresión de WT1. La detección de los inmunofenotipos asociados a LMA (LAIP) han mostrado ser útiles en la detección de enfermedad mínima residual pudiendo ser utilizado hasta en un 85% de los pacientes. El objetivo de este trabajo fue comparar la concordancia de la enfermedad mínima residual medida por citometría de flujo con las técnicas de biología molecular estandarizadas en nuestro laboratorio (NPM1, Inv16, t(8;21)). Por otra parte analizamos el comportamiento de WT1 respecto a dichas técnicas. Fueron valoradas un total de 32 muestras de médula ósea de pacientes afectados de LMA en diferentes momentos de la enfermedad. Como Gold Estándar se eligieron los marcadores de biología molecular analizados por técnicas de PCR cuantitativas estandarizadas (NPM1 (n=26), inv16 (n=3), AML1ETO (n=3)) y fueron comparados por un lado con los resultados obtenidos por citometría de flujo, y por otro con la técnica de cuantificación no estandarizada de WT1. Para analizar los antígenos de expresión por citometría de flujo, fueron utilizados una combinación de 8 anticuerpos monoclonales, acercándonos a los paneles sugeridos por el grupo EuroFlow. Se analizaron alrededor de 1.000.000 de eventos al momento de valorar EMR para alcanzar una sensibilidad de 10-4. Detectando EMR cuando el valor era >a 0.01%.

**Resultados:** Alta concordancia entre los resultados entre EMR por IF y por Biología molecular, obteniendo una sensibilidad del 79% y una especificidad del 92%, con un valor predictivo positivo de 75% y negativo

de 94% (Tabla 1) Sin embargo en relación con el WT1, se encontró una sensibilidad del 28% y una especificidad del 100% (Tabla 2).

Tabla 1.

EMR	Marcadores Biología molecular +	Marcadores Biología molecular -	
IF +	15	1	16
IF -	4	12	16
	19	13	32

Tabla 2.

EMR	Marcadores Biología molecular +	Marcadores Biología molecular -	
WT1 +	4	0	4
WT1 -	10	9	19
	14	9	23

**Conclusiones:** 1. La citometría de flujo representa una herramienta útil en la detección de la EMR en la LMA, quedando por establecer en nuestro laboratorio, los puntos de corte que predigan recaída en los diferentes momentos de la enfermedad. 2. Los resultados del WT1 podrían reflejar la falta de estandarización en la cuantificación de dicho marcador, aunque su presencia sea altamente específica de la presencia de enfermedad.

**PC-028**

**EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE TP53 EN LAS DIFERENTES NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS**

López de Lacalle Juega A, Ceden Romero MT, Ayala Díaz R, Martínez López J, Gilsanz Rodríguez F

Hospital Universitario 12 de Octubre

**Introducción:** TP53 es un gen supresor de tumores localizado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13) que desempeña un papel fundamental en la regulación del ciclo celular y la apoptosis. En el 50% de los tumores humanos se pueden identificar mutaciones de TP53. Este porcentaje es menor en las neoplasias hematológicas, no obstante, la evidencia existente apoya su papel adverso tanto en supervivencia libre de enfermedad como en supervivencia global.

**Métodos:** Analizamos de forma retrospectiva la presencia de mutaciones de TP53 mediante secuenciación masiva de nueva generación (Ion Torrent Proton) en 167 muestras de médula ósea; 106 de síndrome mielodisplásico (SMD), 22 de leucemia linfática crónica (LLC) y 39 de leucemia mieloide aguda (LMA). El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el impacto de las mutaciones de TP53 en las diferentes enfermedades hematológicas para lo cual calculamos la supervivencia global mediante las curvas de Kaplan-Meier utilizando el programa estadístico SPSS 15.0.

**Resultados:** Se analizaron 167 muestras de pacientes entre 44-90 años de edad de los cuales el 39% eran mujeres y el 61% hombres. El 47% presentaban un cariotipo normal, el 5% un cariotipo complejo y el 46% restante diferentes alteraciones genéticas. La mediana de seguimiento fue de 10 meses (intervalo entre 1 y 70 meses). En el momento del análisis el 35% de los pacientes habían fallecido y el 57% permanecían vivos; del 8% restante no pudimos extraer esta información. El 11% de las muestras analizadas presentaban alguna mutación en TP53 (11% de las muestras de SMD, 18% de LLC y el 8% de LMA). La supervivencia media de la serie global fue de 94 meses para los pacientes sin mutación de TP53 y 74 meses para pacientes con mutaciones en TP53 sin hallarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0,1). En la serie de SMD la supervivencia media en pacientes sin mutaciones en TP53 fue de 67 meses y de 12 meses en pacientes con mutación de TP53 alcanzándose, en este caso, significación estadística (p<0,01). En la serie de LLC, 4 pacientes presentaron mutaciones en TP53 de los cuales el 50% fallecieron. No se produjeron fallecimientos en la rama de LLC con TP53 no mutado. En la serie de LMA no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

**Conclusiones:** Nuestro estudio apoya la evidencia existente acerca del peor pronóstico de los pacientes portadores de mutaciones en el gen TP53 y afectados de neoplasias hematológicas. Este impacto pronóstico es especialmente evidente en pacientes con SMD y en LLC, aunque la serie

es corta, muestra una tendencia en el mismo sentido. No se pudo confirmar el pronóstico adverso en el caso de LMA.

**PC-029**

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LINFOMA LINFOPLASMOCÍTICO (LLP)/MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM (MW) Y LINFOMAS DE LA ZONA MARGINAL (LZMS): IDENTIFICACIÓN DE LA MUTACIÓN MYD88 L265P CON PCR ALELOESPECÍFICA Y SECUENCIACIÓN MASIVA**

Ferrer Lores B<sup>1</sup>, Navarro Cubells B<sup>1</sup>, Teruel Casaus A<sup>1</sup>, Ferrandez Izquierdo A<sup>1</sup>, Adam Felici V<sup>2</sup>, Chaves Martinez J<sup>2</sup>, Terol Castera MJ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Valencia \*Beca Sehh 2015; <sup>2</sup>Unidad De Genotipado Y Diagnóstico Genético - Instituto De Investigación Biomédica Clínico De Valencia; Incliva; <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario Valencia \*Fis 2014 - Isciii: Pi14/02018

**Introducción:** La superposición de características clinicopatológicas a menudo dificulta la discriminación diagnóstica de LLP/MW vs LZMs. Mediante técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) se ha identificado una mutación somática del gen *myeloid differentiation primary response 88 (MYD88)*; con el cambio de leucina por prolina en la posición 265 (L265P) en varios linfomas B con distinta penetrancia. En los pacientes con LPL/MW la mutación se ha descrito en el 90% y sólo entre 3-9% de los LZMs, considerándose una buena herramienta para el diagnóstico diferencial de las mismas.

**Objetivo:** Analizar el papel de la mutación *MYD88 L265P* en el diagnóstico diferencial del LLP/MW vs LZMs a través de su determinación mediante técnicas de PCR en tiempo real con primers alelo específicos (ASO-RQ-PCR) y de NGS por el sistema GS Junior (Roche Applied Science). **Pacientes y métodos:** Se analizaron un total de 63 muestras (48 pacientes): 39 muestras (24 pacientes) con LLP/WM, 22 muestras (22 pacientes) con LZMs y 2 sin patología como controles. La presencia de la mutación *MYD88 L265P* se determinó mediante ASO-RQ-PCR en todos los casos con comprobación por el sistema GS Junior en 3 de ellos. En el grupo de LLP/WM el ADN se obtuvo a partir de muestras parafinadas y descalcificadas de biopsia de médula ósea (BMO) (n=29), biopsia ganglionar (n=5) o de aspirado de médula ósea (AMO) (n=5). En el grupo de LZMs, el ADN procedía exclusivamente de muestras parafinadas de biopsia ganglionar (n=22).

**Tabla 1. Características clínicas de los 24 pacientes con MW/LLP**

Edad (años), mediana (rango)	61	(35-84)
Sexo, numero de pacientes (%)		
Hombres	19	(79)
Mujeres	5	(21)
Hemoglobina (d/dL), mediana (rango)	9,55	(5,1 a 13,8)
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	200	(10 a 472)
LDH (U/L), mediana (rango)	294	(123 a 1025)
β2-microglobulina (mcg/L), mediana (rango)	3,87	(1,3 a 12,2)
Albúmina sérica (g/dL), mediana (rango)	3,2	(2,5 a 4)
Niveles IgG (mg/dL), mediana (rango)	479	(2 a 6112)
Niveles IgA (mg/dL), mediana (rango)	48,5	(3 a 509)
Niveles IgM (mg/dL), mediana (rango)	3712	(543 a 9348)
Plasmaféresis, numero de pacientes (%)	9	56,25
Líneas de tratamiento, mediana (rango)	2	(1 a 3)
Tipos tratamiento 1ª línea		
RCD	11	(68,75)
2-CDA	1	(6,25)
Otros	4	(25)
Tipos tratamiento 2ª línea		
RB	6	(66,67)
Otros	3	(33,33)
TASP, numero de pacientes (%)	5	(36)

2CDA: 2-Clorodeoxiadenosina, RCD: Rituximab, Ciclofosfamida y Dexametasona, RB: Rituximab-Bendamustina, TASP: Trasplante autólogo de sangre periférica

**Resultados:** Las características clínicas de los pacientes incluidos con LLP/WM se describen en la Tabla 1. De los 24 pacientes con LLP/WM, 8 (33,3%) presentaron la mutación *MYD88 L265P* mediante ASO-RQ-PCR, siendo comprobado en 3 casos mediante GS Junior y pendiente el resto. Todas las muestras positivas procedían de muestras ganglionares (n=4) o de AMO (n=4), siendo negativas (n=17) o sin suficiente DNA las

de BMO. En ninguno de los 22 pacientes con LZMs se identificó la mutación descrita con ASO-RQ-PCR estando pendiente su confirmación por GS Junior.

**Conclusiones:** La mutación *MYD88L265P* se confirma como una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de LLP/MW vs LZMs ya que sólo la hemos identificado en el grupo de LLP/MW. La obtención de ADN a partir de biopsias ganglionares demuestra ser de calidad superior al obtenido de la biopsia medular, probablemente debido al efecto deletéreo de la descalcificación del proceso que de BMO. Lograr ADN de buena calidad a partir de BMO supone un reto para el empleo de técnicas de NGS. Tanto la ASO-RQ-PCR como el sistema GS Junior son útiles para el soporte diagnóstico en LPL/MW vs LZMs.

**PC-030**

**EL PAPEL DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL ANÁLISIS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO. CINCO AÑOS DE EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Fyodorovna Majar M<sup>1</sup>, Ferraz P<sup>2</sup>, Zhelezovskaya S<sup>3</sup>, Santos AH<sup>4</sup>, Oliveira L<sup>4</sup>, Santos M<sup>4</sup>, Lau C<sup>4</sup>, Teixeira Maria dos A<sup>4</sup>, Lima M<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Braga – Portugal; <sup>2</sup>Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro – Portugal; <sup>3</sup>Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga – Portugal; <sup>4</sup>Centro Hospitalar do Porto – Portugal

**Introducción:** La detección de la infiltración del sistema nervioso central en diversas hemopatías mediante el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) por citometría de flujo (CF) resulta de utilidad desde el punto de vista diagnóstico y de su pronóstico.

**Objetivo:** Nuestro objetivo ha sido analizar la importancia de la CF en la detección de células patológicas en el LCR.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 652 muestras consecutivas de LCR de 534 pacientes (221 mujeres, 313 hombres) con una edad mediana de 60 años (rango 1-91) recibidas para estudio en un laboratorio de citometría de un hospital central entre Enero de 2009 y Diciembre de 2014. Muestras recocidas en tubo con EDTA-K3, sin preservantes. Inmunofenotipagem por inmunofluorescencia directa, a 4 u 8 colores con protocolo adaptado, siempre que sea posible, a la enfermedad subyacente, lectura en citómetro de flujo FACSCalibur o FACSCantoII (Becton Dickinson), análisis usando el programa Paint-a-Gate® o Infinicyt®.

**Resultados:** De los pacientes estudiados, 235 (44%) tenían patología hematológica previa: 177 neoplasias de células linfoides maduras, 28 leucemias agudas y transformaciones blásticas de síndromes mielodisplásicos o neoplasias mieloproliferativas, 23 neoplasias de células plasmáticas y 6 linfomas de Hodgkin y 1 neoplasia de células dendríticas. Setenta y tres pacientes tenían más de una muestra de LCR (rango 2-11). Se analizó solo la primera muestra de cada paciente. De los 534 LCR evaluados, 295 (55,2%) tenían células suficientes para estudio y 28 (5,2%) eran hematinas. De éstos últimos, 35 (11,9%) tenían células malignas: 27 (77,1%) con células linfoides neoplásicas maduras, 7 (20,0%) con células blásticas (2 dendríticas), 1 (2,9%) con plasmocitos anormales. Considerando apenas los pacientes con patología hematológica previa cuyo LCR tenía células suficientes (n=99), fueron detectadas células malignas en 28 casos (28,3%). En comparación, en los pacientes sin patología hematológica previa cuyo LCR tenía células suficientes (n=196) fueron detectadas células malignas en apenas 7 casos (3,6%).

**Conclusiones:** El marcaje múltiple por CF permite caracterizar las células presentes en el LCR y consiguiendo un diagnóstico más precoz, haciendo de esta técnica una herramienta preciosa, sobre todo en casos seleccionados de pacientes con patología hematológica.

**PC-031**

**DESARROLLO DE UN TEST DE ANALISIS HIGH RESOLUTION MELTING COMO MÉTODO DE SCREENING PARA LA MUTACION NOTCH1 EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA**

Martinez Losada C<sup>1</sup>, Garza E<sup>2</sup>, Borgia L<sup>2</sup>, Piredda L<sup>2</sup>, Catalano G<sup>3</sup>, Lo Coco F, Noguera N<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. IMIBIC. Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba (Córdoba; España); <sup>2</sup>Laboratorio de Neuro-Oncohematología; Fundación Santa Lucia (Roma; Italia); <sup>3</sup>Departamento de Biopatología; Universidad Tor Vergata (Roma; Italia)

**Introducción:** Las mutaciones en el gen NOTCH (Drosophila) homolog 1 (translocation-associated) (NOTCH1) ocurren en un 4-15% de los pacientes diagnosticados de leucemia linfática crónica (LLC) y clínicamente

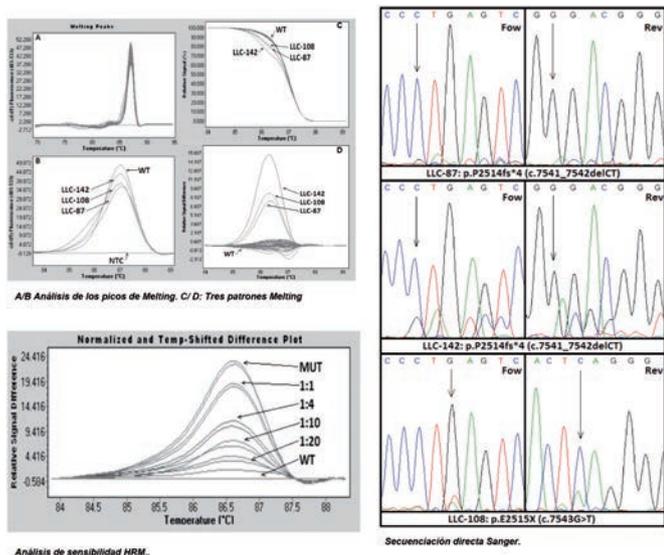
se correlacionan con mala evolución de la enfermedad. El 97% de las mutaciones en NOTCH1 se encuentran en el exon 34, alterando el dominio C-terminal rico en prolina, ácido glutámico, serina y treonina (PEST). El 80% corresponden a una delección de dos bases en la posición P2514 del aminoácido. Mediante secuenciación Sanger se pueden identificar las mutaciones en NOTCH1, pero como método de screening resulta muy costoso. Cuando las mutaciones se concentran en una corta secuencia específica del gen (HOT SPOT) se pueden estudiar mediante un test de análisis High Resolution Melting (HRM).

**Objetivo:** Desarrollar un método hrn para detectar las mutaciones más frecuentes en notch1 en pacientes con llc.

**Materiales y Metodos:** Estudio transversal de 50 pacientes diagnosticados de LLC en el Hospital Sant Eugenio de Roma. Los datos clínicos se recogen en la Tabla 1. Previo consentimiento informado, obtuvimos las células mononucleares procedentes de muestras de sangre periférica y, posteriormente se extrajo el ADN genómico usando un KIT de purificación (DNeasy® Blood & Tissue kit QIAGEN Valencia CA. USA). En todas las muestras se estudio la mutación NOTCH1 mediante test de análisis HRM usando LightCycler® 480 real time instrument (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Germany) y por análisis de secuenciación directa Sanger usando ABI Genetic Analyzer 3130® instrument (Applied Biosystems Inc., Foster City, CA).

**TABLA 1. Características clínicas de los pacientes estudiados.**

PARAMETROS	CATEGORIA	POBLACION ESTUDIADA. N= 50
Sexo	Hombre (%)	26 (53.1%)
Edad (años), mediana (rango)		64 (41-80)
Estadio RAI	0	14 (28%)
	I-II	36 (72%)
Leucocitos (x109/L), mediana (rango)		20.9 (9.07-96)
Linfocitos (x109/L), mediana (rango)		14.7 (4.2-87.4)
Beta 2 microglobulina	Elevado (%)	13 (26.5%)
FISH	Normal	10 (20%)
	Alto riesgo	16 (32%)
	Delección 13q	24 (28%)
Linfadenopatías/esplenomegalia al diagnóstico	Presencia	19 (38.8%)
Tiempo duplicación linfocitaria	<12 meses	17 (34.7%)
Necesidad de tratamiento	Si	40 (81.6%)
Primera línea de tratamiento	FC	26 (65%)
	R-FC	2 (5%)
	R-B	5 (12.5%)
	Clorambucilo	2 (5%)
	Clorambucilo-R	5 (12.5%)
Días en comenzar tratamiento, mediana (rango)		789 (56-393.5%)
Infección grado IV		14 (28.6%)
Respuesta al tratamiento	RC	28 (70%)
	RP	12 (30%)
Recada en pacientes que consiguieron remisión		11 (39.4%)
Días en recada		1031 (448-1904)



**Figura 1. Resultados HRM y Secuenciación directa Sanger.**

**Resultados:** Todas las curvas de amplificación alcanzaron meseta y amplificaron antes del ciclo 30. El análisis de las temperaturas de Melting mostraba un único pico a la temperatura 84-88°C, correspondiente a la amplificación de NOTCH1. El programa gene scanning revelo 3 patrones

diferentes de Melting: 2 positivos y uno negativo. Los resultados positivos y negativos de HRM fueron comparados con los de secuenciación directa. Las muestras LLC-142 y LLC-87 mostraban la mutación P2514fs y la muestra LLC-108 la E2515X. Todos los resultados negativos para HRM resultaron wild type (WT) para secuenciación Sanger. Se realizó un test de sensibilidad para detección de la mutación mediante HRM, dando lugar a una sensibilidad analítica del 10% (Figura 1).

**Conclusiones:** Presentamos un método de screening HRM fiable y rápido que permite detectar las mutaciones más frecuentes en NOTCH1 en pacientes con LLC. Esto reduce el tiempo de respuesta y optimizar los recursos, ya que sólo deberían ser confirmados los casos positivos mediante secuenciación directa Sanger.

**PC-032**

**LNH CON AFECTACIÓN DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. PAPEL DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL DIAGNÓSTICO DE INFILTRACIÓN DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO**

Yuste Platero M, Serrano C, Mata R, López Lorenzo JL, Córdoba R, Arquero T, Plaza C, Gomez Crespo MJ, Teran C, Llamas P

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Los Linfomas no Hodgkin (LNH) en sistema nervioso central (SNC) son poco frecuentes en la población general. En los últimos años esta incidencia ha aumentado en pacientes inmunodeprimidos, debido al aumento de la esperanza de vida en este grupo de población, en parte por la aparición de nuevos tratamientos antirretrovirales. Incorporar como prueba diagnóstica de rutina técnicas que aumenten la sensibilidad diagnóstica de infiltración en Líquido Cefalorraquídeo, es de vital importancia para intentar aumentar la esperanza de vida del paciente (inmunodeprimido o no) con infiltración del Sistema Nervioso Central.

**Materiales y métodos:** Análisis retrospectivo de 22 pacientes diagnosticados de LNH con infiltración del Sistema Nervioso Central desde año 2007 hasta febrero 2015. El diagnóstico se basó en la infiltración del líquido cefalorraquídeo por citometría de flujo independientemente del resultado de la citología.

**Resultados:** La mediana de edad fue de 45 años. Del total de pacientes, once eran VIH positivos (50%) y el subtipo de linfoma más prevalente en este grupo fue el Linfoma de Burkitt (45%, cinco pacientes). En el grupo VIH- (once), el subtipo más frecuente fue el Linfoma B Difuso de célula grande (LBDCG) (seis pacientes, 54.5%). La mediana de seguimiento fue de once meses (5,3-13). El Líquido cefalorraquídeo fue positivo al diagnóstico en quince pacientes (68.18%) (siete tuvieron positividad por ambas técnicas, siete positivos exclusivamente por citometría y uno sólo por citología, al carecer de muestra para estudio por citometría de flujo). Al diagnóstico, otros tres estudios fueron sospechosos de malignidad por citometría, aunque no se pudo confirmar por volumen insuficiente. De todos los afectados al diagnóstico, sólo cuatro (36%) se consiguieron negativizar por citometría a lo largo de la evolución de la enfermedad. Los cuatro que no tuvieron infiltración al diagnóstico, tuvieron afectación durante el seguimiento, siendo tres de ellos positivos únicamente por citometría (citología negativa) y dos con citometría sospechosa y con citología no diagnóstica. Del total de nuestra serie, han fallecido trece pacientes (59.09%). De ellos, seis pacientes (46.15%) eran VIH positivos y siete (53.84%), VIH negativos. La sensibilidad total de la técnica de citología en nuestra cohorte de pacientes durante el diagnóstico y seguimiento fue del 41%.

**Conclusiones:** El Linfoma de Burkitt y el LBDCG son los linfomas del Sistema Nervioso Central más frecuentes en esta serie de pacientes. El estado de inmunosupresión no parece conferir un peor pronóstico, probablemente debido a la aparición de la nueva terapia antirretroviral. En los pacientes seleccionados, la citometría de flujo aporta mayor sensibilidad a la hora de detectar infiltración de Líquido cefalorraquídeo, cuando la citología es dudosa o negativa.

## Eritropatología

### PC-033

#### VALOR PREDICTIVO DE LOS PARÁMETROS HEMATIMÉTRICOS EN LA EVALUACIÓN DEL ESTADO FUNCIONAL DEL HIERRO

Moya Arnao M, Cabañas Perianes V, Salido Fierrez EJ, Martínez Marín A, Berenguer Piqueras M, Ramón Minat A, Pérez López R, García Hernández AM, Blanquer Blanquer M, Sánchez Salinas A, García Candel F, Martínez García AB

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

**Introducción:** El déficit de hierro es una de las principales causas de anemia microcítica en la población. Actualmente para evaluar el perfil ferrocínético se emplean principalmente parámetros bioquímicos: ferritina, índice de saturación de transferrina, receptor soluble de transferrina (RST), sideremia, hemoglobina, número de hamtíes, hematocrito y volumen corpuscular medio. Hoy en día, los nuevos autoanalizadores ofrecen la posibilidad de estudiar indirectamente el estado funcional del hierro disponible para la eritropoyesis mediante marcadores de la serie roja: porcentaje de hematíes hipocromos (%HPO) y hemoglobina corpuscular reticulocitaria (HCr).

**Métodos:** Nuestro objetivo es evaluar la utilidad de los parámetros hematimétricos (% HPO y HCr) como índices predictivos del estado funcional del hierro, frente a los parámetros ferrocínéticos clásicos. Para ello empleamos el índice RST/log ferritina como el marcador más sensible del estado funcional del hierro, independientemente de la presencia de reactantes de fase aguda ("Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency". Punnonen K1, Irjala K, Rajamäki A. Blood. 1997 Feb 1;89(3):1052-7). Se realiza una revisión retrospectiva, desde enero 2013 hasta mayo del 2015, de los pacientes remitidos a nuestro centro para estudio de anemia. Se extraen los siguientes parámetros ferrocínéticos: RST, ferritina y RST/log ferritina; y hematimétricos: %HPO y HCr. Posteriormente se valora mediante curva ROC ambas técnicas diagnósticas. El análisis estadístico se ha realizado con el programa informático SPSS 22.

**Resultados:** Se revisan 171 pacientes estudiados en nuestro centro por anemia ferropénica (n=142), anemia de trastorno crónico (n=24) y anemia trastorno crónico con déficit de hierro (n=5). Se establece como valores indicativos de déficit de hierro un % HPO inferior a 5%, una HCr inferior a 27 pgr/hematíe y un cociente RST/logFerritina superior a 1.5. Con estos datos se lleva a cabo el análisis mediante curvas ROC, tomando como variable de estado el cociente RST/logFerritina y las variables prueba el %HPO y la HCr, obteniendo un área bajo la curva de 0.89 y 0.84 respectivamente.

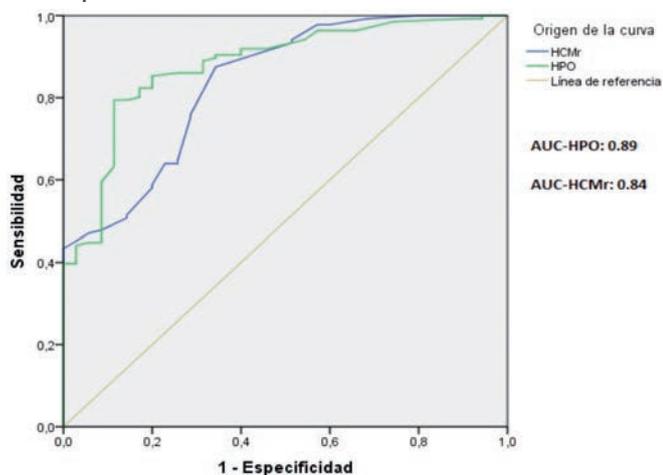


Figura 1.

**Conclusiones:** Los parámetros hematimétricos, HCr y %HPO, son equiparables a los parámetros bioquímicos clásicos empleados para la evaluación del estado funcional del hierro en diferentes patologías y pueden considerarse como buenos marcadores para el seguimiento de los pacientes sometidos a ferrotterapia. Además presentan como valor añadido el ser una técnica muy barata.

### PC-034

#### REGISTRO NACIONAL DE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE: RESULTADOS PRELIMINARES. GRUPO ESPAÑOL DE ERITROPATOLOGÍA

Gutiérrez Jomarrón I<sup>1</sup>, Luts I<sup>1</sup>, López Rubio M<sup>1</sup>, Morado M<sup>2</sup>, Arrizabalga B<sup>3</sup>, Beneitez D<sup>4</sup>, Valcarce I<sup>4</sup>, Recasens V<sup>5</sup>, Pascual García T<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Príncipe de Asturias; <sup>2</sup>Hospital Universitario La Paz; <sup>3</sup>Hospital Universitario Cruces; <sup>4</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron; <sup>5</sup>Hospital Universitario Miguel Servet

**Introducción:** Las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI) son un grupo heterogéneo de enfermedades por su comportamiento clínico y respuesta a los tratamientos. Se clasifican en calientes, frías ó mixtas según la amplitud térmica de la actividad de los autoanticuerpos; denominándose atípicas aquellas con Coombs negativo. Según su etiología se clasifican en primarias/idiopáticas ó secundarias a diversos procesos (síndromes linfoproliferativos, enfermedades autoinmunes, fármacos, infecciones, tumores y otros). No existe un tratamiento estándar por lo que el manejo de esta patología se basa en la opinión de expertos y en las experiencias individuales.

**Objetivo:** Analizar los tipos de AHAI, tipos de tratamientos administrados y respuesta a los mismos de pacientes diagnosticados de AHAI en 5 centros hospitalarios.

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo y multicéntrico de 61 casos de pacientes diagnosticados de AHAI en 5 centros hospitalarios entre 1987 y 2015 con una mediana de seguimiento de 59 meses.

Tabla 1. Clasificación de AHAI y los valores analíticos basales.

Tipo		Nº Pacientes	Hb (gr/L)	VCM (fl)	Reticulocitosx 10 <sup>9</sup> /L
Ac. Calientes	Total	46	57,5 (30-158)	108 (83-137)	172 (20-580)
	IgG	32	81 (30-158)	103 (85-132)	236 (20-455)
	IgG+ C3d	14	49 (37-131)	125,5 (83-137)	258 (30-580)
Ac. Fríos	Mixtas	9	108 (87-129)	94,2 (90-105)	181 (86-256)
	Atípicas	2	69,5 (33-106)	99,5 (89-110)	89 (34-144)
	Atípicas	4	88 (51-119)	98,5 (95-106)	183 (86-260)

Tabla 2. Líneas de tratamiento y respuestas al mismo.

Tratamiento	Nº Pacientes	Líneas de tratamiento	Respuesta Completa	Respuesta Parcial	No Respuesta
Corticoides	36	1ª	23	10	3
	10	2ª	5	4	1
	2	3ª	2	0	0
Corticoides +/- Rituximab	4	4-6ª	3	1	0
	6	1ª	2	1	3
	8	2ª	4	4	0
Corticoides + Inmunosupresores*	4	3ª	2	2	0
	5	1ª	3	2	0
	1	2ª	0	1	0
Corticoides + Eritropoyetina	3	4-6ª	0	3	0
	2	1ª	1	1	0
	1	2ª	1	0	0
Corticoides +/- Inmunoglobulinas	1	1ª	0	1	0
	1	2ª	0	1	0
	1	3ª	0	1	0
Esplenectomía	4	4-6ª	2	2	0
	1	2ª	1	0	0
	1	3ª	1	0	0

\*Ciclofosfamida, Ciclosporina, Azatioprina y Micofenolato

**Resultados:** Se han analizado los datos de 61 pacientes con diagnóstico de AHAI: 46 corresponden a Ac calientes de tipo IgG (32) e IgG-C3d (14), 9 a Ac fríos, 2 a mixtas y 4 atípicas. 47 casos de AHAI son de tipo primarias y 14 secundario a síndromes linfoproliferativos (3), procesos autoinmunes (3) y otros (8). Los tipos de AHAI y su relación con los niveles de Hb y reticulocitos se muestran en la tabla 1. Llama la atención una diferencia en la mediana de las cifras de hemoglobina según el tipo de AHAI, siendo la mediana de las cifras de Hb más baja en el tipo caliente IgG+C3d y de reticulocitos en aquellas de tipo mixto (ac calientes y fríos). Respecto al tratamiento, 11 pacientes no reciben ningún tipo de tratamiento por presentar cifras de Hb >100gr/L, sin clínica anémica. Los tipos de tratamiento administrado y las respuestas al mismo se muestran en la tabla 2. 36 pacientes recibieron corticoides en monoterapia en primera línea, mientras que los restantes requirieron un segundo fármaco por corticoides resistencia o corticodependencia; habiendo una gran heterogeneidad en los fármacos administrados en este tipo de pacientes. 22 pacientes recibieron tratamientos de segunda línea, 8 de tercera línea y 11 pacientes tratamientos de 4ª-6ª línea por recaídas sucesivas.

**Conclusiones:** aunque los resultados pueden considerarse preliminares por el escaso número de pacientes, llama la atención la necesidad de utilizar al menos 2 fármacos en primera línea en casi la mitad de los pacientes y la heterogeneidad en los tratamientos administrados, así como las múltiples recaídas. Es necesario analizar un mayor número de pacientes, para poder estudiar factores pronóstico de respuesta al tratamiento que permitan establecer un adecuado algoritmo terapéutico.

### PC-035

#### ANEMIA FERROPÉNICA REFRACTARIA AL TRATAMIENTO CON HIERRO ORAL. ESTUDIO DE UNA COHORTE

Remacha Sevilla AF<sup>1</sup>, Remacha J<sup>1</sup>, Sardà MP<sup>2</sup>, Del Río E<sup>3</sup>, Baiget M<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital de Sant Pau. Barcelona.; <sup>2</sup>Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital de Sant Pau. Barcelona.; <sup>3</sup>Servicio de Genética. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

**Introducción:** La anemia ferropénica refractaria al Fe oral (AFR) tiene interés especial, debido a la implicación de la infección por Helicobacter Pylori (HP) y de la forma congénita de anemia ferropénica refractaria al Fe oral (IRIDA) por mutaciones en la matriptasa2. La definición es confusa y se han incluido verdaderas AFR, intolerancias, etc. La AFR es una causa muy frecuente de consulta al hematólogo.

**Objetivo:** Evaluar las características clínicas de una cohorte con sospecha de AFR.

**Metodología:** En los 3 últimos (2012-2015) se han estudiado en Eritropatología 111 casos por supuesta AFR, el 55% remitidos desde Atención Primaria (55%) o desde servicios hospitalarios (45%)(Patología Digestiva 17%, Ginecología 11%). En 104 (95%) se pudo completar el estudio. Inicialmente se les realizó una anamnesis orientada y un estudio de su anemia. Una vez evaluada esta primera etapa se plantearon posteriores estudios específicos (test del aliento, talasemia, etc.). Se consideró AFR cuando con tratamiento con sales ferrosas (SF) (al menos 80 mg/d de sulfato ferroso) no se consiguió una remisión completa (normalización de la Hb y ferritina sérica  $\geq 15 \mu\text{g/l}$ ) antes de las 16 semanas de tratamiento.

**Resultados:** En 23 casos (22%) se trataba de una AF de causa crónica sin mantenimiento con SF (12 hipermenorrea, 12 hemorroides, 8 hernia de hiatus y 1 angi displasia intestinal), en todos se consiguió una remisión completa con SF y mantenimiento. En 12 casos (11,5%) existía una AF con intolerancia al Fe oral (9 epigastralgias, 2 estreñimiento y 1 vómitos). En 2 casos se detectó HP y en uno celiacía. Todos respondieron al tratamiento (7 Fe iv, 2 Fe de liberación intestinal). En 44 casos se trataba de una AFR (42,3) las causas de no respuesta fueron en 11 un error diagnóstico (11 talasemias, incluyendo 7 alfa talasemias), en 18 existía un déficit de vitamina B12 (13 anemias perniciosas), 4 habían recibido sales férricas (todos mejoraron con SF), 5 insuficiencia renal crónica/inflamación, 4 tenían HP y 2 celiacía. Por último, 25 (24%) presentaron AFR e intolerancia al Fe oral, las causas de intolerancia fueron 18 epigastralgias, 3 estreñimiento y 4 epigastralgias más estreñimiento. Como causa de no respuesta se encontró en 14 el HP, 3 déficit de B12, 6 toma de omeprazol/pantoprazol, 1 celiacía, 1 gastritis crónica por AINES, 1 gastritis crónica HP negativo. Todos remitieron con el tratamiento individualizado.

**Conclusión:** Los pacientes remitidos por supuesta AFR no siempre son verdaderas AFR, un número importante eran AF de causa crónica sin el tratamiento adecuado, errores diagnósticos (alfa talasemias) y tratamientos inadecuados. Sólo en la mitad de trataba de una verdadera AFR con/sin intolerancia al Fe, que se asociaron a déficit de B12, presencia de HP, celiacía o a situaciones clínicas con malabsorción del Fe oral (insuficiencia renal o inflamación).

### PC-036

#### LA HIPERBILIRRUBINEMIA: PROTAGONISTA EN LA ASOCIACIÓN ESFEROCITOSIS HEREDITARIA Y ENFERMEDAD DE GILBERT

García Blanes CP, Izquierdo Sebastián S, Argilés Aparicio B, Dasí Carpio M<sup>ª</sup>A

Hospital Universitario y Politécnico la Fe

**Introducción:** La Esferocitosis Hereditaria (EH) es una anemia hemolítica crónica producida por un defecto en la estructura de la membrana eritrocitaria. Como consecuencia existe esplenomegalia e hiperbilirrubinemia mantenida que contribuye al desarrollo de litiasis biliar. La

Enfermedad de Gilbert (EG) produce una hiperbilirrubinemia con función hepática normal, consecuencia de un déficit parcial de la glucuroconjugación hepática de la bilirrubina. En ocasiones estas dos patologías se presentan de forma concomitante. Nuestro objetivo es valorar en qué medida interfiere la EG en la evolución de la EH.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico sobre 45 niños con EH controlados en el momento actual en nuestra unidad de hematología pediátrica. El diagnóstico de EH se realiza por clínica y analítica compatibles y resistencia global osmótica. La EG se diagnostica por la alteración en el gen de la enzima uridinadifosglucuronosiltransferasa (UGT1A1) mediante biología molecular. Se recogen datos de hemólisis (hemoglobina, reticulocitos, LDH, bilirrubina total e indirecta). El diagnóstico de litiasis biliar es ecográfico. El análisis estadístico se realiza con STATA 12. Se utilizan test paramétricos (T-Student y Ji-cuadrado) y no paramétricos (U de Mann-Whitney y Fisher), con límite de significación del 95%.

Tabla 1.

	EH (n=15), media/frecuencia	EH+EG (n=15), media/frecuencia	P
Edad actual (años)	10.5	9.99	p>0.05
Hemoglobina (g/dL)	10.3	10.7	p>0.05
Reticulocitos %	11.63	11.29	p>0.05
Bilirrubina total (mg/dL)	2.95	5.22	P<0.05
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	2.48	4.75	P<0.05
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.48	0.63	p>0.05
LDH (U/L)	763	748	p>0.05
Edad Litiasis (años)	6.42	5.95	p>0.05
Litiasis biliar (frecuencia)	2 (13.3%)	8 (53.3%)	P<0.05

Tabla 2

	EH+EG Heterocigoto (8), media/frecuencia	EH+EG Homocigoto (7), media/frecuencia	P
Edad actual (años)	10.5	9.3	p>0.05
Hemoglobina (g/dL)	10.2	10	p>0.05
Reticulocitos %	12.1	11.6	p>0.05
Bilirrubina total (mg/dL)	3.85	6.79	P<0.05
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	3.41	6.29	P<0.05
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.49	0.7	p>0.05
LDH(U/L)	722	777	p>0.05
Edad Litiasis (años)	7.87	4.8	P<0.05
Litiasis biliar (frecuencia)	3 (37.5%)	5 (71.4%)	p>0.05
Colecistectomía (frecuencia)	2 (25%)	3 (42.8%)	p>0.05
Esplenectomía (frecuencia)	2 (25%)	3 (42.8%)	p>0.05

**Resultados:** Se revisan 45 pacientes con EH. Un 32% (15) se diagnostican de EG (8 heterocigotos y 7 homocigotos). Se compara el grupo de EH y EG con otro sólo afecto de EH (n=15) sin diferencias significativas en cuanto a edad, sexo y severidad de hemólisis. La bilirrubina total es de 2.95mg/dL en el grupo de EH frente a 5.22mg/dL en el grupo de EH y EG (p<0.05). Un 13.3% (2/15) presenta litiasis en el grupo EH vs 53.3% (8/15) en el grupo de EH y EG (p<0.05). Al comparar el grupo con EG heterocigoto vs homocigoto existen diferencias estadísticamente significativas en la bilirrubina total, 3.85 vs 6.79 mg/dL, con aparición de litiasis en un 37.5% en el primero vs 71.4% en el segundo (no diferencia significativa). La edad de aparición de la litiasis fue 7.87 vs 4.8 años (p<0.05) en los homocigotos. En el total de pacientes con EH sin EG (n=30) se esplenectomizaron 7/30 (23.3%) y en 1(6.7%) se realizó colecistectomía vs 33.3% (5/15) en el grupo de EH y EG que se esplenectomizaron y 33.3% que se colecistectomizaron. La edad de esplenectomía fue de 8.1, 10.3 y 7 años para los grupos de EH, EH+EG heterocigoto y EH+EG homocigoto respectivamente. La edad de la colecistectomía fue de 6.8, 9.1 y 5.9 años en EH, EH+EG heterocigoto y EH+EG homocigoto respectivamente.

**Conclusiones:** La EG se debe descartar en los pacientes con EH e hiperbilirrubinemia mayor de la esperada por la propia hemólisis. Esta asociación aumenta el riesgo de litiasis biliar en la EH. Hecho significativo sobre todo en la EG homocigoto donde la litiasis puede aparecer además

de forma más precoz. Los pacientes con EH y EG homocigoto son susceptibles de requerir cirugía (esplenectomía-colecistectomía) más precozmente de lo que cabría esperar por la severidad de la hemólisis.

**PC-037**

**HB PUERTA DEL SOL, HB VALDECILLA, HB GRAN VÍA, HB MACARENA, AND HB EL RETIRO: DESCRIPCIÓN DE 5 NUEVAS HEMOGLOBINOPATÍAS**

De La Fuente GF<sup>1</sup>, Nieto JM<sup>1</sup>, Velasco D<sup>2</sup>, Cela E<sup>3</sup>, Pérez G<sup>4</sup>, Fernández-Teijeiro A<sup>5</sup>, Escudero A<sup>3</sup>, Martínez R<sup>6</sup>, Villegas A<sup>6</sup>, González Fernández FA<sup>6</sup>, Ropero P<sup>6</sup>, Eritropatología Grupo Español

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos; <sup>2</sup>Hospital Infanta Sofía; <sup>3</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón; <sup>4</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; <sup>5</sup>Hospital Virgen de la Macarena; <sup>6</sup>Hospital Clínico San Carlos

**Introducción:** Las hemoglobinopatías estructurales generalmente no tienen una repercusión clínica pero pueden interferir en la determinación analítica de algunos parámetros. Las talasemias representan un problema importante de salud en las zonas con incidencias altas. Los defectos en las modificaciones postraduccionales producen Hbs hiperinestables que no son detectadas por la mayoría de métodos de separación.

**Metodos:** Se han estudiado 7 pacientes pertenecientes a 6 familias no relacionadas. Las 2 primeras familias fueron estudiadas porque mostraron un pico anormal de Hb durante pruebas analíticas de rutina. Los otros 4 pacientes porque presentaron microcitosis e hipocromía con Hb A2 y Hb F normales y sin ferropenia. La cuantificación de Hb A2 y Hb F y la separación de las Hbs anormales se llevaron a cabo por métodos cromatográficos y electroforéticos. La caracterización molecular fue realizada mediante secuenciación.

**Resultados:** Los parámetros hematológicos y el genotipo de los sujetos estudiados se resumen en la Tabla 1. Los estudios cromatográficos y electroforéticos se recogen en la Tabla 2.

**Tabla 1. Parámetros hematológicos y genotipo de los individuos estudiados.**

Familia	Edad (años)	Sexo	Hb (g/dL)	VCM (fL)	HCM (pg)	HbA <sub>2</sub> (%)	Hb F (%)	Hb X (%), por HPLC-Variant	Genotipo
A	46	M	16	84,2	29,2	2,9	0,7	14,3	αα <sup>PS</sup> /αα
B	4	M	10	78,9	26	3	0,3	17,5	αα <sup>PS</sup> /αα
	1	M	12,6	78,7	25,9	3	0,2	17	αα <sup>PS</sup> /αα
C	86	M	11,9	66,6	21,1	2,5	0,3	--	α <sup>V</sup> α/α <sup>3,7</sup>
D	38	M	11,3	83,4	27,1	2,7	0,4	--	α <sup>GV</sup> α/αα
E	1	M	13	76,2	23,3	2,3	1,7	--	α <sup>M</sup> α/αα
F	ND	M	15,4	76,6	24,3	2,9	0,3	--	α <sup>ER</sup> α/αα

M=Masculino; α<sup>PS</sup>=Puerta del Sol; α<sup>V</sup>=Valdecilla; α<sup>GV</sup>=Gran Vía; α<sup>M</sup>=Macarena; α<sup>ER</sup>=El Retiro; ND=No Determinado

**Tabla 2. Estudios cromatográficos y electroforéticos.**

HEMOGLOBINA	HPLC-II	EC	HPLC-FR	MUTACIÓN
PUERTA DEL SOL	Sí, RT 4,36 min	Sí, EZ4	No, β <sup>A</sup> , α <sup>A</sup>	α <sub>1</sub> 49 Ser>Arg
VALDECILLA	No	No	No	α <sub>2</sub> Iniciación Met>Ile
GRAN VÍA	No	No	No	α <sub>2</sub> 32 Met>Arg
MACARENA	No	No	No	α <sub>2</sub> 119 Pro>Ser
EL RETIRO	No	No	No	α <sub>2</sub> CD120/121 (+GTG)

HPLC-II= HPLC de intercambio iónico; EC= Electroforesis capilar; HPLC-FR= HPLC de fase reversa; RT= Tiempo de retención; EZ= E-Zone

**Conclusiones:** La Hb Puerta del Sol tiene la misma movilidad que la Hb S por HPLC de intercambio iónico pero muestra un porcentaje inferior. Esta variante presenta un recuento hematológico normal. En la Hb Valdecilla se encuentra afectado el codon de iniciación y el portador muestra un rasgo talasémico con anemia, microcitosis e hipocromía. Esta mutación se encuentra además asociada en trans a una α+-talasemia deleción en heterocigosis. Dentro de la α-talasemia no deleción, un grupo muy importante es el de las variantes que tienen pérdida de la estabilidad de la cadena α de globina, lo que ocasiona Hbs hiperinestables (Gran Vía, Macarena, y El Retiro). En la Hb Gran Vía, la inestabilidad puede ser debida al remplazamiento de una Met (apolar) por una Arg (polar de carga positiva) en la posición 13 de la hélice B de la cadena α. Esta mutación altera la secuencia de 6 residuos (CD30-CD-35) involucrados en el contacto entre las subunidades α1/β1 del tetramero de Hb. En la Hb Macarena, se encuentra afectado el residuo 119

de la hélice H de la cadena α de globina, el cual tiene un papel clave a la hora de interaccionar con la Proteína Estabilizadora de la cadena Alfa de la Hemoglobina (AHSP). Para esta variante, su inestabilidad probablemente es debida a una afinidad disminuída por la AHSP. La mayoría de hemoglobinopatías son el resultado de mutaciones puntuales, mientras que sólo unas pocas como la Hb El Retiro se originan como resultado de pequeñas inserciones o deleciones. Todas estas variantes aunque poco comunes y privativas de algunas familias, revelan la complejidad y variedad de los desórdenes que pueden encontrarse en los genes que codifican para la Hb, existiendo más de 1000 diferentes Hb descritas hasta la actualidad. Algunas con un impacto clínico significativo si se asocian con otras formas de α-talasemia pudiendo causar una enfermedad de la Hb H.

**PC-038**

**ANEMIA FALCIFORME: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EVOLUTIVA DE 52 PACIENTES DIAGNOSTICADOS EN UN ÚNICO CENTRO**

Gutiérrez Jomarrón I, Luts I, López Rubio M, Vecilla C, García Herrero MA, Casco Amarillo C, Corti Ferrari MJ, Pascual García T, Magro Mazo E, Juárez Salcedo LM, Marcellini AS, Callejas Charavía M, Burgeta de Ozolla C

Hospital Universitario Príncipe de Asturias

**Introducción:** La anemia falciforme es la hemoglobinopatía estructural más frecuente que afecta principalmente a personas procedentes de África, Asia, América Central y del Sur. Es un problema de distribución mundial debido a la migración desde áreas de mayor prevalencia. Cursa con anemia hemolítica crónica, eventos vasooclusivos e infecciones. Tanto las formas homocigotas (SS) como las dobles heterocigotas (SC, Sβ talasemia) son enfermedades graves con alta morbimortalidad.

**Objetivo:** Determinar la incidencia, el impacto clínico, las principales complicaciones, manejo terapéutico y seguimiento de casos de anemia falciforme en nuestro centro hospitalario.

**Tabla 1. Datos demográficos y Clasificación diagnóstica.**

<b>Sexo</b>	F/M	28/24
<b>Raza</b>	Negra/Caucásica	48/4
<b>Edad al diagnóstico</b>	Cribado Neonatal	23
	Menores de 14 años	24
<b>Seguimiento</b>	Mayores de 14 años	5
	Hematología	17
<b>Tiempo de Seguimiento</b>	Pediatría	35
	mediana en meses	82,5 [6-279]

**Tabla 2. Datos Basales y clasificación diagnóstica.**

<b>Hemograma (Mediana)</b>	Leucocitos x 10 <sup>9</sup> /L	10,7 [0,8- 23,1]
	Hemoglobina (g/L)	92 [43- 125]
<b>Bioquímica (Mediana)</b>	Reticulocitos x10 <sup>9</sup> /L	163,5 [20- 654]
	Bilirrubina Directa (gr/dl)	2,9 [0,04-22,9]
<b>Hemoglobina Fetal</b>	LDH (U/L)	1043 [241-3315]
	Mediana	20,75 [0,8-60]
<b>Hepatomegalia</b>	Si/No	9/31
<b>Esplenomegalia</b>	Pequeño/Infarto	4
	Normal/Grande	23
<b>Colelitiasis</b>	Si/No	9/31
<b>Índice Cardiorácico</b>	Normal/Patológico	30/13
	S/ (*)	2 (1)
<b>Diagnóstico</b>	S/C (*)	11(3)
	S/S (*)	39 (4)

\*Asociados a Talasemia

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo de 52 casos de pacientes diagnosticados de síndromes falciformes en nuestro centro entre 1985 y 2014 con una mediana de seguimiento de 82 meses y medio. En la comunidad de Madrid se realiza cribado neonatal universal de hemoglobinopatías desde el año 2003. Los pacientes realizaron seguimiento en el Servicio de Pediatría hasta la edad de 14 años y en el Servicio de Hematología desde esa edad hasta la pérdida de seguimiento o fallecimiento.

**Tabla 3. Complicaciones durante el seguimiento.**

<b>Crisis Vasooclusivas</b>	Si/No	16/36
<b>Accidente cerebrovascular</b>	Si/No/Riesgo*	1/47/4
<b>Síndrome torácico agudo</b>	Si/No	15/37
<b>Secuestro esplénico</b>	Si/No	2/50
<b>Dactilitis</b>	Si/No	7/45
<b>Infecciones</b>	Vías respiratorias	19
	ITU/Pielonefritis	5
	Osteoarticulares	3
	Hepáticas	3
	Paludismo	5

\*Riesgo de evento cerebrovascular

**Resultados:** Los datos demográficos, clasificación diagnóstica, datos analíticos basales y complicaciones se muestran en las tablas 1,2 y 3. Los pacientes en edad pediátrica recibieron penicilina profiláctica hasta la edad de 6 años y vacunación frente a neumococo, haemófilus influenzae, meningococo, VHB y antigripal. En todos los diagnosticados en la edad neonatal e infancia, se hizo valoración del riesgo de ictus cerebral mediante estudio de velocidad de la cerebral media por ecodoppler. Han requerido soporte transfusional con concentrados de hematíes 23 pacientes; y quelación por sobrecarga férrica 2 de ellos. Dos pacientes han estado en régimen hipertransfusional, por complicaciones isquémicas cerebrales y uno por síndrome torácico agudo sin respuesta a hidroxiurea; habiéndose sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos dos de ellos con éxito. Han recibido tratamiento con hidroxiurea 19 pacientes disminuyendo el número de cuadros vasooclusivos. Todos los pacientes reciben ácido fólico de forma continuada. Sólo una paciente adulta ha fallecido, por síndrome hiperhemolítico.

**Conclusiones:** La drepanocitosis es una enfermedad en auge actualmente debido al fenómeno de inmigración. La realización del cribado neonatal es primordial para la detección de formas graves que permitan un adecuado manejo de los pacientes desde la infancia, evitando así posibles complicaciones. Es de señalar las dificultades de control y seguimiento de estos pacientes, especialmente durante la vida adulta, como se pone de manifiesto por la corta mediana de seguimiento. Es fundamental la creación de unidades multidisciplinarias para el manejo adecuado de estos pacientes.

**PC-039****HB DE GRIFTON Y BAJA AFINIDAD PARA EL OXIGENO. ¿VERDAD O MENTIRA?**Ramalheira S<sup>1</sup>, Magalhães Maia T<sup>1</sup>, Rocha SP<sup>2</sup>, Oliveira A<sup>1</sup>, Sevivas T<sup>1</sup>, Maia R<sup>2</sup>, Jollerstrom P<sup>1</sup>, Relvas L<sup>1</sup>, Cunha E<sup>2</sup>, Bento C<sup>1</sup>, Ribeiro L<sup>2</sup><sup>1</sup>Hematología Clínica; <sup>2</sup>Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**Introducción:** Las variantes de hemoglobina (Hb) asociadas con baja afinidad al oxígeno se caracterizan por una saturación periférica de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) baja en individuos asintomáticos, con anemia ligera o hematológicamente normales, y deben ser parte del diagnóstico diferencial en el estudio de hipoxia. Están descritas más de 50 variantes de baja afinidad (alfa e beta), con expresión en heterocigosis. Presentamos dos casos clínicos de hipoxia asintomática, asociada a una variante de hemoglobina descrita en la literatura como no asociada a hipoxia.

**Desarrollo:** Caso 1: Niña de 9 años que ingresó en urgencias por gastroenteritis y se ha encontrado una SpO<sub>2</sub> 92-95%. Sin síntomas cardíacos o respiratorios y exploración física sin alteraciones. Hemograma, función renal y hepática sin alteraciones. Por la hipoxia fue evaluada por Neumología y realizó: ecocardiograma, pruebas de función respiratoria, radiografía y TC de tórax – sin alteraciones. Realizó estudio de hemoglobinas por HPLC que no mostró cambios, secuenciación del gen HBB que fue normal y del gen HbA1 y HbA2 que mostró una variante de Hb de baja afinidad- Hb Grifton (HbA1 c.263A>C; p.His87Pro). Su padre y su hermana, son clínicamente asintomáticos, hematológicamente normales, tienen SpO<sub>2</sub> de 92-93% y presentan la misma mutación que el *propositus*. Su madre es normal. Caso 2: Niño con 12 años, con antecedentes de asma y rinitis alérgica. Evaluado por Neumología para aclarar cuadro de hipoxia con desaturación asintomática en ausencia de ataques de asma. Eupneico sin cianosis, SpO<sub>2</sub> 82-84%. Hematológicamente normal con ligera microcitosis. Realizó estudios adicionales, incluyendo pruebas de función pulmonar, gammagrafía y TC pulmonar sin cambios. Se excluyó enfermedad cardíaca. Por la sospecha clínica, se procedió al estudio de hemoglobina de baja afinidad que solo identificó

la variante - Hb Grifton. Su madre no tiene baja saturación ni la variante de Hb y no es posible estudiar a su padre.

**Conclusión:** Las variantes de Hb de baja afinidad son frecuentemente infradiagnosticadas. En presencia de una SpO<sub>2</sub> baja en individuos asintomáticos, es obligatorio incluir el estudio de variantes de Hb en el diagnóstico diferencial, incluso en la ausencia de cambios hematológicos. La identificación temprana de una Hb variante puede evitar la realización de múltiples exámenes. Con la descripción de esta mutación los autores también señalan que las variantes pueden ser silenciosas en el estudio de hemoglobinas por HPLC y que aunque las variantes beta sean más frecuentes, si la secuenciación del gen HBB es normal, se debe proceder al estudio del HBA1 y HBA2. Aunque no se describe en la literatura la asociación de la Hb de Grifton a una baja afinidad al O<sub>2</sub>, señalamos que mutaciones en el mismo codón están descritas y asociadas a hipoxia (Hb Lansing; HBA2 p.His87Glu). Insistimos en que los casos presentados defienden la relación de la Hb de Grifton con baja afinidad, ya que 4 elementos de dos familias diferentes portadores de Hb Grifton tienen hipoxia asintomática (sin otra patología justificativa). La identificación de una variante asociada con baja afinidad de O<sub>2</sub> podrá permitir la elucidación de nuevos casos de hipoxia en el futuro.

**PC-040****Y EL FROTIS?**

Silva Santos M, Maia T, Mesquita B, Almeida H, Bento C, Ribeiro L

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**Introducción:** La Xerocitosis Hereditaria (XH) es una anemia hemolítica rara (1/50.000 nacidos vivos) de herencia autosómica dominante que resulta de un trastorno de la permeabilidad de la membrana de los hematíes. La XH tiene una amplia gama de fenotipos clínicos: mientras que algunos pacientes son asintomáticos, otros tienen una hemólisis compensada, con ligera macrocitosis y reticulocitosis, esplenomegalia y/o litiasis vesicular. En el frotis de sangre periférica se observa un número variable de xerocitos, pero con frecuencia se pasan por alto. A pesar de no requerir transfusión frecuente, la mayoría de los pacientes con XH tiene sobrecarga de hierro.

**Objetivo:** Revisar las características clínicas y parámetros hematológicos de pacientes con XH para entender los pasos más importantes para su diagnóstico y también para mostrar la alta variabilidad fenotípica de la XH.

**Métodos:** Colección de los datos clínicos y laboratoriales de todos los pacientes con diagnóstico de XH (confirmado por la presencia de mutaciones PIEZO1) seguidos en nuestro departamento.

**Tabla 1.**

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8
Anemia	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No
Macrocitosis	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	No
Reticulocitosis	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes
Xerocitos	Yes							
Hiperferritinemia	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Esplenomegalia	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	No
Hepatomegalia	Yes	No	No	No	No	No	Yes	No
Litiasis vesicular	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No

**Resultados:** La población estudiada consiste en 8 pacientes, con predominio masculino (n=5), con edad media al diagnóstico de 30 años (0-59). Estes pacientes mostraron un fenotipo heterogéneo de la enfermedad: media de Hb de 13,1 g/dl (10,4-14,8), VGM de 96,8fl (87,7-105), CHCM de 34,6 g/dl (33,1-35,3), recuento medio de reticulocitos de 233,4 G/l (94,9-600), media de bilirrubina total de 28,5 mmol/L (9-50), con una media de LDH entre los valores normales (337 U/L (99-493)) y ferritina de 593,4 ng/ml (168-1489). En la presentación clínica sólo un paciente mostró los signos y síntomas clásicos de XH, como se puede observar en la tabla 1. Un paciente presentó hidropsia fetal al nacer pero con Hb de 19 g/dl y en pocas semanas desarrolló anemia hemolítica con macrocitosis, reticulocitosis, hiperferritinemia y agrandamiento del hígado y el bazo, mientras que en el lado opuesto del espectro clínico, 2 pacientes eran asintomáticos, mostrando sólo una ligera macrocitosis o reticulocitosis y hiperferritinemia. La única característica común a todos los pacientes fue la presencia de xerocitos en el frotis y 7/8 tenía hiperferritinemia. Cinco pacientes tenían antecedentes familiares de anemia y/o hiperferritinemia.

**Conclusión:** Revisando los datos de estos 8 pacientes con XH con mutaciones PIEZO1 hemos observado una gran variabilidad fenotípica y hemos concluido que los principales pasos para el diagnóstico fueron la sospecha clínica y la identificación de xerocitos en el frotis. La elevada asociación entre hiperferritinemia y la XH y el hecho de que algunos pacientes sólo tienen hiperferritinemia y ligera macrocitosis, puede conducir a que no se haga el diagnóstico, ya que la investigación de XH no hace parte del work-up de hiperferritinemia. En la era de la biología molecular, queremos enfatizar la importancia de la morfología del sangre periférico en el diagnóstico de XH ya que la tendencia actual de hacer caso omiso de la observación del frotis es probablemente la causa principal para el infradiagnóstico de la enfermedad. El diagnóstico de la XH es esencial porque, a diferencia de la mayoría de las anemias hemolíticas congénitas, la esplenectomía está contraindicada, ya que se asocia con enfermedad tromboembólica grave.

**PC-041**

**TALASEMIA HOMOCIGÓTICA CON TRIPLIFICACIÓN DEL GEN A PROPÓSITO DE UN CASO**

Yus Cebrian F, Recasens Flores V, Parra Salinas I, Rodríguez-Vigil Iturrate C, Izquierdo Alvarez S, Montañes García MÁ, Delgado Beltran MP

Hospital Universitario Miguel Servet

**Introducción:** En la β-talasemia homocigótica el exceso de cadenas α precipita en la membrana del hematíe, originando hemólisis, eritropoyesis ineficaz, y anemia, consecuencia del desequilibrio entre las cadenas de α y β globina. Todavía existen aspectos desconocidos en la relación entre el genotipo/fenotipo de las talasemias, como la presencia simultánea de una β-talasemia heterocigótica con triplificación del gen α. Esta interacción puede causar desde un rasgo talasémico a una talasemia intermedia con gravedad leve a moderada. CASO 1: Lactante de 8 meses de edad de origen portugués y etnia gitana, que presentaba estancamiento pondero-estatural desde el nacimiento, ligera ictericia cutánea y esplenomegalia con transfusiones bimensuales desde el diagnóstico. Valores analíticos: Hb 6,2 g/dl, Hto 20%, VCM 74.40 fl, HCM 22.90 pg, Hb A<sub>2</sub> 1.7%, Hb F 90.0%. Bioquímica: LDH 350 mg/dl, Bilirrubina total 1,40 mg/dl, bilirrubina directa 0,31 mg/dl, reticulocitosis. Estudio genético de β-talasemia: mutación IVS1-21G>A (c.93-21G>A) homocigota en el intrón 1 del gen HBB (Tabla 1). Además presentaba triplificación de genes alfa (αα<sup>anti3.7</sup>/αα), por una duplicación en heterocigosis de un fragmento de 3,7 Kb, que incluye al gen HBA-2. La combinación de un gen triplificado de α-globina, junto con una β-talasemia en heterocigosis, daría un fenotipo de talasemia intermedia. El paciente inicia transfusiones periódicas mensuales, y desde los dos años tratamiento quelante oral con deferasirox.

**Tabla 1. Estudio genético de β-talasemia del Caso 1.**

Variante	GEN	Intrón	Cambio nucleotídico	Cambio aminoácido	Genotipo
IVS1-21G>A	HBB	1	c.93-21G>A	Splicing aberrante	Homocigoto

CASOS 2 Y 3: El paciente anterior tenía dos hermanos gemelos univitelinos de 5 años que eran clínicamente asintomáticos, y analíticamente con una anemia de intensidad leve microcítica. Estudio genético de β-talasemia: mutación IVS1-21G>A (c.93-21G>A) heterocigota en el intrón 1 del gen HBB (Tabla 2). Además triplificación de genes alfa (αα<sup>anti3.7</sup>/αα<sup>anti3.7</sup>) en homocigosis. La combinación daría lugar a un fenotipo de talasemia intermedia.

**Tabla 2. Estudio genético de β-talasemia del Caso 2 y 3.**

Variante	GEN	Intrón	Cambio nucleotídico	Cambio aminoácido	Genotipo
IVS1-21G>A	HBB	1	c.93-21G>A	Splicing aberrante	Heterocigoto

**Conclusión:** Al tratarse de una beta talasemia mayor transfusión dependiente (Caso 1), se realizó estudio HLA familiar para efectuar un tras-

plante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos de donante emparentado. En el estudio de HLA familiar se evidenció que dos de los hermanos eran HLA idénticos (Caso 2 y 3), pero aunque asintomáticos, ambos afectados de β-talasemia “con mutación heterocigota” junto con la triplificación del gen α. Esta herencia combinada implica un abanico clínico impredecible, no exento de riesgo de desarrollo de la enfermedad. Se descartaron ambos hermanos como donantes y se ha puesto en marcha la búsqueda de donante no emparentado HLA idénticos.

**PC-042**

**XEROCYTOSIS HEREDITARIA ASOCIADA A NUEVAS MUTACIONES DEL GEN PIEZO1**

Almeida H, Pereira J, Bento C, Maia T, Ribeiro ML

Centro Hospitalar e Universitario de Coimbra

**Introducción:** La Xerocytosis Hereditaria (XH, OMIM 194380), o estomatocitosis deshidratada, es una anemia hemolítica rara de transmisión autosómica dominante que resulta de alteraciones de la permeabilidad de la membrana de los glóbulos rojos. Típicamente, los pacientes presentan una anemia hemolítica compensada leve a moderada, complicaciones asociadas a hemolisis crónica y ferritina elevada. El diagnóstico de XH es importante ya que, al revés de las demás anemias hemolíticas congénitas, la esplenectomía está contraindicada debido al elevado riesgo de trombosis. Los tests comunes de rastreo para la patología de la membrana del glóbulo rojo no son informativos para el diagnóstico de XH, que se basa en el cuadro clínico y en las alteraciones típicas en la morfología de los eritrocitos. La ektacitometria es considerada el test estándar, sin embargo, es una técnica morosa, disponible en pocos laboratorios. La identificación de mutaciones en el gen PIEZO1 (Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1), locus 16q24.3, en pacientes con XH ha permitido hacer el diagnóstico en la mayoría de los casos sospechosos. El gen PIEZO1 tiene 51 exones que codifican 2521 aminoácidos, estando la mayoría de las mutaciones ya descritas localizada en dos regiones “hot-spot” de la proteína: residuos 718 a 1117 y en la región conservada C-terminal, residuos 2000 a 2521. Los estudios funcionales demostraron que muchas de las mutaciones missense identificadas son de gaño de función y tienen como consecuencia un aumento en el transporte de cationes en los eritrocitos. En algunas de las variantes el mecanismo molecular subyacente no está esclarecido.

**Metodología:** Fueran estudiados 12 pacientes con sospecha de XH, con test de criohemolise y EMA negativos. Fue hecho PCR y secuenciación de los exones 13-16, 17-19, 24-25, 45-47 y 51 del gen PIEZO1. Lo significado de las mutaciones ha sido determinado por in silico análisis con los programas informáticos Polyphen, SIFT y Mutation Taster.

**Resultados:** Los resultados moleculares obtenidos en los pacientes estudiados están resumidos en la Tabla 1.

**Tabla 1. Resultados obtenidos en las muestras estudiadas.**

Mutaciones	Pacientes (n=12)	Exón	Cambio Nucleótido	Cambio aminoácido	Asociación con XH
T525I	1	13	c.1569c>t	p.Thr525Ile	No descrita
V1223I	1	25	c.3667g>a	p.Val1223Ile	No descrita
E2489D	1	51	c.7467g>c	p.Glu2489Asp	No descrita
R2456S	1	51	c.7366c>a	p.Arg2456Ser	No descrita
K2502R	1	51	c.7505a>g	p.Lys2502Arg	No descrita
P2510L	2	51	c.7529c>t	p.Pro2510Leu	Sandeberg, 2013
Sin mutaciones	5				

**Conclusiones:** En 7 de los 12 pacientes estudiados fueran detectadas 6 mutaciones missense, 1 de ellas ya publicada en uno caso de XH (Sandeberg, 2013), 2 descritas como SNP (rs185326407 (MAF<0,01%) y rs34830861 (MAF<0,01%) y 3 de ellas son mutaciones no descritas anteriormente. Se desconocen los mecanismos moleculares ya que no se realizaron los estudios funcionales, pero la análisis In silico clasifica estas mutaciones como patológicas. Los cambios de aminoácidos se localizan en las regiones consideradas “hot-spot” de la proteína, donde están descritas otras mutaciones asociadas a Xerocytosis Hereditaria. Sin embargo, existe un grupo de 5 pacientes cuyo diagnóstico no está claro; deberá ser secuenciado todo o gen o procuradas mutaciones en otros genes por secuenciación masiva (NGS).

## PC-043

**HEMOGLOBINOPATÍA SC: CARACTERÍSTICAS DE UNA SERIE DE 8 PACIENTES EN LA COMUNIDAD CANARIA**

Raya Sanchez JM<sup>1</sup>, Martín-Batista S<sup>2</sup>, Peri V<sup>3</sup>, De la Iglesia S<sup>4</sup>, Pérez-Peñate MC<sup>5</sup>, Rios de Paz M<sup>6</sup>, Bosch JM<sup>3</sup>, Martín Martín A<sup>1</sup>, Lakhwani S<sup>1</sup>, Soria Santa Bárbara B<sup>1</sup>, Hernández-García Miguel T<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H.U. de Canarias; La Laguna; <sup>2</sup>H.U. de Canarias; La Laguna; <sup>3</sup>H.U. Insular; Las Palmas de GC; <sup>4</sup>H.U. Dr. Negrín; Las Palmas de GC; <sup>5</sup>H.U. Materno Infantil; Las Palmas de GC; <sup>6</sup>H.U. Ntra. Sra. de Candelaria; S/C Tenerife

**Introducción:** La hemoglobinopatía SC constituye una condición heterocigota compuesta poco estudiada en la literatura, con una elevada incidencia en regiones de África Occidental, la cual disminuye a 1/833 recién nacidos de origen afroamericano, y muy rara en caucásicos. Clínicamente se trata de una enfermedad más compleja que la suma de los rasgos drepanocítico (HbAS) y de HbC (HbAC). Si bien se han descrito en estos pacientes todas las complicaciones propias de la anemia de células falciformes, éstas ocurren menos frecuentemente y aparecen de forma más tardía. Nuestro objetivo fue analizar los casos registrados en nuestra comunidad (Islas Canarias) en los últimos años, y sus principales características clínicas y analíticas.

**Método:** Hemos revisado los registros de hemoglobinopatías de nuestros servicios en los últimos años, y anotado aquellos pacientes con HbSC. En ellos recogimos al diagnóstico: sexo, edad, origen étnico, forma de presentación, presencia o no de esplenomegalia, valores del hemograma (leucocitos, hemoglobina y VCM, plaquetas), reticulocitos, porcentajes de HbA2, HbF, HbS y HbC; manifestaciones clínicas (dolores vasoocclusivos, osteonecrosis, retraso en el desarrollo, retinopatía, coleducitis), necesidades transfusionales y éxitus o no y motivo.

**Resultados:** Un total de 8 pacientes (4 mujeres y 4 varones) han sido diagnosticados de hemoglobinopatía SC, con una edad al diagnóstico que osciló ampliamente, entre 3 meses y 46 años. De ellos, cinco eran de raza negra africanos y tres de origen afroamericano. La forma de presentación fue: hallazgo casual analítico (anemia) en 4 casos, sintomatología anémica en dos, crisis dolorosa en uno y screening familiar en otro. La cifra media de Hb al diagnóstico fue de 10,9 g/dL (pero con un amplio espectro desde 6,1 a 15,4 g/dL), y en 5/8 casos la anemia fue microcítica. Una cifra normal de leucocitos y plaquetas, a la vez que una leve o moderada reticulocitosis, fueron la norma. En 6/8 pacientes el porcentaje de HbS se situó entre 40 y 50%, y en 5/8 para el caso de la HbC. Se observó esplenomegalia en 3 pacientes. Clínicamente, en cuatro pacientes la HbSC se asoció a crisis dolorosas vasoocclusivas, en dos existió patología biliar (uno colecistectomizado) y retinopatía o historia transfusional en un solo paciente. En ninguno se recogieron osteonecrosis o retraso del crecimiento físico o del desarrollo sexual. En el momento de cerrar este estudio, sólo un paciente ha sido éxitus a los 52 años por sepsis urinaria y crisis drepanocítica con una miocardiopatía dilatada grave de base. Finalmente, se comprobó que, en general, el grado de adherencia a las consultas de estos pacientes fue bajo.

**Conclusiones:** Con las limitaciones de una casuística pequeña, en nuestra experiencia la hemoglobinopatía SC se muestra como una enfermedad muy poco prevalente en nuestro medio y, como se recoge en la literatura, heterogénea desde un punto de vista clínico y analítico. Estimamos que se trata de una hemoglobinopatía infradiagnosticada, la cual debemos tener en consideración sobre todo en población emigrante subsahariana y sujetos afroamericanos.

## PC-044

**EVALUACIÓN DE LA HEMOGLOBINA AGRINIO COMO CAUSA DE MICROCITOSIS ATÍPICA**

Remacha Sevilla AF<sup>1</sup>, Del Rio E<sup>2</sup>, Barceló MJ<sup>2</sup>, Badell I<sup>3</sup>, Baiget M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio Hematología Hospital de Sant Pau Barcelona; <sup>2</sup>Servicio de Genética. Hospital de Sant Pau Barcelona; <sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Hospital de Sant Pau Barcelona

**Introducción:** La alfa talasemia (AT) se caracteriza por un déficit ( $\alpha^+$ ) o por la ausencia ( $\alpha^0$ ) de síntesis de cadenas  $\alpha$  de la Hb. El fenotipo varía dependiendo del número de genes que no funcionan. En el caso de la pérdida de dos genes  $\alpha$  se traduce en una microcitososis e hipocromía con un estudio de hemoglobinas normal. La mayoría de las AT de producen por deleciones de uno o dos genes y el resto (sobre un 5-10%) son mutaciones puntuales (no deleciones) que afectan la transcripción. La Hb

Agrinio (CD28(B10)Leu>Pro  $\alpha_2$ ) es una variante de cadena  $\alpha$  hiperinestable lo que provoca la precipitación post-transcripcional de la cadena anómala, por lo que no da lugar a una cadena anómala electroforética. Los homocigotos presentan un cuadro de talasemia intermedia (enfermedad de la Hb H). En población española se han descrito varios casos, incluidos algunos estudiados en nuestra institución (1).

**Objetivo:** Estudiar la prevalencia de la Hb Agrinio en microcitososis atípica en nuestra población

**Metodología:** Se estudiaron 112 individuos con fenotipo de talasemia atípica (VCM <74 fl; Hb A2 <3,5%; Hb F <1% y HPLC de hemoglobinas sin bandas anómalas), en los que se habían descartado las mutaciones más frecuentes en nuestro área, tales como las deleciones de 3.7 kb, 4,2 Kb, 20,5 KB y la MED; además de las formas no delecionales Hph y Nco. A todos se les realizó una extracción automatizada de ADN genómico. El gen  $\alpha 2$  fue específicamente amplificado con los cebadores P1A (5' AGC GCC GCC CGG CCG GGC GT3') y con el C3R (5'CCA TTG TTG GCA CAT TCC GG3') específicos de la región 3'UTR de dicho gen. Posteriormente se realizó una caracterización molecular mediante secuenciación automática del producto de la amplificación.

**Resultados:** Un caso de los 112 estudiados (0,9%) presentó el cambio CTG>CCG que provoca el cambio en la posición 28 del aminoácido leucina por prolina, característica de la Hb Agrinio, con la consiguiente inestabilidad del producto. Se trataba de una adolescente catalana con una Hb de 116 g/l, VCM 64,3fl, HCM de 20,9 g/l, Hb A2 de 2,6% y Hb F de 1,2%, Ft de 17  $\mu$ g/l y saturación de transferrina de 30%.

**Conclusión:** Además de en los casos publicados, se ha comprobado la presencia de la Hb Agrinio como causa de microcitososis atípica en nuestra población autóctona, aunque en una prevalencia baja. Conviene tener en cuenta e investigar esta anomalía pues puede ser causa de formas más graves de talasemia (enfermedad de Hb H).

**Bibliografía**

- De la Fuente-Gonzalo F, Baiget M, Badell I, Ricard P, Vinuesa L, Martínez-Nieto J, Ropero P, Villegas A, González FA, Díaz-Mediavilla J, Erythropathology Spanish Group. Study of three families with Hb Agrinio ( $\alpha 29$ (B10)Leu Pro, CTG>CCG ( $\alpha 2$ )) in the Spanish population: three homozygous cases. Hemoglobin 2012;36:526-32.

## PC-045

**HEMOGLOBINA SYDNEY COMO CAUSA DE DESATURACIÓN ARTEFACTUAL EN LA PULSIOXIMETRÍA, DESCRIPCIÓN DE TRES CASOS EN UNA FAMILIA**

Beneitez Pastor D<sup>1</sup>, Blanco Álvarez A<sup>1</sup>, Rives S<sup>2</sup>, Català A<sup>2</sup>, Fernández Sevilla M<sup>3</sup>, Berrueto R<sup>2</sup>, Camós M<sup>4</sup>, Torredadell M<sup>2</sup>, Toll T<sup>2</sup>, Alonso Saladríguez A<sup>2</sup>, Messegué M<sup>2</sup>, Trabazo M<sup>2</sup>, Santa-María V<sup>2</sup>, Ruiz Llobet A<sup>2</sup>, Molero A<sup>1</sup>, Ramírez D<sup>1</sup>, Chávez C<sup>1</sup>, Montserrat I<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología (Unidades de Eritropatología y Genética Molecular Hematológica); Hospital Universitari Vall d'Hebron; Barcelona; <sup>2</sup>Servicio de Hematología y Oncología Pediátricas; Hospital Sant Joan de Déu; Esplugues de Llobregat; Barcelona; <sup>3</sup>Servicio de Pediatría; Hospital Sant Joan de Déu; Esplugues de Llobregat; Barcelona; <sup>4</sup>Servicio de Laboratorio Clínico de Hematología; Hospital Sant Joan de Déu; Esplugues de Llobregat; Barcelona

**Introducción:** La pulsioximetría es un método no invasivo y muy extendido para determinar la saturación de oxígeno de la hemoglobina. Se han descrito algunas variantes de hemoglobina que presentan de forma ficticia desaturación en la pulsioximetría debido a la variación en absorción de la luz de estas variantes de hemoglobina. Describimos por primera vez la asociación de la Hemoglobina inestable Sydney con este fenómeno en varios miembros de una familia.

**Objetivo:** Describir la asociación entre la Hemoglobina Sydney y desaturación aparente en la pulsioximetría.

**Material y Métodos:** Análisis de la hemoglobina del caso índice y de su padre mediante el método HPLC y electroforesis en medio ácido y alcalino. Se realizó amplificación mediante PCR de los exones 1,2, 3, regiones intrónicas adyacentes del gen HBB (gen de la Beta Globina) y secuenciación de las regiones amplificadas.

**Resultados:** Niño de 19 meses ingresado por broncoespasmo y desaturación en la pulsioximetría. A pesar de la mejoría clínica se mantenía hipoxémico según la pulsioximetría. Se realizó estudio ecocardiográfico y RX de tórax que resultaron normales. La analítica de sangre mostraba signos de hemólisis compensada (hemoglobina 125g/L, VCM 94fL, re-

ticulocitos 4,5%, haptoglobina <40mg/L). La saturación arterial de oxígeno era del 96% (FIO<sub>2</sub>:21%). Cinco familiares paternos tenían antecedentes de anemia hemolítica y al padre, tío y abuelo se les había diagnosticado una hemoglobina inestable. El padre también presentaba alteración de la pulsioximetría. En el análisis por HPLC se halló un desdoblamiento de la HbA1 en el paciente y en su padre. El estudio molecular demostró una mutación en heterocigosis en gen HBB (HBB: c.203 T>C) que era diagnóstico de Hemoglobina Sydney.

**Conclusion:** Describimos la asociación de la Hemoglobina Sydney con desaturación ficticia en la pulsioximetría, fenómeno que no había sido descrito en esta variante de hemoglobina. El conocimiento de esta asociación permitirá ahorrar exploraciones innecesarias a los portadores de esta hemoglobina y, así mismo, tenerlo presente en el diagnóstico diferencial de los pacientes asintomáticos que presentan desaturación en la pulsioximetría.

**PC-046**

**RELACIÓN ENTRE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA. GRUPO ESPAÑOL DE ERITROPATOLOGÍA Y GRUPO DE TRABAJO DE HPN**

López Rubio M<sup>1</sup>, Gaya A<sup>2</sup>, Morado M<sup>3</sup>, Carrasco V<sup>4</sup>, González Fernández FA<sup>5</sup>, Villegas A<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hospital U. Príncipe de Asturias; <sup>2</sup>Hospital Clínic Barcelona; <sup>3</sup>Hospital U. la Paz; <sup>4</sup>Hospital Rojo Villanova; <sup>5</sup>Hospital Clínic San Carlos

**Introducción:** En pacientes con aplasia medular (AM) y en síndromes mielodisplásicos (SMD) es frecuente la presencia de clones HPN, y es relativamente frecuente el desarrollo de HPN clásica en aquellos con antecedentes de AM. De forma más excepcional están descritos aislados casos de evolución clonal desde AM, pasando por HPN clásica, SMD, y desarrollando finalmente leucemia aguda. En estos pacientes se constató un gradual remplazamiento del clon HPN por un clon SMD con monosomía 7, desapareciendo el clon HPN al diagnóstico del SMD.

**Objetivo:** Realizamos un estudio retrospectivo de pacientes incluidos en el Registro Español de HPN, de pacientes con SMD con mínimo clon HPN y pacientes con HPN clásica que posteriormente desarrollaron SMD. El objetivo fue estudiar las características de los pacientes en los que se desarrollaron ambas patologías así como los antecedentes de AM.

Tabla 1.

	Dx previo	Tiempo de seguimiento	Tipo de SMD	Cariotipo
Caso 1	NO	70	ARS	+8
Caso 2	Aplasia HPN+	56	CRDM	-7 evolución a -7+21
Caso 3	HPN clásica	83	AREB-1	+8
Caso 4	NO	83	AREB-1	+21 evolución a +21+8
Caso 5	Aplasia HPN clásica	480	CRDM	+8 evolución a +8-7
Caso 6	NO	108	CRDM	Normal

**Resultados:** Encontramos 6 pacientes, de los cuales 3 correspondían a SMD con pequeños clones HPN. Un paciente tenía antecedente de HPN clásica y los dos restantes habían sido diagnosticados de AM, desarrollando posteriormente HPN clásica y posteriormente SMD; de estos, uno de ellos (paciente 2) falleció por leucemia aguda. El tiempo total de seguimiento (mediana y rango) en meses fue de 83 (56-480), mientras que el tiempo de seguimiento desde el diagnóstico de SMD fue de 68 (6-108) meses. En la Tabla 1 se exponen las características de los pacientes. Destaca la existencia de 2 casos con AREB-1 y que las alteraciones citogenéticas encontradas son repetitivamente de tres tipos: trisomía 8, trisomía 21 y delección del cromosoma 7. En 3 casos estas alteraciones cromosómicas se desarrollaron de forma secuencial a lo largo del seguimiento del SMD del paciente. En los casos de SMD desarrollados tras AM/HPN clásica se observó una desaparición del clon HPN, mientras que aquellos con SMD clon HPN+ inicial, el clon se mantuvo estable.

**Conclusiones:** Es imprescindible realizar un largo seguimiento de los pacientes con AM, HPN clásica y SMD con clones HPN, tanto con estu-

dios seriados del clon HPN como del cariotipo en MO; lo cual nos permitirá detectar pacientes con riesgo de evolución a otras entidades hematológicas. La serie de pacientes analizada es pequeña y es preciso realizar estudios de series más amplias para poder llegar a conclusiones definitivas. Para ello es necesario la inclusión de estos pacientes en el registro internacional de HPN.

**PC-047**

**SÍNDROMES TALASÉMICOS: CARACTERIZACIÓN MOLECULAR EN LA POBLACIÓN DE LA REGIÓN DE MURCIA**

Berenguer Piqueras M, Cabañas Perianes V, Salido Fierrez E, Ortega López N, Pérez López R, García Candel F, Muñoz Esparza C, Martínez García AB, Albaladejo Ruiz J, Castaño Mora P, Moraleda Jimenez JM

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

**Introducción:** Las talasemias son un grupo heterogéneo de anemias hereditarias producidas por un defecto total o parcial en la síntesis de las cadenas de globina. Se clasifican según la cadena de globina afectada ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta\beta$ ) y de la severidad clínica (menor, intermedia y mayor). El área mediterránea es de alta prevalencia para síndromes talasémicos con distribución heterogénea entre los diferentes países. En España la frecuencia de  $\beta$ -talasemia es inferior a la de otros países mediterráneos y su prevalencia varía en función de etnia y geografía. La prevalencia de  $\alpha$ -talasemia en España es del 4,8%. Los principales estudios genéticos realizados en nuestro país son previos a 2010 y de ámbito regional. No existen estudios epidemiológicos que describan las alteraciones moleculares en talasemias en la Región de Murcia. El objetivo de este trabajo es describir el genotipo y espectro de las mutaciones en los genes  $\alpha$  y  $\beta$ -globina en la Región de Murcia.



Gráfico 1. Mutaciones en la cadena  $\alpha$ -globina en la Región de Murcia.

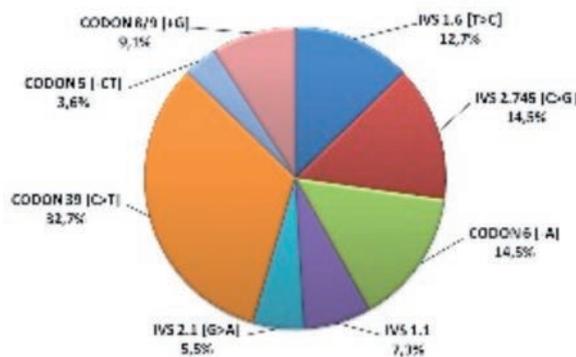


Gráfico 2. Alteraciones moleculares de la  $\beta$ -talasemia en la Región de Murcia.

**Métodos:** Analizamos de forma retrospectiva las alteraciones moleculares observadas en las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ -globina de los estudios genéticos

realizados en nuestra Región desde 2007 hasta 2014. Empleamos reacción en cadena de la polimerasa en sangre total con sondas de oligonucleótidos conocidas de las principales mutaciones del área mediterránea y africana para las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ -globina (StripAssay® Evaluator)

**Resultados:**  $\alpha$ -talasemia: Se detectaron un total de 117 estudios con alteraciones moleculares en los genes  $\alpha$ -globina. Las alteraciones mutacionales en los genes  $\alpha$  se pueden observar en el gráfico 1.  $\beta$ -talasemia: Se caracterizaron de forma molecular 53 pacientes con  $\beta$ -talasemia. Las alteraciones moleculares halladas se exponen en el gráfico 2. El genotipo heterocigoto fue el más frecuente [ $\beta 0/\beta$  (58.5%);  $\beta +/\beta$  (24.5%)]. 4 pacientes presentaron un estado doble heterocigoto con Hb S o C con mutación en el otro gen  $\beta$ -globina. 5 pacientes resultaron homocigotos para la misma mutación en ambos genes  $\beta$  (2 de los cuales presentaron  $\beta$ -Talasemia Mayor).

**Conclusiones:** Las alteraciones moleculares de la población con  $\beta$ -talasemia de la Región de Murcia se asemejan a las descritas por Moreno I et al (C.Valenciana), salvo por la alta prevalencia de la mutación CD8/9 [+G] (propia del sudeste asiático) ya descrita por Villegas et al, de fenotipo intermedio y que puede ser debida a las variaciones migratorias. Las principales mutaciones en los genes  $\alpha$ -globina son deleciones, acorde a lo descrito en la literatura, destacando la presencia de 4 deleciones amplias en pacientes extranjeros (--/SEA) y 2 hemoglobinopatías H.

#### PC-048

##### RDW-SD COMO HERRAMIENTA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MACROCITOSIS

Pinheiro Joana R, Barreira R, Nascimento T, Ferreira P, Ferreira JP, Simões AT, Azevedo J, Salvado R, Almeida JC, Ribeiro ML

Servicio de Hematología Clínica; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Coimbra; Portugal

**Introducción:** En adultos se define macrocitosis como volumen corpuscular medio eritrocitario (VCM) >100 fL. El examen morfológico de sangre periférica y criterios bioquímicos son fundamentales para diferenciar anemia megaloblástica de otras causas de anemia macrocítica o macrocitosis. El red cell distribution width (RDW) evalúa el grado de anisocitosis. Puede expresarse como coeficiente de variación (RDW-CV%) o ser obtenido directamente del histograma eritrocitario en el nivel 20% de la curva, (RDW-SD - fL). Hay situaciones en las que el RDW es discriminativo y, según algunos estudios, cuando hay macrocitosis, el RDW-SD es el parámetro más sensible en la detección de anisocitosis.

**Objetivo:** Comparar la sensibilidad del RDW-CV y RDW-SD para detectar anisocitosis, en la presencia de macrocitosis, y su impacto en el diagnóstico diferencial de anemia megaloblástica.

**Métodos:** Se calcularon los valores de referencia para cada equipo (150 controles adultos saludables). Fueron estudiadas 154 muestras con macrocitosis (79 con anemia; 75 sin; 24 probable anemia megaloblástica). Las muestras se procesaron en los analizadores de HORIBA, Abbott y Sysmex, con el fin de verificar la reproducibilidad y la capacidad de detectar valores fuera de rango normal. Los datos fueron analizados con estadística descriptiva, t-student, ANOVA, ROC (GraphPad Prism5).

**Resultados:** Los valores de referencia comprenden del mínimo al máximo de los valores obtenidos: RDW-CV 12 a 14,49%; RDW-SD 36.5-46.68fL. Los valores de hemoglobina (Hb) fueron reproducibles ( $p=0.8727$ ), pero en VCM, RDW-CV y RDW-SD hubo diferencias significativas ( $p<0.0001$ ). Los pacientes con anemia presentaron una mediana de Hb de 96g/L [37; 118]; VCM  $108.1\pm 8.8$ fL, RDW-CV  $15.9\pm 3.4\%$  y RDW-SD  $60.5\pm 12.8$ fL; y los que no tenían anemia, una mediana de Hb 135g/dL [119; 176], VCM  $103\pm 5.2$ fL, RDW-CV  $13.3\pm 1.3\%$  y RDW-SD  $50.3\pm 5.2$ fL, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre los parámetros referidos. Tanto el RDW-CV como RDW-SD resultaron ser diferentes ( $p<0.0001$ ) entre los pacientes con anemia megaloblástica (RDW-CV  $17.1\pm 4.7$ ; RDW-SD  $64.6\pm 16.4$ ) y todas las otras macrocitosis (RDW-CV  $14.3\pm 2.3$ ; RDW-SD  $54.1\pm 9.4$ ). Los mejores cut-offs para el RDW-CV (14,55%) y RDW-SD (48,5 fL) para discriminar anisocitosis en pacientes con anemia megaloblástica, se calcularon a partir de la determinación de la curva ROC, teniendo en cuenta su especificidad (RDW-CV 85,7%; RDW-SD 95,2%) y sensibilidad (RDW-CV 85,7; RDW-SD 90,5%). La área inferior a la curva (AUC - area under the curve) fue mayor, o sea, mejor para el RDW-SD (0,99) que para RDW-CV (0,92).

**Conclusiones:** Cuando la macrocitosis está presente, el RDW-SD es más sensible que el RDW-CV, mejorando la discriminación de la anisocitosis. El RDW-SD puede ser útil cuando se considera la anemia megaloblástica,

ya que puede desencadenar, antes del RDW-CV, un alerta que requiere acciones adicionales, como la observación del frotis de la sangre y la cuantificación de vitamina B12/ácido fólico.

#### PC-049

##### DÉFICIT CONGÉNITO EN EL METABOLISMO DE LA COBALAMINA COMO CAUSA DE PANCITOPENIA

Posada Alcón L<sup>1</sup>, Guerrero Fernandez L<sup>2</sup>, Arrizabalaga Amuschategui B<sup>1</sup>, Aragües Bornaechea P<sup>1</sup>, Erkiaga Tellería S<sup>1</sup>, Gómez Pérez C<sup>1</sup>, García Ruiz JC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Cruces; <sup>2</sup>Hospital de Cabueñes

La metilmalonil-CoA mutasa y la metionina sintasa son dos enzimas que participan en las vías metabólicas de formación de aminoácidos ramificados y metionina, respectivamente. Para su síntesis, se requiere la conversión de la cobalamina en sus cofactores: adenosilcobalamina y metilcobalamina. Cuando este procesamiento intracelular se ve afectado, se produce una menor síntesis de aminoácidos y el acúmulo de ácidos orgánicos, ocasionando las llamadas «Acidemias orgánicas», cuya causa más frecuente es el déficit congénito de Cobalamina C. La forma infantil es la más grave, con mayor afectación en el primer año de vida y caracterizada por manifestaciones neurológicas, renales y especialmente, hematológicas en forma de anemia o pancitopenia.

**Caso Clínico:** Lactante de un mes de vida, primera gestación de padres no consanguíneos que ingresa en la Unidad Neonatal por estancamiento ponderal, irritabilidad, ictericia y pancitopenia - Hemograma: Hb 7'8 g/dL, VCM 93'2 fL, Leucocitos 4.200/ $\mu$ L (N 1000), plaquetas 27.000/ $\mu$ L; 3.100 reticulocitos/ $\mu$ L. Frotis: 2-3% de esquistocitos - Suero: pH 7'28. Bilirrubina 10'9 mg/dl (indirecta 8 mg/dl), LDH 1001 U/L, haptoglobina 0'00 mg/dl. Ferritina 1743 ng/mL y vitamina B12 y fólico en rango normal. - Creatinina 0'39 mg/dl con datos de proteinuria y hematuria. Aumento de ácidos láctico, metilmalónico y metilcítrico en orina. La presencia de una anemia hemolítica microangiopática con trombopenia acompañado de alteración de la función renal, implicaba descartar una Microangiopatía Trombótica Congénita (PTT/SHUa) y la constatación de una acidosis metabólica, una Acidemia Orgánica.

**Resultados:** - Estudio de acidemias: En orina: Ácido Metilmalónico 670 mmol/mol creat (VN: <8'5) En plasma: homocisteína 181'16  $\mu$ mol/L (VN: 5-15). Dosificación de los aminoácidos: Metionina 4  $\mu$ mol/L (10-50), Isoleucina 22  $\mu$ mol/L (30-75), entre otros. - ADAMTS-13: 92%. Niveles de C3c, C4 y CH50 normales. - Estudio genético de Cobalamina C: presencia de la mutación en el gen MMACHC (c.271dupA en homocigosis) [p.Arg91Lysfs\*14-p.Arg91Lysfs\*14]. Con el diagnóstico definitivo, se inició tratamiento con Hidroxicobalamina intramuscular a dosis de 2mg al día.

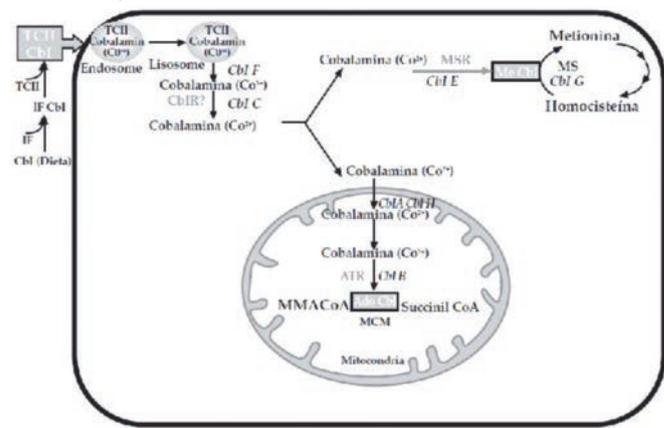


Figura 1.

**Conclusiones:** - Acidemia Metilmalónica por déficit de Cobalamina C, como causa de pancitopenia severa, por un mecanismo aún desconocido. - Niveles normales de vitamina B12 no excluye un déficit funcional, que se manifiesta con incremento de Ácido Metilmalónico y Homocisteína en suero. - Un déficit congénito en el metabolismo de las Cobalaminas se ha de sospechar en un lactante con anemia/pancitopenia con clínica neurológica. - El tratamiento con Hidroxicobalamina intramuscular (2

mg/día) corrige las alteraciones hematológicas, aunque persistiendo las neurológicas. Tres meses después, hemograma posttratamiento: Hb 11.4 mg/dl, 567.000 plaquetas/ $\mu$ l, 9.100 leucocitos/ $\mu$ l, con frotis normal.

**Bibliografía**

- Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. "Trastornos del metabolismo de la vitamina B12 y del ácido fólico" 4ª edición, 2014.  
 Campistol J, Bóveda MD. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las acidemias proiónica, metilmalónica e isovalérica. Asociación española para el estudio de errores congénitos del metabolismo.

**PC-050**

**ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS CASOS DE INFARTOS ESPLÉNICOS EN PACIENTES CON HEMOGLOBINOPATÍA SC EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

Tenorio Núñez MC<sup>1</sup>, García Lledó J<sup>2</sup>, Marquet J<sup>1</sup>, García Gutiérrez V<sup>1</sup>, Moreno G<sup>1</sup>, Jiménez A<sup>1</sup>, Botella C<sup>1</sup>, Velasco D<sup>1</sup>, López Jiménez FJ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal; <sup>2</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón

**Introducción y Objetivos:** Los adultos en la enfermedad drepanocítica (sobre todo en la hemoglobinopatía SS) generalmente presentan una atrofia del bazo secundaria a pequeños infartos esplénicos de repetición durante la infancia. No obstante, en las hemoglobinopatías SE y SC se han descrito casos de infartos esplénicos masivos. Nos proponemos analizar las características de los pacientes con hemoglobinopatía SC diagnosticados de infarto esplénico clínicamente significativo en nuestro centro.

**Métodos:** Se revisaron retrospectivamente los casos de infartos esplénicos en pacientes con hemoglobinopatía SC entre 2010 y 2014 en el Hospital Ramón y Cajal. Se analizaron los datos clínicos, exploratorios, analíticos y radiológicos al diagnóstico, así como el tratamiento y la evolución de la complicación.

**Resultados:** Tres pacientes de un total de seis enfermos con hemoglobinopatía SC presentaron infarto esplénico clínicamente significativo en el periodo de tiempo citado frente a ningún caso de 20 pacientes con hemoglobinopatía SS. La complicación se presentó en mujeres, todas ellas de 25 años de edad. Se identificaron como posibles factores desencadenantes: crisis dolorosas óseas en las 48 horas previas (paciente A), infección de vía aérea superior tratada con antibiocioterapia la semana previa (paciente B) y viaje en avión (paciente C). En todas las pacientes el síntoma cardinal fue el dolor en hipocondrio izquierdo de aparición súbita acompañado de febrícula, destacando en la exploración física esplenomegalia palpable dolorosa. Ninguna de ellas recibía tratamiento con hidroxiurea ni transfusiones sanguíneas periódicas. El infarto esplénico se confirmó con TC de abdomen. La tabla 1 muestra los hallazgos analíticos en el momento del diagnóstico con respecto a los valores basales de las pacientes. Se adoptó un tratamiento conservador en todos los casos consistente en oxigenoterapia, sueroterapia, analgesia con AINEs y bomba de perfusión de cloruro mórfico, ácido fólico vía oral, tratamiento antibiótico empírico y HBPM. La paciente "A" presentó a las 48 horas del diagnóstico un síndrome torácico agudo por neumonía bibasal que afectó sobre todo al lóbulo inferior izquierdo con buena evolución posterior. La media de estancia hospitalaria fue de 9 días (7-14 días).

**Tabla 1. Datos de laboratorio de cada una de las pacientes.**

	Basal	Hb (g/dL)	LDH (UI/L)	Reticulocitos ( $\mu$ l)	Bb total (mg/dL)
Paciente A		10.5	268	94100	1.5
Paciente B		10.9	290	81400	1.95
Paciente C		10.8	298	No disponible	0.98
Al diagnóstico	Hb	LDH	Reticulocitos	Bb total	
Paciente A	10.4	435	150000	1.96	
Paciente B	10.3	412	136000	3.8	
Paciente C	7.9	910	167000	1.45	

**Conclusiones:** El infarto esplénico clínicamente objetivable en el adulto parece ser una complicación más característica de la hemoglobinopatía SC que de la hemoglobinopatía SS y puede ir precedida de situaciones de riesgo, como las crisis dolorosas óseas, las infecciones o los viajes en avión, en pacientes con esplenomegalia palpable. El tratamiento conservador parece ser una opción factible siempre que se mantenga un control clínico-analítico estrecho para el manejo precoz de otras complicaciones de la enfermedad drepanocítica como el síndrome torácico agudo.

**PC-051**

**UTILIDAD DE LOS PARÁMETROS "CELL POPULATION DATA (CPD)" PROPORCIONADO POR EL ANALIZADOR UNICEL DXH-800 (BECKMAN COULTER) EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE ANEMIA FERROPÉNICA Y BETA-TALASEMIA**

Morales-Indiano C<sup>1</sup>, Rodríguez P<sup>2</sup>, Serrando M<sup>3</sup>, Tejedor X<sup>1</sup>, Sala MÀ<sup>1</sup>, Morales M<sup>2</sup>, Jiménez O<sup>1</sup>, Millà F<sup>2</sup>, Llopis M<sup>3</sup>A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratori Clínic del Barcelonès Nord i Vallès Oriental; Badalona.; <sup>2</sup>Hospital Germans Triás i Pujol; Badalona; <sup>3</sup>Hospital Universitari Josep Trueta; Girona

**Introducción:** Los parámetros "Cell Population Data (CPD)" consisten en unos datos numéricos proporcionados por el analizador hematológico DxH-800 que caracterizan las diferentes poblaciones celulares. Los CPD se obtienen mediante la tecnología AIM de Beckman Coulter en la que combina Volumen (V), Conductividad (C) y Dispersión de la luz láser en 5 ángulos distintos (MALS(9-43o), UMALS(20-43o), LMALS(9-19o), LALS(5o) y AL2(0o)) proporcionando una media (M) y desviación estándar (SD) en la definición y descripción de cada población analizada.

**Objetivo:** Evaluar la utilidad de los CPD de la población reticulocitaria (RET) y no reticulocitaria (N-RET) en el diagnóstico diferencial de anemia ferropénica (AF) y beta-talasemia (BT).

**Material y métodos:** Se estudiaron un total de 225 muestras correspondientes a 45 sujetos normales, 147 pacientes con AF y 78 pacientes diagnosticados de BT. Los hemogramas se procesaron por el analizador DxH-800 (Beckman Coulter, Miami, USA). Además de los parámetros básicos eritrocitarios (recuento de hematíes (RBC), hemoglobina (Hb), hematocrito (Ht), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) y su desviación estándar (ADE-SD)), se analizaron el recuento de reticulocitos (RET); y la media y SD para los CPD tanto de la población RET como No-RET. Se realizó la prueba ANOVA para valorar las diferencias de medias de los parámetros estudiados en los tres grupos, considerándose significativa una p<0.05. Se calcularon la sensibilidad y especificidad de todos los parámetros mediante las AUC de las curvas ROC, con un intervalo de confianza del 95% (IC95), considerándose un rendimiento óptimo una AUC por encima de 0.8. También se estudiaron varias fórmulas entre distintas combinaciones de todos los parámetros analizados.

**Tabla 1. Comparación de medias de los diferentes parámetros entre sujetos normales, AF y BT.**

Parámetro	N (n=)	AF (n=147)	BT (n=78)	N vs AF	N vs BT	AF vs BT
RBC ( $\times 10^9$ / $\mu$ l)	4.61 $\pm$ 0.4	4.44 $\pm$ 0.6	5.83 $\pm$ 0.6	0.199	<0.001	<0.001
Hb (g/dL)	14.5 $\pm$ 1.1	10.7 $\pm$ 1.5	12.1 $\pm$ 1.2	<0.001	<0.001	<0.001
Hto (%)	42.3 $\pm$ 3.3	33.6 $\pm$ 4.5	37.9 $\pm$ 3.9	<0.001	<0.001	<0.001
VCM (fL)	91.8 $\pm$ 2.6	76.1 $\pm$ 7.9	65.0 $\pm$ 3.8	<0.001	<0.001	<0.001
HCM (pg)	31.5 $\pm$ 1.2	24.1 $\pm$ 3.0	20.8 $\pm$ 1.3	<0.001	<0.001	<0.001
CHCM (g/dL)	34.3 $\pm$ 0.7	31.7 $\pm$ 0.9	32.0 $\pm$ 0.6	<0.001	<0.001	0.018
ADE (%)	13.4 $\pm$ 0.6	18.6 $\pm$ 2.3	16.9 $\pm$ 1.5	<0.001	<0.001	<0.001
ADE-SD	42.7 $\pm$ 1.7	49.1 $\pm$ 7.3	37.8 $\pm$ 3.2	<0.001	<0.001	<0.001
Reticulocitos ( $\times 10^9$ / $\mu$ l)	53.1 $\pm$ 18.7	61.7 $\pm$ 21.6	93.4 $\pm$ 23.8	0.011	<0.001	<0.001
Reticulocitos (%)	1.2 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.5	1.6 $\pm$ 0.5	<0.001	<0.001	<0.001
M-V-RET	54.4 $\pm$ 2.3	54.4 $\pm$ 5.0	46.1 $\pm$ 2.8	0.994	<0.001	<0.001
SD-V-RET	14.0 $\pm$ 0.9	14.7 $\pm$ 1.5	14.1 $\pm$ 1.1	0.008	0.896	0.007
M-C-RET	73.4 $\pm$ 1.8	72.5 $\pm$ 3.2	82.6 $\pm$ 6.6	0.463	<0.001	<0.001
SD-C-RET	17.3 $\pm$ 1.1	18.7 $\pm$ 2.3	25.2 $\pm$ 4.2	0.014	<0.001	<0.001
M-V-NoRET	43.4 $\pm$ 2.3	38.9 $\pm$ 3.8	34.4 $\pm$ 2.1	<0.001	<0.001	<0.001
SD-V-NoRET	12.2 $\pm$ 0.5	11.6 $\pm$ 1.1	11.0 $\pm$ 0.7	<0.001	<0.001	<0.001
M-C-NoRET	74.8 $\pm$ 0.8	73.1 $\pm$ 2.7	83.4 $\pm$ 6.3	0.052	<0.001	<0.001
SD-C-NoRET	17.8 $\pm$ 0.6	19.1 $\pm$ 1.7	25.7 $\pm$ 3.8	0.008	<0.001	<0.001

N: sujetos normales. AF: Anemia ferropénica. BT: Beta-talasemia. M-V-RET: media del volumen de los reticulocitos. SD-V-RET: desviación estándar de la conductividad de los reticulocitos. M-C-RET: media de la conductividad de los reticulocitos. SD-C-RET: desviación estándar de la conductividad de los reticulocitos. M-V-NoRET: media del volumen de los no reticulocitos. SD-V-NoRET: desviación estándar de la conductividad de los no-reticulocitos. M-C-NoRET: media de la conductividad de los no-reticulocitos. SD-C-NoRET: desviación estándar de la conductividad de los no-reticulocitos.

**Resultados:** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de parámetros analizados (tabla 1). Respecto a los CPD, los pacientes diagnosticados de BT mostraron un valor para la conductividad (media y SD) de los RET y NoRET significativamente más aumentada que los pacientes con AF (p<0.001), mientras que el valor para la media del volumen de los RET y NoRET fue significativamente más bajo (M-V-RET). El volumen y conductividad de CPD para RET y NoRET presentaron un rendimiento óptimo individual (AUC>0.800) en la diferenciación entre AF y BT (tabla2). La fórmula (RBC x [M-C-RET+SD-C-RET] x 1000)/[M-V-NoRET x ADE-SD x VCM]) mostró un AUC: 0.998 (IC95%: 0.995-1.000; p<0.001) en el diagnóstico diferencial

entre AF y BT. Así, un valor de corte superior a 3.6 para la fórmula descrita presentó una sensibilidad y especificidad de 97.4% y 98.0% respectivamente en el diagnóstico de BT.

**Tabla 2. AUC para los CPD estudiados y la fórmula descrita.**

Fórmula	AUC	IC 95%	p
M-V-RET	0.948	0.922-0.974	<0.001
M-C-RET	0.927	0.888-0.966	<0.001
SD-C-RET	0.914	0.874-0.953	<0.001
M-V-NoRET	0.859	0.810-0.907	<0.001
M-C-NoRET	0.925	0.881-0.968	<0.001
SD-C-NoRET	0.930	0.889-0.970	<0.001
<b>(RBCx [M-C-RET+SD-C-RET]x1000) / [M-V-NoRETxADE-SDxVCM])</b>	<b>0.998</b>	<b>0.995-1.000</b>	<b>&lt;0.001</b>

M-V-RET: media del volumen de los reticulocitos. M-C-RET: media de la conductividad de los reticulocitos. SD-C-RET: desviación estándar de la conductividad los reticulo-citos. M-V-NoRET: media del volumen de los no-reticulocitos. M-C-NoRET: media de la conductividad de los no-reticulocitos. SD-C-NoRET: desviación estándar de la conductividad de los no-reticulocitos.

**Conclusiones:** Los parámetros CPD de Volumen y Conductividad proporcionados por el Unicel DxH-800 y su fórmula relacionada (RBC x [M-C-RET+SD-C-RET] x 1000)/[M-V-NoRET x ADE-SD x VCM]) presentan una gran capacidad discriminatoria, siendo de utilidad clínica en el diagnóstico diferencial entre AF y BT.

**PC-052**

**VALORACIÓN DE LA FORMULACIÓN DE HIERRO LIPOSOMADO COMO TERAPIA ALTERNATIVA**

Paricio Moreno M<sup>1</sup>, Ruiz de Gaona Lana E<sup>1</sup>, Altemir Trallero J<sup>1</sup>, Mostacero Tapia S<sup>1</sup>, Domingo Morera JM<sup>2</sup>, Sola Lapeña JC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fundación Hospital de Calahorra; <sup>2</sup>Banco de Sangre y Tejidos de Aragón

**Introducción:** La tolerabilidad a la ferroterapia oral en ocasiones limita su uso, y aboca a fracaso terapéutico, así como las formulaciones más antiguas que tienen una peor absorción y/o biodisponibilidad. En el momento actual, se nos están presentando “nuevas” formulaciones que al parecer mejoran la tolerabilidad y la absorción del hierro oral frente a las “clásicas”. Pretendemos aportar nuestra experiencia en la utilización de la formulación hierro liposomado en pacientes que presentaban intolerabilidad a tratamientos previos y/o fracaso terapéutico de los mismos.

**Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo analizando de pacientes que aceptaban ser tratados con hierro liposomado (no financiado), tras fracasar otros tratamientos orales y como alternativa al tratamiento IV. Realizamos un estudio descriptivo mediante las variables sexo, diagnóstico principal por el que tomaban hierro, causa por la que se cambia de formulación de hierro y la tolerancia al mismo, realizando un análisis mediante T de Student comparando la media de hemoglobina pre y post tratamiento. Todo esto fue analizado con la versión 19 de SPSS.

**Resultados:** Analizamos un total de 27 pacientes con una media de edad de 63,04 (DE 19,19). El 70,4% mujeres (19); un 22,2% (6) presentaban diagnóstico por pérdidas digestivas, 22,2% (6) diagnóstico inespecífico, 18,5% (5) por pérdidas ginecológicas con mismos porcentajes para SMD e intervención quirúrgica. Las causas más frecuentes por las que se cambió de formulación de hierro oral fue por no tolerancia en 63,0% y en un 37,0% (10) por fracaso de líneas previas. La tolerancia al hierro liposomado fue buena en un 74,1% (20) y mala en solo un 11,1% (7). La hemoglobina previa a tratamiento era de media 100,3 g/l, (DE 9,4 gr/l) frente a una hemoglobina postratamiento media 113,07 g/l (DE 15,387). Se realizó una comparación mediante una prueba T para muestras relacionadas objetivándose una media de incremento de hemoglobina de 12,77 gr/L (IC 95% 17,92-7,63) p<0,0001.

**Conclusión:** Existe la posibilidad de ofrecer una nueva arma terapéutica en casos de deficiencia de hierro a pacientes que puedan y deseen autofinanciarse esta formulación liposomada, previo o en vez de tratamiento IV, obteniendo los mejores resultados en caso de intolerancia digestiva previa a otras formulaciones. Sería necesario ampliar el número de pacientes reportados para obtener resultados con más peso estadístico.

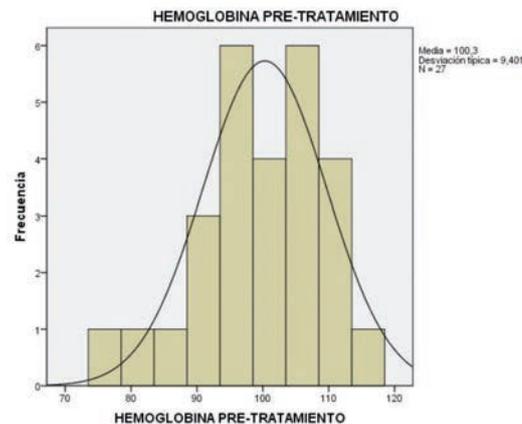


Figura 1.

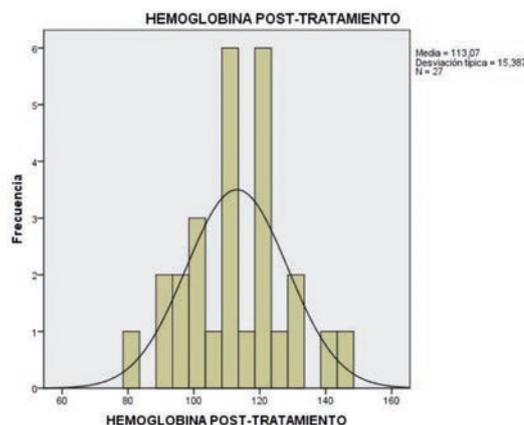


Figura 2.

**PC-053**

**CAUSA INUSUAL DE ANEMIA HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO (AHRN), IMPORTANCIA DE LA REVISIÓN MORFOLÓGICA DEL FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA**

Botón Contreras ME, Abio Calvete María de la O, Fernández Jiménez MC, Murga Fernández MJ

Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo.

**Introducción:** La AHRN puede deberse a causas congénitas o adquiridas. Las congénitas se deben a alteraciones corpusculares del hematíe, bien de los componentes de la membrana eritrocitaria, por anomalías en los genes de la globina o por defectos enzimáticos. Las causas adquiridas más frecuentes son la incompatibilidad Rh e incompatibilidad ABO. También pueden producirse por infecciones neonatales o causa mecánica. No obstante existen otras causas menos frecuentes que deben tenerse en cuenta, ya que las consecuencias de la AHRN pueden ser muy graves.

**Paciente:** Recién nacido varón de 1 mes de edad remitido a nuestro Hospital desde otro centro por anemia hemolítica sin filiar. Se trata de un RN pretérmino (33 semanas), procedente de gestación trigemelar, bicorial y triamniótica; peso al nacer 1620 g. Embarazo y parto sin complicaciones. Sin antecedentes familiares de interés. Al nacimiento: Hb 16,1 g/dL, bilirrubina 5,5 mg/dL. En el día 32 de vida presentó ictericia con bilirrubina total 7.4 mg/dL (0-1) y Hb 9.8 g/dL, motivo por el que se remite a nuestro centro. En el día 33: Hb 7.5 g/dL (14-16), VCM 98 fL (90-95), HCM 33.5 (25-34), CHCM 34 (30-35), reticulocitos 3.86% (86.088/μL), leucocitos y plaquetas normales, bilirrubina 11 mg/dL de predominio indirecto, LDH 526 mU/mL (230-975), funciones renal y hepática normales, haptoglobina 5 mg/dL (30-200). CD negativo. Sin organomegalias. En el frotis de sangre periférica destacaban hematías hiperdensos, picnocitos (30%) y algún esférico y esquistocito (imagen 1a y 1b flechas). Se amplió el estudio del paciente con electroferesis de hemoglobinas (HPLC), estudio molecular de hemoglobinopatías estructurales, determinación de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y piruvato quinasa que fueron normales. Simultáneamente en nuestro centro se es-

tudió a sus padres y hermanas no encontrando alteraciones significativas. Precisó transfusión de hemáties. Posteriormente se obtuvo mejoría clínica y se procedió al alta dada la estabilidad del cuadro. Seguimiento: A los dos meses de vida presentaba valores normales de bilirrubina, Hb 9.4 g/dL, reticulocitos 3.32% (100.928/ $\mu$ L) y algún picocito en el frotis de sangre periférica (imagen 2, flechas). A los cinco meses se había normalizado la cifra de hemoglobina y bilirrubina, así como el frotis de sangre periférica (imagen 3). En nuestro paciente tanto el frotis de sangre periférica como el cuadro clínico y la evolución son compatibles con una picnocirosis infantil.

**Discusión:** La picnocirosis infantil es una anemia hemolítica neonatal rara y transitoria asociada a un incremento del número de picocitos en el frotis de sangre periférica. El cuadro clínico comienza con ictericia y posteriormente anemia, sin esplenomegalia. Suele ser grave, precisando la transfusión de hemáties en la mayoría de los casos. Ocurre en las primeras semanas de vida y se resuelve espontáneamente en los 4-6 meses siguientes. La patogénesis es desconocida, pero antecedentes familiares de anemia hemolítica neonatal no inmune señalan que puede existir incidencia familiar en esta patología ya reportada en algunos casos de la literatura.

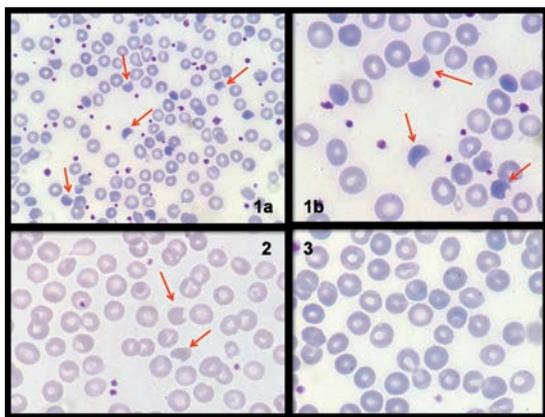


Figure 1. imágenes 1a, 1b, 2 y 3.

**PC-054**

**UTILIDAD DEL PROTOCOLO DE USO DE HPLC PARA DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES ERITROPATOLÓGICAS EN EL HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL**

Tenorio Núñez MC<sup>1</sup>, Marquet J<sup>1</sup>, Moreno G<sup>1</sup>, Jiménez A<sup>1</sup>, Velasco D<sup>1</sup>, Villarrubia J<sup>1</sup>, González A<sup>2</sup>, García Gutiérrez V<sup>1</sup>, López Jiménez FJ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal; <sup>2</sup>Hospital Clínico San Carlos

**Objetivo:** Descripción de la utilidad de un protocolo de uso de HPLC (High Performance Liquid Chromatography) de hemoglobina para el estudio de enfermedades eritropatológicas en un hospital de tercer nivel.

**Métodos:** Se analizaron los motivos de petición y los resultados de las muestras procesadas en HPLC de hemoglobinas desde enero de 2014 hasta marzo de 2015 en el Hospital Ramón y Cajal. Los motivos de petición incluyeron: microcitosis no ferropénica, hemólisis no inmune, poliglobulia, estudio familiar de hemoglobinopatías/talasemias y hallazgo en estudio de hemoglobina (Hb) glicada. La presencia de hemoglobinas variantes en HPLC (D10 BioRad) se confirmó con electroforesis alcalina (Sebia Hydragel) y si ambas técnicas no fueron suficientes para la caracterización del tipo de Hb variante se envió para análisis genético. Las microcitosis con Hb A2 3.5-8% y Hb >11g/dL se consideraron beta-talasemia menor (BTm); se enviaron para estudio genético aquellos resultados sugestivos de BTm con Hb<11g/dL y las microcitosis con resultados HPLC compatibles con la normalidad para descartar alfa-talasemias. Las muestras para estudio genético (PCR GAP múltiple para alfa-talasemias, secuenciación de genes de la globina, MLPA alfa y/o beta) se derivaron al Hospital Clínico San Carlos.

**Resultados:** Se procesaron 134 muestras siendo los motivos de petición: 69% microcitosis, 13% estudio familiar, 8% hemólisis no inmune, 2% poliglobulia, 6% cuantificación de Hb F en pacientes tratados con hidroxurea, 1 caso procedente de análisis de Hb glicada y 1 caso de estudio prenatal de hydrops fetalis. Dentro del grupo de las microcitosis se obtuvieron resultados compatibles con BTm en un 32%. Se estudiaron ge-

néticamente 8 casos confirmándose la existencia de 5 casos de  $\beta$ 0 talasemia heterocigota (3 casos [CD39(C>T) (C5) Gln>Stop]; 1 caso [CD17 (A>T) (A14) Lys>Stop]; 1 caso de delección de mínimo 14KB en el cluster  $\beta$ ), 2 casos de  $\beta$  (+) con mutación en IVS y un caso de  $\beta$  (+) asociada a triplicación  $\alpha$ . Un 23% se debieron a  $\alpha$ -talasemias: 1 Hb H, 3 alfa(+) homocigotas, 17 alfa(+) heterocigotas. Un 3% se debieron a  $\beta$ -talasemia heterocigotas y Hb E heterocigota, y los restantes casos no fueron sugestivos de hemoglobinopatías (un 50% de éstas presentaban ferropenia). En el grupo de estudio familiar se detectaron 9 portadores de Hb S, 1 Hb S homocigota y 7 estudios compatibles con la normalidad. Dentro del grupo de pacientes con hemólisis no inmune se objetivaron 4 Hb S homocigotas, 2 Hb SC, 1 portador de Hb S, 1 caso de Hb Köln y 3 casos sin hallazgos. No se detectaron anomalías en las muestras enviadas para estudio de poliglobulia y la única muestra derivada de Hb glicada fue una Hb C heterocigota.

**Conclusión:** El HPLC es una herramienta útil como técnica diagnóstica de primera línea de las hemoglobinopatías, fundamentalmente estructurales y  $\beta$ -talasemias. No obstante, resulta imprescindible el análisis genético para la caracterización de  $\alpha$ -talasemias. Nuestro protocolo de uso muestra que innecesariamente se envían muestras con ferropenia asociada mientras que hay pocos estudios procedentes de Hb glicada y de pacientes con poliglobulia.

**PC-055**

**SOBRECARGA FÉRRICA EN PACIENTE JOVEN**

López-Santamaría Castro C<sup>1</sup>, Valdivielso López A<sup>2</sup>, Cuadrado Orden F<sup>3</sup>, Luño Fernández E<sup>4</sup>, Morán Jiménez MJ<sup>5</sup>, Sánchez M<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hospital Campo Arañuelo; <sup>2</sup>Navalmoral de la Mata; <sup>3</sup>Hospital Campo Arañuelo; <sup>4</sup>Navalmoral de la Mata; <sup>5</sup>Hospital Campo Arañuelo; <sup>6</sup>UDGAEMH-IMPPC; Barcelona

**Introducción:** Las anemias diseritropoyéticas congénitas (ADC) son un grupo raro de desórdenes hereditarios de la hematopoyesis que se caracterizan por anomalías morfológicas de los eritroblastos que conducen a una eritropoyesis ineficaz y anemia secundaria. Presentamos el caso de un varón joven con intensa sobrecarga férrica hepática inicialmente etiquetado de hemocromatosis y mala tolerancia a flebotomías.

**Caso clínico:** Paciente de 34 años sin antecedentes de interés salvo nistagmo congénito. A raíz de analítica de empresa se detecta hiperferritinemia derivándose a Medicina Interna para estudio. Presentaba desde hacía años ligera anemia de 11.5-12.5 g/dl con macrocitosis. (104-112 fl). Se realiza estudio genético de Hemocromatosis detectándose mutación H63D en heterocigosis. Se solicita RMN hepática donde se evidencia intensa sobrecarga férrica con biopsia compatible con Hemocromatosis (siderosis grado 4). Ante estos hallazgos comienza tratamiento deplectivo con flebotomías con anemización importante tras las mismas precisando transfusión de 3 concentrados de hemáties. Debido al comportamiento no habitual de una hemocromatosis se deriva a Hematología para estudio. Pruebas complementarias: Hemograma: Hb: 10.5 g/dl, VCM: 106 dl, Leucocitos: 5780 ( 2620N), plaquetas: 290.000/mm<sup>3</sup>. Reticulocitos: 27.948/mm<sup>3</sup>. Frotis SP: Intensa anisopoiquilicitosis. CD: negativo. Bioquímica: Bi indirecta: 0.91, LDH normal. Fe: 36.5, Ferritina: 1223 ng/ml, % Saturación TF: 95%, Transferrina: 168. Haptoglobina baja. B12 y fólico: normales. Serología VIH, Hepatitis B y C: negativa. Ecografía abdominal: normal. Ecocardiograma: normal. Aspirado de M. ósea: Hiperplasia de serie eritroide con signos de diseritropoyesis (presencia de puentes intercitoplasmáticos, trastornos de la hemoglobinización, anillos de cabot y asincronismo núcleo citoplasmático) Se observan cambios megaloblásticos. Resto de series sin alteraciones reseñables. (Figura 1). Dada la diseritropoyesis medular y la intensa sobrecarga hepática férrica se solicita estudio de Microscopía electrónica. Además se solicita estudio de CDAN1, hepcidina y secuenciación completa del gen de la hemocromatosis. A la espera de resultados se decide iniciar tratamiento quelante con Desferasirox a dosis de 20 mg/kg para mantener cifras de ferritina <1000 ng/ml. Al año de comenzar el tratamiento quelante se solicita nueva RMN hepática donde se observa desaparición completa de la sobrecarga férrica. En esos momentos presenta Hb: 13.1 g/dl, VCM: 99 fl y los niveles de ferritina son de 20 ng/ml con un IS TF del 6.5%. Ante la excelente respuesta a la quelación se decide suspender temporalmente el Exjade, monitorizar niveles de ferritina y reintroducir el mismo según evolución analítica.

Recibimos estudio de Microscopia Electrónica donde se observan eritroblastos con cromatina "en esponja", hallazgos compatibles con ADC tipo 1. (Figuras 2 y 3). El estudio mutacional de CDAN1, es negativo y los niveles de hepcidina son normales. El estudio completo del gen de la Hemocromatosis es negativo salvo la presencia de la variante H63D del gen HFE en heterocigosis (esta variante, según las nuevas guías clínicas de hemocromatosis, no se considera como cambio causante de hemocromatosis).

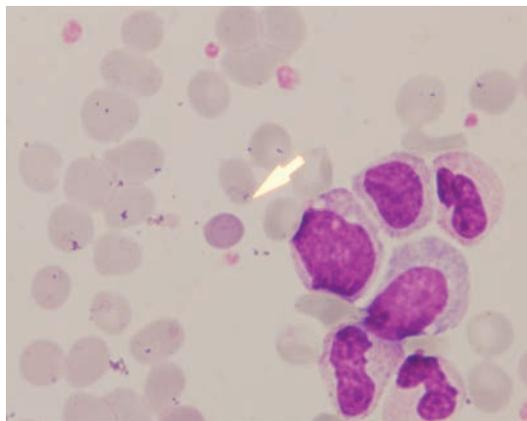


Figura 1.

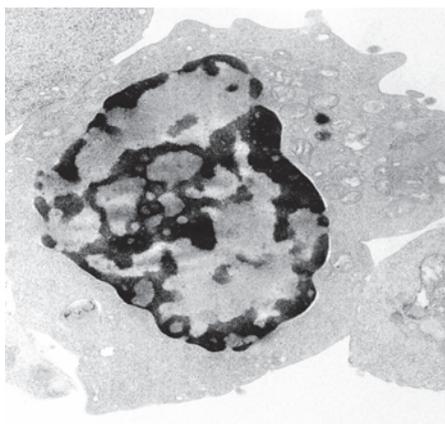


Figura 2.

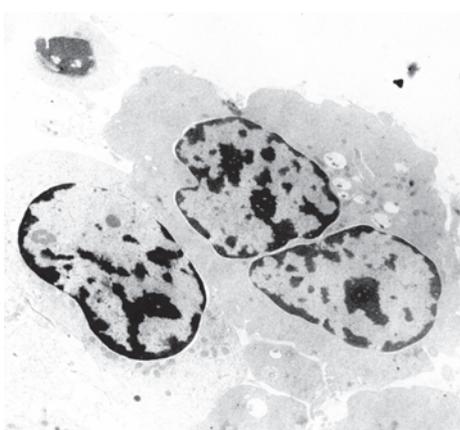


Figura 3.

**Conclusión:** La ADC tipo 1 es una anemia rara que debe sospecharse en aquellos casos en los que exista datos de eritropoyesis ineficaz asociado a sobrecarga férrica. El diagnóstico de confirmación se realiza con el estudio de microscopía electrónica donde se observa la cromatina "en esponja" o en queso suizo tan característica.

#### PC-056

#### DETECCIÓN DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN UN LABORATORIO CENTRAL DEL VALLÉS OCCIDENTAL

Medina Ugarelli JY, Villalba Hernandez T, Ramos Gonzalez N, Roigé Buixadé J, Cejudo LA

CATLAB

**Introducción:** Nuestro laboratorio recibe muestras de tres hospitales y 43 centros de atención primaria que abarcan una población aproximada de 1.020.000 habitantes, con una actividad aproximada de 500000 hemogramas/año. En la población general existe un pequeño porcentaje de pacientes con hemoglobinopatías que pueden ser intuitivas-detectadas durante el análisis de pruebas básicas como el hemograma o HbA1c. Los movimientos migratorios pueden aumentar la prevalencia de defectos en las cadenas que forman la hemoglobina. En la sección de hematología hemos elaborado estrategias que permitan identificar dichos pacientes.

**Objetivos:** Conocer el número y tipo de hemoglobinopatías detectadas en nuestra área de influencia los últimos 4 años

**Métodos:** Los estudios de hemoglobinopatías se realizan, previo cribado por los facultativos de hematología, por solicitud clínica externa (estudio de anemias y hemoglobinopatías); por sospecha en pacientes con microcitosos sin datos de ferropenia y en detección de bandas variantes en estudios de HbA1c por HPLC. Revisamos los estudios de hemoglobinopatías generados desde Enero 2011 a Diciembre 2014. Los equipos con los que cuenta el laboratorio son: Sysmex 2100E® para hemogramas, HA-8180v® para Hb glicosiladas, HA-8160® para HbA2 y Hb fetal, Hidrasys® para electroforesis, Qiabcube para la extracción de ácidos nucleicos y el kit Strip assay alpha globin para la amplificación e hibridación en el estudio de alfa talasemias. Las bandas variantes no identificadas así como casos sospechosos con estudios negativos se enviaron al Centro de referencia para realización de electroforesis ácida y estudio genético.

**Resultados:** En los 4 años estudiados se realizó un total de 2722 determinaciones de HbA2 y Hb fetal detectando n=652 beta talasemia menor y n=81 beta-delta talasemia. Se realizaron también 426 electroforesis alcalinas diagnosticándose n=221 HbS heterocigota; n=8 HbS homocigota; n=100 HbC heterocigota; n=3 HbC homocigota; n=10 HbD heterocigota; n=5 HbJ heterocigota; n=5 Hb Lepore heterocigota; n=4 Hb Hope heterocigota y n=3 doble heterocigoto SC. Así mismo se realizaron 369 estudios moleculares de alfa talasemia detectándose n=94 del 3.7Kb homocigoto; n=91 del 3.7Kb heterocigoto; n=11 del $\alpha$ 2 IVS1 heterocigoto; n=5 del heterocigoto de los dos genes alfa (—SEA); n=5 doble heterocigoto: del 3.7/4.2 Kb; n=4 triplicación anti-3,7 Kb; n=2 del 3,7Kb heterocigoto/del $\alpha$ 2 IVS1 hemicigoto, n=1 del 3,7Kb heterocigoto/del $\alpha$ 2 polyA-1 hemicigoto y n=1 delección heterocigota de ambos genes alfa (—SEA)+mutación puntual en el codón 125 del gen alfa2 (Hb Quong Sze) en hemicigosis. De la muestras enviadas al Centro de referencia se informaron n=1 Hb G-Philadelphia heterocigota; n=1 Hb O-Arab heterocigota; n=1 Hb Lansing heterocigota; n=1 Hb Arlington Park heterocigota; n=1 Doble heterocigoto HbS/Hb G-Philadelphia; n=1 Doble heterocigosis para Hb Roane i Hb G-Siriraj y n=2 hemoglobinopatías no descritas pendientes de reportar al Globin Gene Server.

**Conclusiones:** La estrategia utilizada permite la detección de hemoglobinopatías frecuentes y raras, obviando aquellas pruebas que son innecesarias. Las hemoglobinopatías más frecuentes encontradas en nuestro estudio son similares a las descritas para el área mediterránea. El hallazgo de hemoglobinopatías poco frecuentes en nuestro medio, puede explicarse por el fenómeno migratorio.

#### PC-057

#### DISMINUCIÓN DE LA RESPUESTA ERITROPOYÉTICA EN LA ANEMIA DE LA ANOREXIA NERVIOSA

Gassiot Riu S, Juncà J, Sorigué M, Rodríguez-Hernández I, Fernandez-Sojo J, Botín T, Linares M, Maluquer C, Abril L, Pineda A, Grau J, Orna E, Motlló C, Garcia M, Oriol A, Sancho JM, Vives S, Moreno M, Navaro JT, Batlle M, Xicoy B, Ferrà C, Torrent A, Sánchez-Planell L, Feliu E, Ribera JM, Millà F

Hospital Germans Trias i Pujol

**Introducción:** La(s) causa(s) de la anemia que acompaña la anorexia nerviosa (AN) no ha sido establecida pero no parece relacionarse con deficiencias nutricionales ni cambios medulares. El objetivo de este trabajo fue evaluar la producción de Eritropoyetina (EPO) en respuesta a la anemia en un pequeño grupo de pacientes con AN y anemia.

**Pacientes, Material y Métodos:** Estudio retrospectivo unicéntrico con 41 pacientes de sexo femenino visitadas de forma consecutiva por AN en la unidad de trastornos de la alimentación entre 1995 y 1997. Todos cumplían los criterios diagnósticos de AN del DSM-IV y tenían un IMC inferior a 18,5 kg/m<sup>2</sup>. En todas las pacientes se obtuvo un hemograma completo y análisis bioquímico, incluyendo ferritina, cobalamina, folato y creatinina. Once de estas pacientes tenían anemia, mientras que las otras 30 pacientes tenían un hemograma normal y se utilizaron como controles de los valores de EPO (tabla 1).

**Resultados:** La Tabla 1 resume los datos demográficos, los valores de IMC y EPO de todas las pacientes. Se detectó anemia (Hb inferior a 120 g/L) en 11 pacientes. El resto de parámetros hematológicos, ferritina, cobalamina, concentraciones de folato y reactantes de fase aguda (VSG, PCR, fibrinógeno), estaban dentro de los límites normales en todos los casos. Valores de EPO: La mediana de las concentraciones de EPO en pacientes no anémicas fue menor que en pacientes anémicas: 8,7 mU/mL (3,9 a 20,93) frente a 20,63 mU/mL (4,04 a 28,46), p=0,0088. Sin embargo, aunque la concentración media de EPO aumentó en las pacientes anémicas, lo hizo en menor medida de lo esperado: 20,63 mU/mL (4,04-28,46) frente a 27,85 mU/mL (17,7 a 118,9), p=0,014. Se objetivó una relación inversa significativa entre el IMC y la diferencia entre la concentración de EPO y EPO esperada (r=-0,86; p <0,0006).

**Discusión:** Aunque la anemia es un hallazgo frecuente en la AN, su mecanismo no está claro. No se ha encontrado una asociación consistente con deficiencias de hierro, folato o cobalamina, ni tampoco existe una correlación con el grado de hipoplasia de la médula ósea o los cambios gelatinosos degenerativos. La anemia podría explicarse, en parte, por una disminución de la respuesta eritropoyética, dado que en nuestras pacientes anémicas el incremento de EPO no es adecuado para el déficit de Hb. Habitualmente esta disminución se debe a 2 factores principales: insuficiencia renal (no presente en nuestras pacientes con AN) o una respuesta inflamatoria, que en nuestras pacientes no se vio reflejada en el aumento de los marcadores convencionales de la inflamación (VSG y/o PCR). En la serie de Vaisman et al de siete pacientes con AN las concentraciones de EPO aumentaron con la realimentación mientras que la Hb no lo hizo. La síntesis inadecuada de EPO parece estar relacionada con la gravedad del trastorno alimentario (mayor diferencia entre EPO esperada y observada a menor IMC), y podría explicar la respuesta a la administración de EPO recombinante informada en la literatura.

**Tabla 1. Valores de IMC, Hb, EPO y EPO esperada en pacientes AN no anémicas y anémicas.**

	Pacientes no anémicas (n=11)	Pacientes anémicas (n=30)	p
Edad (años) media (rango)	24.2 (16-40)	25.1 (17-43)	ns
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) media (rango)	16.18 (12.1-18.4)	16.16 (12.8-17.8)	ns
Hb (g/L) media (rango)	132 (121-136)	105 (77-119)	p<0.001
EPO (mU/mL) media (rango)	8.7 (3.9-20.93)	20.63 (4.04-28.46) *	p<0.001
EPO esperada (mU/mL) media (rango)	-	27.85 (17.7-118.9) **	p<0.001 entre EPO * y EPO esperada **

IMC: Índice de masa corporal. Hb: Hemoglobina. EPO: Eritropoyetina. Ns: no significativo

**PC-058**

**EVALUACIÓN DE LA MORFOLOGÍA ERITROCITARIA EN EL CELLAVISION™ COMPARACIÓN CON LA MORFOLOGÍA CONVENCIONAL MANUAL**

Remacha Sevilla AF, Serra M, Criado V, Rojas E, Simón M, Romero L, Monter A

Hospital de Sant Pau

**Introducción:** La morfología eritrocitaria forma parte esencial del estudio de una anemia. Para su evaluación, idealmente, se necesita una buena extensión de sangre periférica, su tinción adecuada y su posterior evaluación microscópica. También se puede evaluar de forma semi-automatizada mediante un extensor teñidor automatizado y su posterior evaluación en el CELLAVISION™. Este sistema óptico posee un módulo de morfologías eritrocitarias. En este caso las extensiones se efectúan con sangre anticoagulada EDTA.

**Objetivo:** Comparar la morfología eritrocitaria evaluada manualmente con la del CELLAVISION™.

**Metodología:** En 100 estudios de anemia (de los que 97 fueron evalua-

bles) se les realizó la morfología eritrocitaria tanto por la extensión directa de sangre periférica (DIRECTA) como por el CELLAVISION™ DM96 (Roche Diagnostics). Con la sangre EDTA se realizó una extensión, se tiñó en el extensor-teñidor SP-1000i (Sysmex) y después se evaluó en el CELLAVISION (CELLA). Dos técnicos de laboratorio anotaban la morfología por cada uno de los métodos. Las morfologías se clasificaron en tipo 1 (normal o sin relevancia clínica, p.e anisocitosis), 2 (compatible con el tipo de anemia, p.e. microcitosis, hipocromia, macrocitosis, policromatofilia, etc) y tipo 3 (morfología relevante en el diagnóstico, p.e. esferocitosis, esquistocitosis, etc.). Se consideró como resultado definitivo (FINAL) el que dio el hematólogo después de la revisión morfológica final. Se estudio la concordancia entre los resultados obtenidos con las dos morfologías (índice Kappa) y si existían diferencias significativas entre ellas (Chi cuadrado).

**Resultados:** El resultado obtenido por extensión DIRECTA fue igual al FINAL en el 92,5% de los casos (p=NS, Kappa 0,918), hubo un 3% de extensiones DIRECTA no valorables y el resto fueron extensiones artefactuadas. Las extensiones con CELLA concordaron en el 93,7% con FINAL (p=NS, Kappa 0,879). La morfología eritrocitaria de MICRO y CELLA fue similar en el 86% de los casos (p=NS, Kappa 0,733). Existían discrepancias en el 17,2% de las extensiones, que se debían a extensiones no valorables (más en DIRECTA, por mala calidad del frotis) o artefactuadas. Analizadas las extensiones artefactuadas se observó más estomatocitosis en CELLA y más crenocitosis en DIRECTA

**Conclusión:** Se ha comprobado una excelente concordancia en los valores de la morfología eritrocitaria obtenidos mediante extensión directa y mediante el CELLAVISION™, con la morfología definitiva de la anemia. Las principales diferencias –siempre inferiores al 10%- provienen de las extensiones no valorables de sangre directa y por los artefactos, sobre todo la estomatocitosis (más en CELLAVISION™) y la crenación de los hematias (más en extensiones directas). Por lo tanto, se ha demostrado la utilidad del CELLAVISION™ para la evaluación de la morfología eritrocitaria.

**PC-059**

**CUADRUPLICACIÓN DEL GEN DE LA ALFA GLOBINA EN UN CASO DE TALASEMIA INTERMEDIA**

Gómez Rojas S<sup>1</sup>, Quiroz Cervantes K<sup>1</sup>, Ayala Díaz R<sup>1</sup>, González FA<sup>2</sup>, Martínez López J<sup>1</sup>, Gilsanz Rodriguez F<sup>1</sup>

<sup>1</sup>HU Doce de Octubre; <sup>2</sup>Hospital Clínico de Madrid

**Introducción:** La talasemia intermedia se caracteriza por un cuadro clínico heterogéneo con diferentes mecanismos moleculares descritos. Existen pocos casos reportados en la literatura con fenotipo de talasemia intermedia debido al mecanismo molecular de β talasemia heterocigota con cuadruplicación del cluster completo del gen de la alfa globina. Describimos un caso de nuevo diagnóstico con este tipo de alteración.

**Materiales y Métodos:** Se describe un caso de una niña de 6 años que presenta cuadro clínico compatible con talasemia intermedia. Madre portadora de beta talasemia heterocigota. Se extrajeron muestras de sangre en tubo EDTA. El análisis hematológico fue realizado en analizador LH 780 (Beckman Coulter). La cuantificación de hb A2 y Fetal se realizó mediante HPLC (Variant BIO-RAD). Se excluyeron defectos de membrana mediante el test de resistencia globular osmótica y se excluyeron como deficiencias enzimáticas, el déficit de glucosa 6PDH y el déficit de piruvato kinasa (PK), con las técnicas de cuantificación correspondientes. El estudio de las mutaciones IVS-I 1A, IVS I 6C, IVS-I 110A, CD39G, CD37 T del gen de la βglobina se realizó mediante PCR en tiempo real y sondas de hibridación. El estudio de la delección o triplicación 3.7 del gen de la alfa globina se llevó a cabo mediante GAP PCR. Para investigar la presencia de mutaciones extensas o duplicaciones del gen alfa se utilizó el método MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) con un set de 25 sondas que abarcan una región de 170 kb en el cluster α en el brazo corto del cromosoma 16. (MRC-Holland, Amsterdam, Nederland, P140B HBA probemix).

**Resultados:** Análisis de hematimetría: Hemoglobina 9.6 g/dl, Hematocrito 29.6%, VCM 59.5 fl, HCM 19.4 pg, CHCM 32.7 g/dl, RDW 20.7%. Reticulocitos: Reticulocitos 135.9 x1000/μl, Plaquetas 319 x1000/μl, Leucocitos 8.1 x1000/μl. El frotis de sangre periférica: Marcada anisopoiuicocitosis, dianocitos,dacriocitos, eliptocitos hipocromía; Punteado basófilo, policromatófilos, esferocitos, 2-3 esquistocitos/campo. Test de Coombs directo negativo. En la bioquímica destaca: LDH 336 U/l, Bili-

rrubina Indirecta 1.27 mg/d, haptoglobina <5.83mg/dl, resto sin alteraciones. Ferritina 117.8 ng/ml. Resultados HPLC: Hb A2: 6.1%, Hb fetal: 4.7%. Cuantificación de glucosa 6PDH: 27UI/grHb. Cuantificación de PK: 16 UI/grHb. Se observó la mutación IVS-1 110A en el gen de la  $\beta$ globina, en heterocigosis. La delección alfa 3.7 no se detectó. El estudio MLPA revela gran duplicación del al menos 295KB que comprende todo el cluster alfa incluyendo la región reguladora HS-40. En la exploración física la paciente presenta esplenomegalia de 1 cm. No presenta otras megalias ni masas. No datos de deformidades óseas ni otras anomalías. Ecografía abdominal: Esplenomegalia homogénea de 11 cm. Sin otras alteraciones.

**Conclusiones:** El mecanismo molecular en la talasemia intermedia puede ser variado y con expresión clínica heterogénea no bien asociada al tipo de alteración molecular. Es posible que las duplicaciones del cluster alfa asociadas a beta talasemia heterocigota, no sean tan infrecuentes como se reporta, por lo que deben ser consideradas en casos con fenotipo de talasemia intermedia.

#### PC-060

##### EFFECTO IN VITRO E IN VIVO DE LA HEMOGLOBINA CARBAMILADA EN LA DETERMINACIÓN DE LA HEMOGLOBINA A1C EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC) Y HEMOGLOBINOPATÍAS

Jou Turallas JM, Montserrat Garcia E

Hemoterapia y Hemostasia; Laboratorio Core. Hospital Clinic. Barcelona

**Introducción:** La Hemoglobina A1c (Hb A1c) es utilizada como valor de referencia para controlar los pacientes diabéticos. La hemoglobina carbamylada (Hbc) es una de las posibles interferencias de su determinación en pacientes con IRC debido a la incompleta separación del pico de la A1c en algunos analizadores de HPLC.

**Objetivos:** El presente estudio ha sido dirigido a analizar las posibles interferencias *in vivo* de la Hbc en la cuantificación de la HbA1c mediante el analizador de electroforesis capilar (Capillarys 2 Flex piercing de Sebia) en pacientes con IRC.

**Métodos:** El efecto *in vitro* de la Hbc sobre la HbA1c en la medida del Capillarys 2 Flex piercing fue realizado incubando hematies con cianato potásico con tres muestras con niveles bajo, medio y alto. El efecto *in vivo* de la Hbc fue probado en sangre de pacientes con IRC (diabéticos y no diabéticos) con un total de 60 pacientes con o sin IRC siendo diabéticos o no y se realizaron estudios de correlación con el método HPLC (G8, Tosoh) que ya ha sido demostrado previamente que no tiene interferencias con la Hbc *in vivo*. También fueron procesadas 15 hemoglobulopatías (S, C, D) para ver su posible interferencia

**Resultados:** La Hbc no mostró interferencias en los análisis de las muestras incubadas con cianato potásico en los resultados de la Hb A1c medidos con el Capillarys. Los valores de HbA1c con el Capillarys 2 Flex correlacionaron muy bien con los obtenidos con el HPLC G8 de Tosoh para pacientes con IRC y sin IRC. Las hemoglobulopatías no mostraron interferencias

**Conclusiones:** El analizador Capillarys 2 Flex proporciona una electroforesis fácil de interpretar y sin interferencias *in vivo* de la Hbc. El analizador puede considerarse adecuado para la determinación de la Hb A1c en los laboratorios y también para procesar los estudios de posibles hemoglobulopatías. Según nos consta, esta es la primera vez que un estudio demuestra la ausencia de interferencias *in vivo* de la Hbc en la determinación de la Hb A1c con el Capillarys 2 Flex piercing.

#### PC-061

##### APLASIA DE SERIE ROJA SECUNDARIA A INFECCIÓN POR PARVOVIRUS B19 EN PACIENTE CON HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA EN TRATAMIENTO CON ECULIZUMAB

Torres Jimenez WM, Garcia Roa M, Gonzalez Fernandez FA, Denisse Sharon Toral I, Manubens Guarch A, Coria Ramirez E, Gutierrez Albariño M, Perez Lopez C, Peña Cortijo A, Sanchez Noboa LG, Pedraza Navarrete AC, Bolaños Calderon E, Polo Zarzuela M, Lopez Gonzalez L, Villegas A, Martinez Martinez RB  
Hospital Clínico San Carlos

**Introducción:** La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno adquirido producido por expansión clonal de una célula madre hematopoyética que tiene déficit grave o ausencia de GPI, un resto de

glicolípidos que ancla 150 proteínas diferentes a la superficie celular. La deficiencia de anclaje GPI es el resultado de una mutación somática en el gen PIGA, gen ligado al cromosoma X. Esto da como resultado un déficit de proteínas inhibitoras del complemento CD55 y CD59 que conduce a hemólisis intravascular crónica mediada por el complemento de los eritrocitos GPI-deficientes, así como a la activación de plaquetas, monocitos y granulocitos. Eculizumab, primer tratamiento farmacológico específico para la HPN, un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea el complemento por la unión a C5. Parvovirus B19 es un pequeño virus ADN monocatenario, no encapsulado, de la familia Parvoviridae. Se transmite por vía aérea, periodo de incubación: 13-17 días. Tiene especial apetencia por los progenitores eritrocitarios y por las células endoteliales; actúa uniéndose a la proteína P presente en sus membranas. Se han reportado casos de pacientes infectados por PVB19 con esferocitosis hereditaria, talasemia, anemia de células falciformes, deficiencia de piruvato quinasa y HPN. Sin embargo, en los casos con HPN, la infección por este virus es extremadamente rara.

**Objetivo:** Presentamos el caso de una paciente con HPN en tratamiento con Eculizumab diagnosticada de aplasia pura de serie roja secundaria a infección por PVB19.

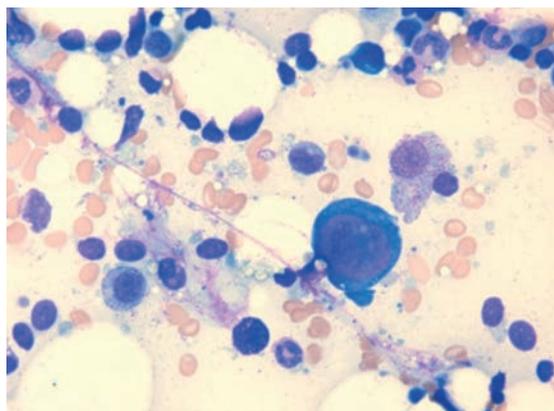


Figura 1.

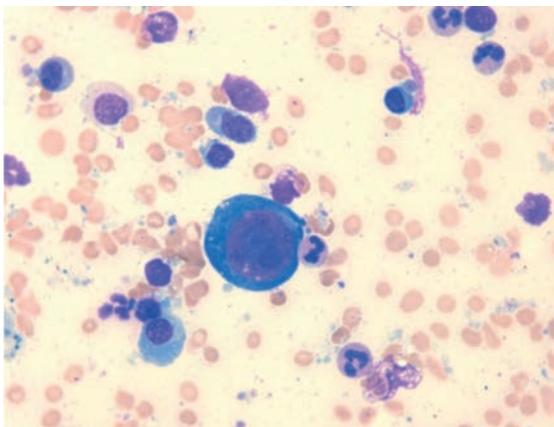
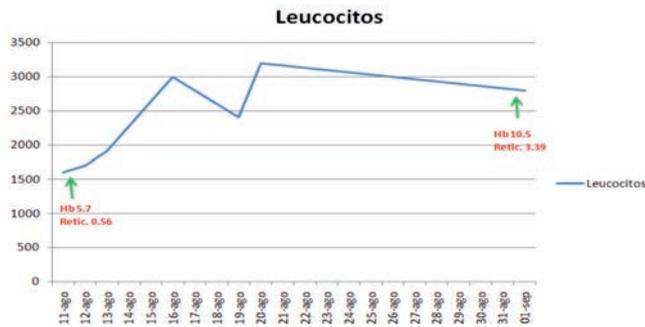


Figura 2.

**Material:** Paciente de 33 años con antecedentes de 2 episodios de Aplasia Medular, diagnosticada de HPN en el año 2010, en tratamiento desde el 2011 con Eculizumab. Acude a urgencias el 11/08/2014 por astenia intensa, fatiga y palpitations, tras haber estado ingresada una semana antes por episodio de obstrucción intestinal por bridas (cirugía abdominal previa por endometriosis), que precisó de tratamiento quirúrgico. En el hemograma presentada pancitopenia, por lo que ingresa para estudio con sospecha diagnóstica de aplasia medular.

**Resultados:** Se realiza Aspirado de Médula Óseo objetivándose aplasia pura de serie roja con pronormoblastos gigantes, sugerentes de infección por parvovirus. La serología para Parvovirus fue negativa al ingreso, presentando seroconversión dos semanas después. El cuadro se resolvió tras 9 días de ingreso en los que sólo recibió tratamiento de soporte.



Gráfica 1. Resultados analíticos.

**Discusión:** HPN, enfermedad hemolítica adquirida que implica un defecto en factores reguladores del complemento (ausencia de CD55 y CD59) en la superficie celular de eritrocitos, leucocitos y plaquetas. La infección por virus en pacientes con anemia hemolítica crónica, si bien difiere según la enfermedad de base, suele tener efectos transitorios, fundamentalmente reticulocitopenia grave asociada, a veces, con leve trombopenia. En HPN, además, suele haber neutropenia. Es conocido que, en el tratamiento con Eculizumab, el bloqueo del complemento terminal conlleva un aumento del riesgo de infección por *Neisseria* que puede amenazar la vida del paciente. Por lo que, asumiendo las alteraciones del complemento tanto por la fisiopatología de la enfermedad como también por el tratamiento de la misma, sería posible asociarlo, además, con un aumento del riesgo de infección por otros agentes, como en nuestro caso, una infección de etiología viral.

## Gammopatías Monoclonales

### PC-062

#### IMPACTO DE LA RESPUESTA ALCANZADA POR PET/CT TRAS TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON MIELOMA

Rios-Tamayo R, Sánchez Sánchez R, Cruz Díaz AJ, González Sierra PA, Romero Aguilar A, López Garrido P, De Pablos JM, Puerta Puerta JM, López Fernández E, Moratalla López L, Morente Constantín E, Rodríguez Fernández A, Sáinz Pérez J, Llamas Elvira JM, Jurado Chacón M

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

**Introducción:** Las modernas pruebas de imagen están contribuyendo a redefinir el manejo de los pacientes con mieloma múltiple (MM). El uso de la tomografía de emisión de positrones (PET) con (<sup>18</sup>F) fluorodesoxiglucosa (FDG) integrado con tomografía computerizada (PET/CT) está cuestionando la propia definición de la respuesta completa (RC) y podría en la actualidad ser considerada la técnica de imagen más útil para monitorizar enfermedad mínima residual (Paiva, 2015), aunque aún es preciso estandarizar los criterios de respuesta. Aunque el PET/CT basal presenta varios aspectos con interés pronóstico (Zamagni, 2011; Usmani, 2013), su valor para monitorizar respuesta está menos estudiado (Caldarella, 2013) por lo que hemos medido su utilidad en la respuesta al tratamiento de primera línea.

**Métodos:** Hemos analizado en nuestro registro de base poblacional todos los casos consecutivos de MM sintomático de nuevo diagnóstico (MMND) en los que disponemos de PET/CT basal y al menos un PET/CT de control tras el tratamiento de primera línea. La respuesta funcional se ha dividido en: RC (ausencia de focos hipermetabólicos y de infiltración medular difusa, aunque persistan lesiones líticas que no captan en TC), parcial (RP)(disminución de la captación en las lesiones previas, sin evidencia de nuevas lesiones) o progresión (PG)(aparición de nuevos focos hipermetabólicos y/o incremento significativo de la captación de las lesiones previas). Hemos medido la supervivencia global (SG) en meses (m) por el método de KM y las diferencias por el test log-rank.

**Resultados:** 117 pacientes con MMND y PET/CT basal han sido evaluables, 53 mujeres y 64 hombres (54.7%), edad mediana 64 años (26-91). El PET/CT basal fue patológico en 90 (76.9%), de los cuales disponemos de PET/CT de control en 55 (61.1%). Las respuestas obtenidas fueron: 24 RC (43.6%), 21 RP (38.2%) y 10 PG (18.2%). La mediana de SG en función de la respuesta es: RC SG no alcanzada, RP 40.7 m (40.16-41.23) y PG 31.2 m (16.59-45.81) (p=0.001). 38 de los 117 pacientes han sido sometidos a trasplante autólogo. De 30 con respuesta evaluable pretrasplante, 14 consiguieron RC biológica; de ellos, 11 tenían RC funcional en el PET/CT, 1 RP y 2 PG.

**Conclusión:** Obviamente, un PET/CT basal es obligatorio para poder monitorizar la respuesta. El PET/CT complementa la valoración de la respuesta biológica. La respuesta funcional alcanzada tras tratamiento de primera línea tiene impacto en la supervivencia. La RC biológica y la RC funcional por PET/CT no son equivalentes. Salvando los posibles falsos positivos, el PET/CT puede demostrar progresión en un pequeño grupo de pacientes en RC biológica, con el impacto clínico que este cambio implica.

### PC-063

#### IMPACTO DE LOS INHIBIDORES DE PROTEOSOMA E IMID'S EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO

Fernández-Caballero M<sup>1</sup>, Fernández H<sup>1</sup>, De Arriba F<sup>1</sup>, Sola M<sup>1</sup>, Heras I<sup>1</sup>, Iniesta P<sup>1</sup>, Castilla C<sup>1</sup>, Roldán V<sup>1</sup>, Jerez A<sup>2</sup>, Vicente V

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia; <sup>2</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia.

**Introducción:** El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) ha sido uno de los factores que desde la década de los 90 ha contribuido a aumentar la supervivencia de los pacientes jóvenes diagnosticados de Mieloma Múltiple (MM), y estos resultados han mejorado en la última década con la incorporación de nuevos fármacos (inhibidores del proteosoma e IMID s, fundamentalmente). Hemos analizado si en nuestro programa de TASPE para MM, la incorporación de nuevos es-

quemadas de tratamiento determinó una mejora en los resultados clínicos.

**Material:** Estudio retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes diagnosticados de MM en nuestro servicio o referidos, candidatos a TASPE. Se estratificaron en dos grupos: aquellos que habían recibido tratamiento de inducción con poliquimioterapia clásica (Grupo A) y aquellos que fueron tratados con esquemas que incluían nuevos fármacos (Grupo B). Utilizamos el método Kaplan Meier para el análisis de supervivencia, con el test *log-rank* para determinar las diferencias entre grupos. La comparación de las características entre ambos grupos se realizó mediante  $\chi^2$ .

**Resultados:** 159 pacientes cumplieron los criterios de inclusión entre 1991 y 2013: 76 (48%) pacientes en el grupo A y 83 (52%) en el grupo B. En 41 casos (25%) no pudo realizarse el TASPE por: desarrollo de comorbilidad ( $n=31$ ), falta de respuesta ( $n=7$ ) o negativa del paciente ( $n=3$ ), sin observarse diferencias significativas en estas causas de cancelación del proceso entre los grupos de tratamiento. La mortalidad relacionada con el trasplante fue del 3.4%. Los pacientes del Grupo A recibieron con mayor frecuencia tratamiento de 2ª línea previo al trasplante (13% vs 8%) aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p=0,3$ ), y presentaron peor tasa de respuesta global al tratamiento de inducción (67% vs 87%;  $p=0,003$ ). La proporción de pacientes que mejoró la respuesta tras el TASPE fue similar en ambos grupos (grupo A: 34%, grupo B: 38%). La tasa de respuesta global tras completar la primera línea (inducción más TASPE), fue superior en el grupo B (97% vs 82%;  $p=0,008$ ) así como la tasa de respuesta completa, aunque sin alcanzar la significación estadística (61% vs 49%,  $p=0,12$ ). La supervivencia global desde el diagnóstico fue mayor en el grupo B, con una mediana de 99 meses frente a 63 meses en el grupo A ( $p=0,03$ ). En los pacientes que recibieron TASPE se obtuvo una mediana de supervivencia libre de enfermedad postrasplante de 37 meses en el grupo B frente a 24 meses en el grupo A ( $p=0,21$ ) y una mediana de supervivencia global postrasplante de 91 meses vs 51 meses ( $p=0,04$ ).

**Conclusión:** La incorporación de los nuevos fármacos a nuestro programa de TASPE en MM ha permitido la realización del procedimiento en una situación de mejor control de la enfermedad, alcanzando mejores tasas de respuesta y de supervivencia comparables a los datos publicados recientemente.

#### PC-064

##### INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE SEGUNDAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL DE LEÓN (1998-2014)

Cerdá Rodríguez S, Escalante F, Ramos F, De las Heras N, Ballina B, Martínez-Robles V, Rodríguez-García JA

Complejo Asistencial Universitario de León

**Introducción:** En los últimos años los nuevos tratamientos han supuesto un aumento en la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple (MM). Desde hace años, es bien conocida la relación entre el MM y un aumento de incidencia de segundas neoplasias. Este hecho está relacionado en parte con algunos de los tratamientos empleados; clásicos, como los alquilantes y otros más recientes, como la lenalidomida en mantenimiento. Por otra parte, diversos estudios recientes han puesto de manifiesto la existencia de alteraciones medulares relacionadas con mielodisplasia en pacientes con diagnóstico de MM previamente a iniciar tratamiento, e incluso en los casos de su precursor, la gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI), poniendo de manifiesto la importancia de los factores relacionados con la enfermedad como factor subyacente para el desarrollo de segundas neoplasias.

**Objetivos:** Conocer la incidencia de segundas neoplasias hematológicas en los pacientes diagnosticados de MM en nuestro centro y sus características.

**Material y Métodos:** Analizamos de forma retrospectiva todos los pacientes diagnosticados de MM en nuestro centro entre los años 1998 y 2014.

**Resultados:** De un total de 322 pacientes analizados ( $n=322$ ), encontramos un total de 5 pacientes (1,56%) con diagnóstico de neoplasia hematológica concomitante. La mediana de edad al diagnóstico del MM fue de 70 años (64-79). Un 60% (3/5) eran hombres y un 40% (2/5) mujeres. De ellos, un 80% (4/5) presentaron un diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico (SMD), predominando el subtipo Citopenia Refractaria con Displasia Unilínea (CRDU) y hubo un diagnóstico de SMD/Síndrome mieloproliferativo (SMP) subtipo Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC-1). La mediana de tiempo para el desarrollo de la segunda neoplasia fue de 22,5 meses (1-139). En el 80% de los casos, eran pacientes diagnosticados primariamente de MM. Tan sólo en uno de los casos, el diagnóstico de mielodisplasia se realizó sobre una GMSI, y el

desarrollo de MM fue posterior. En 2 de los casos (40%), los pacientes habían recibido tratamiento antimieloma previamente al desarrollo de mielodisplasia, principalmente a base de alquilantes (Melfalán) y sólo en un caso (20%) con nuevos agentes que incluía Bortezomib. En 2 de los casos los pacientes no habían sido tratados de su gammapatía en el momento del segundo diagnóstico.

**Conclusiones:** En los últimos años, la introducción de los nuevos agentes en el manejo del MM, han supuesto un aumento considerable en términos de supervivencia global y libre de progresión. El empleo de fármacos en mantenimiento, como la Lenalidomida, ha contribuido a estas estadísticas. El aumento de segundas neoplasias relacionado con estos fármacos parece claro. La necesidad de más estudios futuros para evaluar el efecto de los fármacos antimieloma, así como de otros factores implicados en el desarrollo de segundas neoplasias en el MM constituye un reto para el futuro.

#### PC-065

##### TIPIFICACIÓN DE AMILOIDOSIS MEDIANTE UN NUEVO MÉTODO DE ANÁLISIS PROTEÓMICO CUANTITATIVO: RESULTADOS PRELIMINARES

Lecumberri Villamediana R<sup>1</sup>, Sola I<sup>2</sup>, Corrales F<sup>3</sup>, Beorlegui C<sup>4</sup>, Panizo Á<sup>4</sup>, Solorzano JL<sup>5</sup>, Mora MI<sup>3</sup>, Prósper F<sup>1</sup>, San Miguel Jesús F<sup>1</sup>, Pardo J<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra.; <sup>2</sup>Departamento de Anatomía Patológica. Hospital San Pedro; Logroño; <sup>3</sup>Unidad de Proteómica. Centro de Investigación Médica Aplicada; Pamplona; <sup>4</sup>Departamento de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Navarra; <sup>5</sup>Departamento de Anatomía Patológica. Clínica Universidad de Navarra.

**Introducción:** La correcta identificación del tipo de amiloidosis es imprescindible para la indicación del tratamiento apropiado. Las técnicas de inmunohistoquímica habituales tras la detección de depósitos Rojo Congo poseen un valor muy limitado. Últimamente, la realización de análisis proteómico no supervisado "shot-gun" (APSG) tras microdissección de zonas ricas en depósitos de amiloide de biopsias parafinadas se ha posicionado como la técnica diagnóstica de elección. Sin embargo, esta técnica resulta compleja y costosa. Nuestro objetivo es evaluar la utilidad de un método dirigido y cuantitativo de análisis proteómico por monitorización selectiva de iones (SRM).

**Material y métodos:** Se analizaron 21 biopsias parafinadas de diferentes tejidos (5 corazón, 3 médula ósea, 2 riñón, 2 colon, 2 grasa, 2 partes blandas, 1 hígado, 1 vejiga, 1 ganglio linfático, 1 pulmón, 1 mama), correspondientes a pacientes con diversos tipos de amiloidosis (N=17), pacientes con enfermedad por depósito de cadenas ligeras (LCDD) (N=2) y controles negativos (N=2). En 2 casos se realizó análisis por APSG+SRM previa microdissección láser. En el resto se realizó SRM sin microdissección. Para el SRM se emplearon de 1 a 6 secciones de 10 micras sin teñir. Las proteínas se extrajeron por sonicación y, previa digestión enzimática, se analizaron por cromatografía de fase inversa en un nanoHPLC conectado a un espectrómetro de masas. Se analizaron péptidos de Apo-E, SAP, cadenas ligeras kappa y lambda, transtirretina y SAA.

**Resultados:** En los tejidos analizados por APSG y SRM se obtuvieron resultados coincidentes. En los casos analizados únicamente por SRM no se obtuvo ningún resultado en 4 muestras, 2 de corazón y 2 de médula ósea. En dos casos de amiloidosis, se detectó material amiloide (sustancia P) pero no se identificó la proteína precursora. En los 2 casos de LCDD se detectó proteína precursora pero no sustancia P. En el resto, se identificaron componentes generales del depósito amiloide y específicos de la proteína precursora.

**Conclusiones:** La SRM sin necesidad de microdissección con láser previa podría ser una alternativa al APSG para el diagnóstico etiológico de las amiloidosis. En muestras con escasos depósitos podría ser necesaria la microdissección previa. En muestras óseas el proceso de descalcificación podría interferir en el resultado, precisándose mejorar la eficacia de la extracción proteica.

#### PC-066

##### ANÁLISIS CUALITATIVO Y CUANTITATIVO DE CÉLULAS PLASMÁTICAS AL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Solan Blanco L, Pradillo V, Bastos-Oreiro M, Pérez Corral A, Encinas C, Pascual C, Anguita J, Díez-Martín JL

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Introducción:** La carga tumoral inicial es un factor pronóstico conocido en los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) incluido en la clasificación de riesgo al diagnóstico. En este estudio retrospectivo analizamos desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo la infiltración medular al diagnóstico y su repercusión en la supervivencia global.

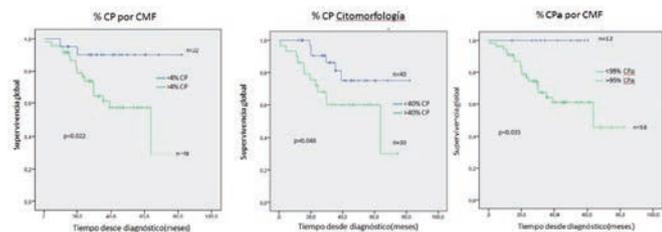


Figura 1.

Tabla 1.

Tabla1. Características de los pacientes con MM	
Total (n)	70
Media de edad,años	68
Rango	41-87
Sexo,n(%)	
Femenino	33 (47)
Masculino	37 (53)
Subtipo Inmunoglobulina,n(%)	
IgG	37 (53)
IgA	15 (22)
IgM	1 (1)
IgD	3 (4)
Bence Jones	14 (20)
ISS,n(%)	
1	28 (40)
2	27 (39)
3	15 (21)
Durie-Salmon,n(%)	
1a	17 (24)
1b	1 (2)
2a	10 (14)
2b	3 (4)
3a	31 (44)
3b	8 (12)
Aclaramiento renal,n(%)	
<60ml/min/1,73m2	19 (27)
>60ml/min/1,73m2	51 (73)
Media β2 microglobulina , mg/dl	4,6
Rango	1,2-22
Media Calcio, mg/dL	9,5
Rango	6,9-16,3
Media de Hemoglobina,g/dL	11,6
Rango	7,6-15,9

ISS: International Staging System

**Métodos:** Analizamos los pacientes con MM y estudio citomorfológico (CTL) y por citometría de flujo (CMF) disponibles al diagnóstico en nuestro centro, desde Marzo de 2008 hasta Enero de 2014. Para el diagnóstico de MM se utilizaron los criterios del International Myeloma Working Group de 2003, con >10% de CP en médula ósea y/o componente monoclonal ≥30 g/L. Los datos recogidos al diagnóstico fueron: presencia de anemia, insuficiencia renal, subtipo de Inmunoglobulina, b-2-microglobulina, afectación extramedular, estadio Durie-Salmon, ISS, citogenética, FISH, porcentaje medio de CP observadas en estudio CTL en aspirado de médula ósea y porcentaje y fenotipo de CP por CMF. El análisis inmunofenotípico se realizó mediante CMF multiparamétrica de 4 y 5 colores con tecnología Beckman® Coulter en citómetros FC500® y Navios® Beckman Coulter International S.A. Las CP se identificaron mediante la coexpresión de CD38 y CD138. Se analizó el porcentaje de CP aberrantes (CPa), mediante la expresión anormal de los marcadores CD19,CD45,CD56 y CD27. El análisis estadístico se realizó mediante SPSS versión 21.0, utilizando Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia. El test de Log-rank se empleó para estimar la significación estadística de las diferencias estudiadas (p<0.05).

**Resultados:** Se evaluaron 70 pacientes diagnosticados de MM. Sus características se recogen en la Tabla1. Se buscó un punto de corte para relacionar la infiltración de CP valorada por CTL y CMF con la supervivencia mediante curvas de ROC. Los pacientes con >40% de infiltración de CP valorado por CTL presentaron menor supervivencia que los de <40% (48.4 vs 68.9 meses, p=0.048). En cuanto al recuento por CMF, aquellos pacientes con >4% de infiltración de CP, tenían menor supervivencia que aquellos con <4% (49.1 vs 75.4 meses, p=0.022). El riesgo relativo (HR) de muerte era de 2.59 con IC 95% de 0.97-6.92 y

p=0.057, presentando >40% de CP por CTL y de 4.72 con IC95% de 1.08-20.50 y p=0.038 en aquellos con >4% de CP por CMF. Acorde con la literatura se observó una peor supervivencia en los pacientes con >95% de CPa por CMF frente a aquellos con <95% de CPa (No Evento vs 33.1 meses, p=0.035) con un HR de 3.35 (p=0.18). Se analizaron otros parámetros de mal pronóstico conocido y su implicación en la supervivencia global en los pacientes de nuestra serie. Presentan peor supervivencia global los pacientes que presentaban al diagnóstico anemia, insuficiencia renal, b-2-microglobulina patológica, cariotipo complejo y/o Del(17p) y afectación extramedular. Resultados en la Tabla2.

Tabla 2.

Tabla2. Supervivencia global.				
Parámetro	n	SG,media(meses)	IC(95%)	p valor
Edad				
>65 años	46	50,4	41,4-59,3	0,033
<65 años	24	73,2	63,9-82,6	
β2 microglobulina				
>2.5mg/L	48	47,2	39,78-54,74	0,004
<2.5mg/L	22	72,1	66,18-85,9	
Afectación extramedular				
Si	44	46	38,36-53,67	0,005
No	26	76,2	68,19-84,20	
Insuficiencia Renal				
Aclaramiento <60 ml/min/1,73 m2	19	41,1	27,3-54,9	0,002
Aclaramiento >60 ml/min/1,73 m2	51	62,9	51,1-74,8	
Anemia				
Hb<12g/dL	37	48,5	38,57-58,46	0,031
Hb>12g/dL	33	70,4	61,2-79,7	
Subtipo Inmunoglobulina				
IgA	15	51,45	42,19-60,71	0,55
Otras	55	58,6	49,07-68,13	
Inmunoparesia				
Si	58	34,17	0,8-82,2	0,042
No	10	No evento		
Trasplante autólogo				
Si	23	53,42	46,39-60,44	0,18
No	47	56,51	46,19-66,83	
Cariotipo complejo y/o Del(17p)				
Si	12	30,9	21,1-40,6	0,022
No	49	64,3	54,9-73,6	

SG: Supervivencia Global, Hb: Hemoglobina

**Conclusiones:** Según nuestra serie la mayor infiltración de CP al diagnóstico valorada por CTL y CMF se relaciona con peor supervivencia. Asimismo, constatamos mediante una técnica sencilla y reproducible de nuestra práctica asistencial habitual la relevancia pronóstica del porcentaje de CPa en la supervivencia global.

**PC-067**

**ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA EN NUESTRO CENTRO. INFLUENCIA DE FACTORES DE RIESGO**

García Fortes M, Caparrós Miranda IS, González Fernández A, Fernandez Fernandez A, Rivas Luque M, Cabrera Ruiz F, García Sánchez R, Ruíz Arredondo JJ

Hospital Universitario Virgen de la Victoria

**Introducción:** La incidencia anual de eventos tromboembólicos venosos (ETV), se incrementa un 7% en pacientes con cáncer y en concreto en el Mieloma Múltiple (MM). La combinación de lenalidomida (L) y dexametasona (D) es un tratamiento efectivo y bien tolerado en MM, sin embargo este esquema se relaciona con un aumento de incidencia de ETV al 12% con D en bajas dosis. Entre los factores de riesgo de ETV en pacientes con L se incluyen: dosis de D (alta/baja), edad avanzada, factores de riesgo cardiovascular (FRCV), inmovilización o trombosis previas.

**Objetivos:** Evaluar la incidencia de trombosis en pacientes con MM que han recibido L en combinación con D en nuestro centro y la relación con potenciales factores de riesgo.

**Materia y método:** Se realiza un estudio retrospectivo descriptivo de la incidencia de ETV en pacientes con MM que hayan recibido al menos un ciclo de L-D desde Junio de 2011 hasta Abril de 2015, en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria (n=53) y se efectúa una descripción por subgrupos para valorar la influencia de factores de riesgo trombótico (edad avanzada, factores de riesgo cardiovascular (FRCV), trombosis previa, profilaxis antitrombótica, inmovilización).

**Resultados:** Se han analizado un total de 53 pacientes, 33 hombres (62%), con una mediana de edad de 67 años (rango 38-85) al inicio del

tratamiento con L-D. De ellos, el 64% presentaban  $\geq 2$  FRCV, el 21% 1 FRCV y el 15% ningún FRCV. El 56% de los pacientes estaban antiagregados y un 27% anticoagulados. Además, 13 (24%) se encontraban inmovilizados por diferentes motivos. Todos recibieron dosis bajas de D. Se observa que 7 (13%) pacientes sufrieron algún evento trombótico (1 arterial y 6 ETV, que incluyen 1 TEP y 5 trombosis venosas profundas) con una mediana de edad de 75 años al inicio del tratamiento. De éstos, 6 (86%) presentaban  $\geq 2$  FRCV y 4 (57%) estaban inmovilizados; 6 (86%) sujetos tenían profilaxis antitrombótica, 5 (71%) estaban antiagregados y 1 (14%) anticoagulado. La mediana de tiempo entre el inicio del tratamiento y la aparición del evento fue de 4 meses. En la tabla 1 se comparan las características de los grupos de pacientes con y sin trombosis.

Tabla 2.

	Total	Trombosis	No-Trombosis
Nº Sujetos	53 (100%)	7 (13%)	46 (87%)
<b>Género</b>			
Hombre	33 (62%)	4 (57%)	29 (63%)
Mujer	20 (38%)	3 (43%)	17 (37%)
<b>Edad</b>			
< 60	11 (21%)	1 (14%)	10 (22%)
60-75	29 (55%)	3 (43%)	26 (56%)
> 75	13 (24%)	3 (43%)	10 (22%)
<b>FRCV</b>			
Ninguno	8 (15%)	0 (0%)	8 (17%)
1	11 (21%)	1 (14%)	10 (22%)
$\geq 2$	34 (64%)	6 (86%)	28 (61%)
<b>HTA</b>	26 (49%)	5 (71%)	21 (46%)
<b>DM</b>	14 (26%)	4 (57%)	10 (22%)
<b>Enf. Vascular</b>	18 (34%)	2 (29%)	16 (35%)
<b>Trombosis previa</b>	7 (13%)	2 (29%)	5 (11%)
<b>Inmovilización</b>	13 (24%)	4 (57%)	9 (20%)
<b>Dexametasona</b>	Dosis bajas	Dosis bajas	Dosis bajas
<b>Profilaxis</b>	44 (83%)	6 (86%)	38 (82%)
Antiagregantes	30 (56%)	5 (71%)	25 (54%)
Heparina	12 (23%)	1 (14%)	11 (24%)
Anti-vitK	2 (4%)	0 (0%)	2 (4%)

Tabla 1. Características pacientes.

**Conclusión:** En nuestra serie la incidencia de ETV en pacientes con MM que toman lenalidomida-dexametasona en bajas dosis es del 13%, que coincide con los datos de los estudios publicados. Estos resultados obtenidos de la práctica clínica diaria observamos un considerable aumento de la edad, FRCV o inmovilización en el grupo de trombosis (tabla 1), lo cual nos hace incidir en la importancia de estratificar a los pacientes según su estado basal previo al inicio de una medida terapéutica.

**PC-068**

**ESTUDIO RETROSPECTIVO DE QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO EN EL PERÍODO 2008-2014**

Cabañas Perianes V<sup>1</sup>, Perez Lopez R<sup>1</sup>, Moya Arnao M<sup>1</sup>, Sanchez Salinas A<sup>1</sup>, Blanquer Blanquer M<sup>1</sup>, Salido Fierrez E<sup>1</sup>, Monserrat Coll J<sup>1</sup>, Ramon Mitat A<sup>1</sup>, Berenguer Piqueras M<sup>1</sup>, Moreno MJ<sup>1</sup>, Garcia Hernandez AM<sup>1</sup>, Muñoz Esparza C<sup>1</sup>, Martinez Marin A<sup>1</sup>, Garcia Candel F<sup>1</sup>, Martinez Garcia AB<sup>1</sup>, Gomez Espuch J<sup>1</sup>, Rubio Tejero A<sup>1</sup>, Lopez Lucas MD<sup>1</sup>, Minguela Puras A<sup>1</sup>, Campillo JA<sup>1</sup>, Ibañez Camacho F<sup>2</sup>, Moraleda Jimenez JM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen De La Arrixaca.Imib; <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen De La Arrixaca

La poliquimioterapia fue durante muchos años el tratamiento de elección en pacientes con Mieloma Múltiple (MM) de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante autólogo (TASPE). La introducción de los nuevos fármacos como bortezomib (Bz) y dexametasona en tripletes junto a otro citostático ha mejorado la tasa de respuestas globales (RG) pre-TASPE. El objetivo del estudio es analizar de forma retrospectiva la tasa de RG con los esquemas de inducción empleados en nuestro centro para pacientes con MM candidatos a TASPE: Bz-dexametasona (BzD) y los diferentes tripletes: Bz, dexametasona y adriamicina (PAD) o, ciclofosfamida (VCD), talidomida (VTD) o lenalidomida (VRD), así como la SLP y la SG de cada uno de los mismos.

**Pacientes:** Se evaluaron 44 pacientes con MM de nuevo diagnóstico candidatos a TASPE durante el período 2008-2014 que habían recibido tratamiento con BzD o con algún régimen triple. 23 pacientes recibieron BzD y 21 pacientes recibieron triple terapia: VTD (n=1), PAD (n=14), VRD (n=4) y VCD (n=2). Las características demográficas basales de los grupos que recibieron BzD o triple terapia se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes según el tratamiento recibido.

	BzD (n=23)	Triple Terapia (n=21)	p
Mediana edad (años)	60	54	0.04
Sexo (M/F) %	65/35	57/43	0.06
<b>Tipo Ig</b>			0.7
IgG	11	7	
IgA	6	6	
Cadenas Ligeras	4	4	
IgD	2	3	
Oligo/no secretor	0	1	
<b>ISS</b>			0.98
I	8	7	
II	9	8	
III	6	6	
<b>Citogenética adversa (del p53, t(4;14), 1q o cariotipo complejo)</b>	26	24	0.85

Tabla 2. Tasa de respuestas en inducción según esquema recibido.

	BzD (n=23)	Triple terapia (n=21)
$\geq$ CR %	22*	57*
VGPR %	17	19
PR %	30	5
SD %	13	14
PD %	13	0
Mortalidad precoz%	5	5

\* p = 0.018

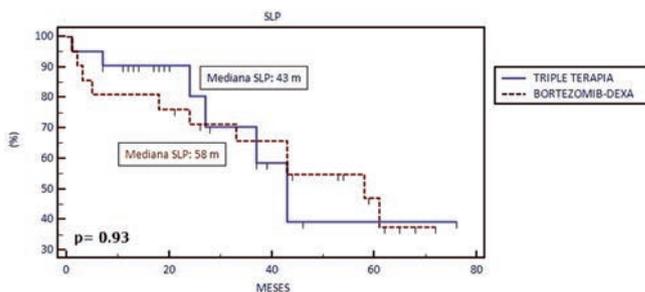


Figura 1. SLP según el tratamiento recibido (Triple terapia Vs BzD).

**Resultados:** Las tasas de RG pre-TASPE se pueden observar en la tabla 2. Con una mediana de seguimiento de 46 meses, la SLP para el global de la serie fue de 58 meses, sin observarse diferencias significativas entre los que recibieron BzD o triple terapia (58 vs 43 meses respectivamente; p=0.93, Figura 1). La SG para el global de la serie fue de 58 meses, y todavía no se ha alcanzado la mediana de SG en ninguno de los grupos. El% de neuropatías o dolor neuropático  $\geq$ grado 2 según escala CTC.4.0 fue del 39% en el grupo de pacientes que recibió BzD frente al 14% de los que recibieron triple terapia (P=0.09).

**Conclusiones:** Nuestro estudio demuestra que la triple terapia es de forma significativa superior al bortezomib-dexametasona en términos de mejores respuestas (mayor número de RC) de forma significativa aunque de momento no se hayan visto diferencias en términos de SLP gracias al efecto beneficioso del TASPE que implementa las respuestas de este subgrupo de pacientes. La RC pre y post-TASPE tiene impacto pronóstico en la SG y el TASPE en el aumento de RC, por lo que con nuestro estudio apoyamos la triple terapia como el esquema de inducción óptimo en pacientes candidatos a TASPE.

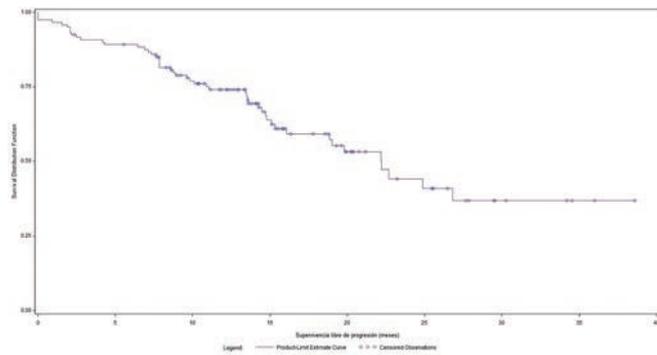
**PC-069**

**BORTEZOMIB POR VÍA SUBCUTÁNEA MÁS MELFALÁN Y PREDNISONA (VMP) EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO NO CANDIDATOS A TRASPLANTE: EXPERIENCIA EN ESPAÑA.**

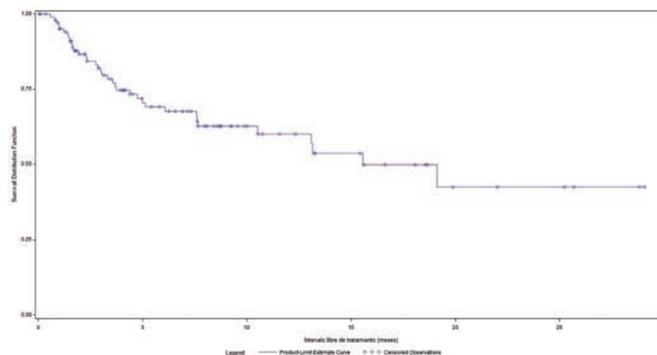
De Arriba De La Fuente F<sup>1</sup>, Vidal Rivas S<sup>2</sup>, Durán S<sup>3</sup>, Alvarez Miguel A<sup>4</sup>, Lopez San Roman I<sup>5</sup>, Dios Loureiro AM<sup>6</sup>, Rios Tamayo R<sup>7</sup>, Gonzalez MS<sup>8</sup>, Prieto Pareja E<sup>9</sup>, Garcia Sanchez R<sup>10</sup>, Barez A<sup>11</sup>, Escalante F<sup>12</sup>, Clavero C<sup>13</sup>, Tejedor A<sup>14</sup>, Capote FJ<sup>15</sup>, Cabañas V<sup>16</sup>, Ballesteros Andres M<sup>17</sup>, Couto C<sup>18</sup>, Zamidío G<sup>19</sup>, Mateos Manteca MV<sup>20</sup>

<sup>1</sup>Hospital Morales Meseguer; <sup>2</sup>Janssen; <sup>3</sup>Hospital De Jaén; <sup>4</sup>Hospital Reina Sofía (Cordoba); <sup>5</sup>Hospital Guadalajara; <sup>6</sup>Hospital Montecelo (Pontevedra); <sup>7</sup>Hospital Virgen De Las Nieves; <sup>8</sup>Hospital Clínico Universitario De Santiago; <sup>9</sup>Fundación Jimenez Diaz; <sup>10</sup>Hospital Clínico Virgen De La Victoria (Málaga); <sup>11</sup>Hospital Nuestra Señora De Sonsoles (Avila); <sup>12</sup>Hospital De León; <sup>13</sup>Hospital De Torrecardenas (Almería); <sup>14</sup>Hospital Santa Lucía (Murcia); <sup>15</sup>Hospital Puerta Del Mar (Cadiz); <sup>16</sup>Hospital Virgen De Risaca (Murcia); <sup>17</sup>Hospital Gregorio Marañón; <sup>18</sup>Hospital Nuestra Señora De Valme (Sevilla); <sup>19</sup>Hospital De Jerez; <sup>20</sup>Hospital Clínico Universitario De Salamanca

**Introducción:** Bortezomib más melfalán y prednisona (VMP) es un tratamiento convencional de los pacientes con MM y edad avanzada basado en el ensayo VISTA (Velcade como tratamiento convencional inicial en el mieloma múltiple), en el que bortezomib se administró por vía intravenosa. Posteriormente se optimizó la formulación de bortezomib para administración subcutánea semanal, lo que mejoró significativamente su tolerabilidad sin repercutir en la eficacia. Hemos realizado un estudio retrospectivo para evaluar la eficacia, la seguridad y los resultados del VMP en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no aptos para el trasplante que recibieron tratamiento en España con bortezomib subcutáneo.



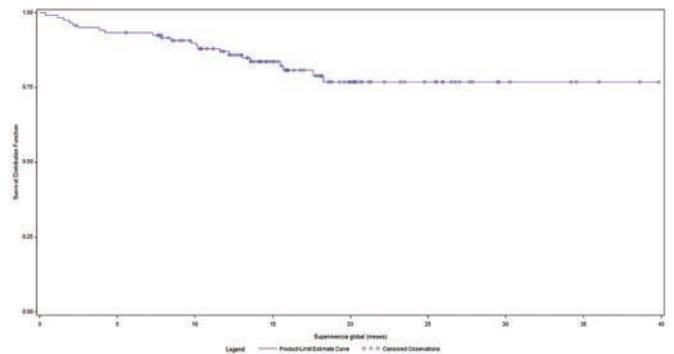
**Figura 1. Supervivencia libre de progresión.**



**Figura 2. Intervalo libre de tratamiento.**

**Desarrollo:** Se incluyeron en el estudio 144 pacientes de 18 centros de toda España. De ellos, 121 y 135 eran evaluables en cuanto a la eficacia y la seguridad, respectivamente. La mediana de edad de la serie completa era de 78 años (39-90), y el 54% de los pacientes se hallaban en estadio III del ISS. Cuarenta y dos pacientes (31%) recibieron bortezomib dos veces por semana, 9 pacientes (7%) lo recibieron una vez por semana y 33 pacientes recibieron bortezomib al principio dos veces por semana a lo que siguió una administración semanal. Otros 37 pacientes recibieron otras pautas de tratamiento. La tasa de respuesta global fue del 62%,

que comprendía una tasa de respuesta completa del 27%, un 13% de respuesta parcial muy buena y un 21% de respuesta parcial. La mediana de Supervivencia Libre de Progresión fue de 22 meses. La mediana de Supervivencia Global no se ha alcanzado y el 75% de los pacientes seguían vivos al cabo de 3 años. A 37 pacientes hubo que administrarles una segunda línea de tratamiento, y la mediana del tiempo transcurrido hasta el siguiente tratamiento fue 31 meses. La mediana del intervalo sin tratamiento fue de 25 meses. La mediana de la dosis acumulada de bortezomib en la serie completa de pacientes fue de 39,7 mg/m<sup>2</sup>. Los pacientes que recibieron una dosis acumulada de bortezomib superior a 39,7 mg/m<sup>2</sup> experimentaron una supervivencia global significativamente más prolongada que los pacientes que no alcanzaron dicha dosis. El grupo de pacientes tratado con pautas de VMP que comprendían bortezomib dos veces por semana seguido de una administración semanal recibió la mayor dosis acumulada de bortezomib. Por lo que se refiere a la seguridad, existía algún grado de neuropatía en 59 casos (44%), de los que grado 1 son 34 casos (25%), grado 2 son 22 casos(16%) y grado 3 son 3 casos (2%).



**Figura 3. Supervivencia global.**

**Conclusiones:** La administración subcutánea de bortezomib en combinación con melfalán y prednisona en pacientes de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante demuestra una eficacia y unos resultados parecidos a los del ensayo VISTA, pero con un perfil de seguridad más favorable.

**PC-070**

**TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO (NDMM) MAYORES DE 65 AÑOS**

Escalante F, Cerda S, Ballina B, Escribano P, Villalobos L, Fuertes M, Martínez-Robles V, Rodríguez-García J-A, De Las Heras N  
Complejo Asistencial Universitario De Leon

**Introducción:** la consideración para que un paciente con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (NDMM) sea candidato a recibir un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) viene definido en la mayoría de las instituciones sanitarias por la edad en la que fueron diagnosticados (menores de 65 años) y no por su edad biológica o funcional.

En las 2 últimas décadas hemos asistido a una mejora sustancial del pronóstico de estos pacientes, en especial de los más jóvenes, basado en los mejores esquemas inducción, más eficaces y menos tóxicos, y de una intensificación de la respuesta obtenida con la administración de altas dosis de quimioterapia soportadas con progenitores autólogos de sangre periférica (TASPE).

**Material y Metodos:** descripción y comparación retrospectiva de las características de los pacientes con NDMM sometidos a TASPE entre los años 2009 y 2014 según grupos de edad mayor de 65 años vs menores o iguales a 65 años. *Tabla 1.*

**Características de los Pacientes:** se analizan 46 TASPE consecutivos en 42 pacientes con NDMM en nuestra institución entre los años 2009 y 2014. 30 pacientes eran <65 años (mediana 57 años; rango: 46-65 a) y 14 pacientes >65 (mediana 68 a; rango 66-71 a). La mayoría de los pacientes (50/54) recibieron tratamiento con esquemas de inducción basados en Velcade (20 VelDex, 17 VTD y 9 con otros esquemas (5 con otros esquemas Vel-Based (4: VRD, 1: CyBorDex) y 2 con QT alternante). No hubo diferencias entre los 2 grupos en las movilizaciones y recogidas de células progenitoras de sangres periférica (CPSP).

Tabla 1.

AÑO	GRUPO MENOS65 30 pacientes 33 TASPEs	GRUPO MAS65 12 pacientes 13 TASPEs
2009	3	1
2010	2	0
2011	5 (1)	2
2012	2	1
2012	6	2
2013	6	2
2014	8 (2)	4 (1)

Tabla 1. Evolución del TASPE desde 2009 (entre paréntesis: TASPE en tándem)

**Resultados:** Los esquemas de acondicionamiento administrados fueron: MEL200 en 40 procedimientos, MEL 140 en 1 pacientes, BUMEL en 5 pacientes (3 con TASPE en tándem y 2 como 2º TASPE) Comparativa de toxicidades del procedimiento. *Tabla 2*

Tabla 2.

	GRUPO MENOS65 30 pacientes 33 TASPEs	GRUPO MAS65 12 pacientes 13 TASPEs	P
Edad *	57 (46-65)	68 (66-71)	
nº células CD34 infundidas *	3 (1.8-5)	3.15 (2.3-3.9)	ns
N>100/mm3 *	9 (7-11)	10 (9-10)	ns
N>500/mm3 *	10 (8-12)	11 (9-12)	ns
plt>20000/mm3 *	12 (8-22)	11 (10-14)	ns
plt>50000/mm3 *	19 (11-30)	14 (13-21)	ns
días hospitalización *	21.2 (12-63)	20 (13-41)	ns
Tx CH *	2 (0-10)	1 (0-2)	ns
Tx plaquetas *	3 (1-7)	2 (1-4)	ns
Mucositis. Grado *	1 (1-4)	1 (1-3)	ns
nº episodios febriles *	1 (0-3)	1 (0-3)	ns
TRM *	0	0	ns
*mediana (rango)			
TABLA 2. Toxicidades			

Aunque el seguimiento de estos pacientes es corto, observamos unos resultados de eficacia similares en tasa y calidad de las respuestas y de las supervivencias, tanto de supervivencia libre de progresión como de supervivencia global. *Gráfico 1.*

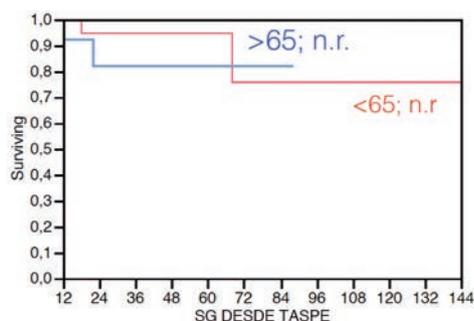


Gráfico 1.

**Conclusiones:** la realización de intensificaciones de tratamiento con altas dosis de quimioterapia soportadas con CPSP en pacientes con NDMM mayores de 65 años es factible, sin que se observen diferencias de toxicidad ni de eficacia entre los 2 grupos. El envejecimiento “de calidad” de la población con NDMM requiere la realización de ensayos clínicos semejantes a los que sí se realizan en los pacientes menores de 65 años en nuestro entorno.

**PC-071****ES LA DIABETES TIPO 2 UN FACTOR PRONÓSTICO EN EL MIELOMA?**

Rios-Tamayo R, Puerta Puerta JM, Pérez González JA, Morente Constantín E, García de Veas Silva JL, Rodríguez Ruiz T, Comejo Calvo ME, Sáinz Pérez J, Alba Sosa Álvaro M, Garrido Collado P, Jurado Chacón M

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

**Introducción:** El triángulo relacional diabetes tipo 2 (T2D), obesidad (OB) y mieloma múltiple (MM) es motivo de gran interés. La OB es un factor de riesgo (FR) para desarrollar MM, demostrado en varios meta-análisis. La OB está íntimamente asociada a la T2D. La T2D también parece estar asociada al riesgo de presentar MM en un meta-análisis. Nuestro grupo ha demostrado que determinados polimorfismos relacionados con T2D pueden influir en el riesgo de presentar MM. Sin embargo, el papel de la T2D como factor pronóstico en el MM está más controvertido (Chou et al,2012).

**Métodos:** Hemos analizado en nuestro registro de base poblacional todos los casos de MM de nuevo diagnóstico (MM) que presentaban T2D en el momento del diagnóstico del MM. Hemos comparado las variables de interés pronóstico en el grupo de T2D y en el resto de pacientes, mediante el test t para las medias y  $\chi^2$  para las categóricas. Hemos estimado la supervivencia global (SG) por el método de KM y las diferencias por el test log-rank.

**Resultados:** 401 NDMM pacientes en nuestro registro, 196 hombres y 205 mujeres (51.1%) disponen de información sobre un amplio abanico de comorbilidades, incluyendo T2D. 74 pacientes (18.5%) presentaban T2D en el momento del diagnóstico del MM, 32 hombres y 42 mujeres (56.8%), edad mediana 75 años (50-84). El análisis univariante demuestra que existen diferencias entre el grupo T2D y el resto en las siguientes variables: edad media 72.5 vs 64.5 años ( $p<0.001$ ), índice de masa corporal 29.4 vs 27.9 Kg/m<sup>2</sup> ( $p=0.072$ ) y alto riesgo citogenético por FISH 0 vs 36.9% ( $p=0.047$ ). La mediana de SG es 40.3 meses(m) para el grupo T2D y 32.2 m para el resto ( $p=0.559$ ), sin embargo, las curvas se separan a partir de los 50 m, indicando que existe un aumento progresivo de la mortalidad tardía en el grupo T2D. No encontramos diferencias en la mortalidad de origen infeccioso entre ambos grupos: 32.1 vs 31.8%. El 40% de los pacientes con T2D son también obesos. No hay diferencias en SG entre T2D obesos y no obesos, ni tampoco por sexo.

**Conclusión:** El 18.5% de los pacientes con NDMM presentan T2D en el momento del diagnóstico, y el 40% de ellos son también obesos. Los pacientes con T2D son más mayores que los no diabéticos, pero se asocian menos con alto riesgo citogenético. La T2D se asocia a un aumento de la mortalidad global tardía en el mieloma. Se precisan más estudios para demostrar el papel de la T2D como factor pronóstico en el MM.

**PC-072****UTILIDAD DE LA CUANTIFICACIÓN DE LAS CADENAS PESADAS (HEAVY/LIGHT IGAK/IGAL) EN LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE IGA**

Andrade Campos M<sup>1</sup>, Rupay Rojas R<sup>1</sup>, Murillo Florez I<sup>1</sup>, Colorado Ledesma E<sup>1</sup>, Giraldo P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Traslacional. IIS-A. CIBERER; IACS; ISCIII. Hematología; Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.; <sup>2</sup>Unidad de Investigación Traslacional. IIS-A. CIBERER; IACS; ISCIII. Zaragoza.

El 25% de las gammopatías monoclonales son IgA y plantean problemas de diagnóstico y seguimiento, debido a las dificultades para la cuantificación del componente monoclonal en los trazados electroforéticos por la frecuente coemigración en la región alfa o beta globulínica y la presencia de dímeros. La posibilidad de cuantificar por separado los isotipos IgA kappa/lambda y su cociente, permite utilizar el parámetro como biomarcador de seguimiento al cuantificar directamente la cadena monoclonal. Los estudios publicados demuestran que el análisis de HLC IgA es capaz de detectar todos los pacientes con IgA monoclonal y su ratio tiene valor pronostico en MM.

**Objetivo:** Evaluar la correlación entre la concentración del pico monoclonal por electroforesis convencional en mieloma múltiple IgA, frente a la determinación por inmunoensayo (HCL) de la pareja IgAk, IgAL y su cociente, así como su utilidad como biomarcador de seguimiento y detección de recaída biológica.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo en todos los pacientes diagnosticados de MM secretores subtipo IgA analizados secuencialmente en nuestro laboratorio, durante mayo 2008 y diciembre 2014. En el estudio se incluyeron datos demográficos, estadio clínico al diagnóstico y el protocolo de estudio proteico: electroforesis de suero y orina de 24h (SPE, UPE), cuantificación por nefelometría del pico monoclonal (CM), inmunofijación (IFX), cuantificación mediante FLC y HLC (Freelite™, Heavy-Lite™, The Binding Site, Birmingham, UK).

**Resultados:** Se registraron un total de 47 pacientes, mujeres/varones: 23/24, edad media: 67,43 (32-88 años), IgAk: 26 (55,3%), IgAL: 21 (44,7%), un 34% de los pacientes tenían eliminación urinaria de cadenas ligeras. Análisis por isotipo al diagnóstico: IgAk, concentración media del CM 9,61 mg/dL(0-37,2), HLC-IgAk 24,71 mg/dL(0,02-63,94), HLC-IgAk menos HLC-IgAL: 24,52 mg/dL(0-63,94); IgAL: 11,4 mg/dL(0-25,6) y la concentración HLC-IgAL 17,61 mg/dL (0,6-41,1), HLC-IgAL menos HLC-IgAk 16,95 mg/dl(0,06-41,08). En todos los casos los ratios HCL al diagnóstico eran anormales. En el seguimiento, en 37 pacientes se registraron mas de un resultado, en las 58 muestras de pacientes con CM negativo en SPE la cuantificación del HCL ratio permitió identificar clonalidad en 39 muestras (67,2%), de las cuales eran IFX positivas 30. En las 144 muestras con CM detectable en el SPE, la concentración media del CM fue IgAk 18,43 mg/dL(1-64,22), HLC-IgAk 225,42 mg/dL(0,02-10920,0), HLC-IgAk menos HLC-IgAL: 225,13 mg/dL(0-10919,90); IgAL: 16,2 mg/dL(1-49,50) y la concentración HLC-IgAL 20,87 mg/dL (0,56-55,65), HLC-IgAL menos HLC-IgAk 20,35 mg/dl(0,10-55,27).

**Comentarios:** Los datos del presente estudio muestran que el análisis HLC-IgA es un marcador seguro en la detección del CM IgA; incluso en aquellos en los casos con bajas concentraciones e IFX negativa, lo que confiere especial interés a la herramienta como instrumento para monitorizar la respuesta al tratamiento, fundamentalmente en aquellos pacientes que obtienen respuesta completa estricta y en los que los procedimientos estándar (SPE o IFX) ya no son lo suficientemente sensibles.

**PC-073**

**POMALIDOMIDA EN MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO (MMRR): EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Cuesta García A

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**Introducción:** Pomalidomida es un nuevo inmunomodulador, recientemente aprobado por la EMEA, que ha demostrado eficacia en el Mieloma Múltiple refractario o en recaída (MMRR). Además, el potencial efecto inmune tras el trasplante alogénico (Alo-TPH) es aún desconocido.

**Objetivos:** Analizar la eficacia de Pomalidomida en MMRR considerando el número de líneas de tratamiento previas, la tasa de respuestas, la duración del tratamiento, los efectos secundarios y el tiempo de seguimiento de los pacientes.

**Materiales y Métodos** Estudio retrospectivo de 14 pacientes (13 mielomas refractarios y una leucemia de células plasmáticas) tratados con Pomalidomida desde 2010 hasta 2015. Las dosis pre-aprobación de los 10 pacientes iniciales fueron, junto con Dexametasona 40mg en pulsos semanales, de 2mg en la mitad (ciclos 1-21/28 en 4 pacientes y el restante de forma continua) y de 4mg en la otra mitad (ciclos 1-21/28 en todos los casos). Los 4 pacientes vivos en la actualidad reciben esquema PoCy-Dex. Tromboprolifaxis en todos, 10 pacientes HBPM. Sexo distribuido al 50%. Edad media: 61 años [49-82]. Mediana de tiempo desde el diagnóstico: 4,5 años [1-11]. Media de nº líneas d tratamiento previas: 5 [2-9]. Refractariedad a Bortezomib y Lenalidomida en todos ellos. Auto-TPH previo en 12 pacientes y, en 5 pacientes además, Alo-TPH (2 familiares HLA-idénticos, 2 DnE HLA-idénticos y 1 haploidéntico).

**Resultados:** De los 10 pacientes iniciales, 6 presentaron respuesta al tratamiento (1RC, 1MBRP, 1RP y 3Rm/EE) y 4 se mostraron refractarios. Tuvieron una mediana de tiempo hasta la progresión de 6 meses [3-13] y, con una mediana de seguimiento de 10,3 meses [4-25], todos han fallecido en el momento actual a causa de la enfermedad. Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes fueron anemia (3), leucopenia (2), trombocitopenia (2), astenia (2), diarrea (2) y neumonía (1). Aparecieron en 4 pacientes, todos en el grupo inicial de 4mg, y en 2 de ellos tras Alo-TPH previo. Ninguno discontinuó tratamiento, pero hubo que hacer interrupción temporal y ajuste de dosis. La paciente que obtuvo RC tras 2 ciclos fue la diagnosticada de LCP y permitió la realización de un Alo-TPH posterior. Ninguno de los 5 pacientes que recibieron Pomalidomida por recaída post-Alo-TPH presentaron EICH, mejorando paradójicamente

el EICH crónico en uno. Los 4 pacientes que están recibiendo la Pomalidomida en la actualidad están vivos y, con una mediana de 2 ciclos [2-3], 2 de ellos presentan una Respuesta Parcial, 1 una Respuesta Mínima/Enfermedad Estable y el restante aún está sin evaluar. En todos los casos disponemos de donante para un posterior Alo-TPH si se consigue respuesta. Ninguno ha presentado toxicidad grado 3-4 por el momento.

**Conclusión:** En nuestra experiencia, la Pomalidomida en MMRR a Lenalidomida y Bortezomib, incluso a TPH, ofrece un perfil de seguridad adecuado y consigue, al menos, un 35% de ≥RP con un tiempo hasta la progresión de 6 meses. Los efectos adversos, al igual que la eficacia, son proporcionales a la dosis total recibida y se acentúan en el contexto de Alo-TPH previo, sin relacionarse con EICH.

**PC-074**

**UTILIDAD DE LA POLIQUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL DESPUÉS DEL USO DE NUEVAS DROGAS EN EL MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO**

Redondo Velao S<sup>1</sup>, Bastos-Oreiro M<sup>1</sup>, Encinas Rodríguez C<sup>1</sup>, López A<sup>2</sup>, Solán Blanco L<sup>1</sup>, González Arias E<sup>1</sup>, Gayoso J<sup>1</sup>, Díez-Martín JL<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Gregorio Marañón; <sup>2</sup>Hospital La Paz; <sup>3</sup>Hospital Gregorio Marañón. Instituto De Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

**Introducción:** La supervivencia en el MM (Mieloma múltiple) ha mejorado a lo largo de la última década pero la mayoría de los pacientes siguen siendo incurables. La poliquimioterapia persiste como opción terapéutica. Nuestro objetivo es evaluar este tratamiento después del empleo de nuevos fármacos.

**Materiales y Métodos:** Seleccionamos retrospectivamente 21 pacientes con MM en recaída o refractarios, diagnosticados en nuestro centro entre 2004 y 2013 que recibieron poliquimioterapia tras más de 2 líneas de tratamiento con nuevos fármacos. Los regímenes utilizados fueron: DCEP (Ciclofosfamida, Cisplatino, Etopósido y Dexametasona), DPACE (Ciclofosfamida, Cisplatino, Etopósido, Adriamicina y Dexametasona) y VAD (Vincristina, Adriamicina y Dexametasona). En 5 pacientes se asoció la poliquimioterapia con nuevos fármacos (2 DCEP con Bortezomib, 2 DPACE con Lenalidomida y 1 DCEP con Bortezomib y Talidomida).

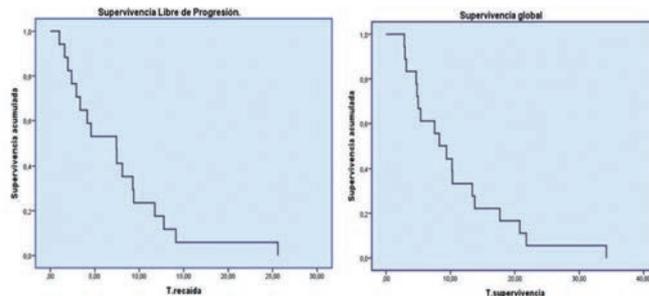


Figura 1.

**Resultados:** Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1. La mediana del número de líneas recibidas previas a la poliquimioterapia fue 3 (rango 2-5). La mediana del número de ciclos de poliquimioterapia recibidos fue 3 (rango 1-5). En 15/21 pacientes se cambió la poliquimioterapia por progresión de la enfermedad o por toxicidad; la mediana del número de líneas recibidas post-poliquimioterapia fue 1 (rango 1-2) y la mediana de meses desde la poliquimioterapia hasta nuevo tratamiento fue 3 meses (rango 1-7). Todos los pacientes desarrollaron neutropenia 21/21, con un grado ≥2 16/21 (76,19%) y presentaron complicaciones infecciosas 16/21 (76,19%) de las cuales 11 (68,75%) fueron severas. Se realizaron 9 TASPE (autotrasplante), 1 segundo TASPE y 5 Alo-TPH (alo-trasplante de progenitores hematopoyético). Se utilizó la poliquimioterapia como puente al trasplante en 1 segundo TASPE, en 1 Alo-TPH y en 2 tándem con TASPE y Alo-TPH. En el pre-trasplante alcanzaron MBRP (muy buena respuesta parcial) 3/4 y RP (respuesta parcial) 1/4. De los pacientes trasplantados fallecieron 3/4 (1 por infección en RC (respuesta completa) y 2 tras recaída a los 11 y a los 3 meses post-trasplante) y 1/4 está vivo en RC sin tratamiento. Del total de pacientes, fallecieron 19 (90,48%) y 2 (9,52%) siguen vivos. Uno de ellos con 4 ciclos de DPACE-Lenalidomida alcanzó RPMB que profundizó a RCe (respuesta completa estricta) tras 3 ciclos de Lenalidomida-Dexametasona,

mantiéndola tras 25 meses de seguimiento sin tratamiento; el otro paciente previamente comentado entre los pacientes trasplantados, con 4 ciclos de VDT-PACE alcanzó RP que profundizó a RC tras consolidación en tándem con TASPE y Alo-TPH de donante no emparentado manteniéndola tras 64 meses de seguimiento sin tratamiento. La supervivencia libre de progresión fue de 64% a los seis meses y de 29% al año y la supervivencia global fue de 66% a los seis meses y de 33% al año.

Tabla 1.

EDAD AL DIAGNÓSTICO (AÑOS)	<65	11(52.39%)
	≥65	10(47.61%)
SEXO	Masculino	11(52.39%)
	Femenino	10(47.61%)
COMPONENTE MONOCLONAL	IgG	9 (42.85%)
	IgA	9(42.85%)
	Cadenas Ligeras	3 (14.3%)
ALTERACIONES CITOGENÉTICAS	(1) Alto riesgo	7(33.36%)
	Estándar	14(66.64%)
ESTADO DE LA ENFERMEDAD PREVIO A LA POLIQUIMIO	Recaída biológica	6 (28.57%)
	Recaída clínica	7 (33.33%)
	Recaída Extramedular	8 (38.1%)
TIPO DE POLIQUIMIO	DCEP	14 (66.6%)
	DPACE	1 (4.76%)
	DPACE+LENA	2 (9.56%)
	VDPACE	2(9.56%)
	VDT-PACE	1(4.76%)
	MINI-VAD-Tal	1 (4.76%)
RESPUESTA A POLIQUIMIO (CRITERIOS IMWG)	(1)RG	12 (57.13%)
	(2)RC	1 (4.76%)
	(3)MBRP	4 (19.04%)
	(4)RP	7 (33.33%)
	(5)EE	1 (4.76%)
	(6)PE	5 (23.80%)
	(7)ND	3(14.31%)
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA (GRADO)	Neutropenia ≤ 2	5 (23.81%)
	Neutropenia ≥ 2	16 (76.19%)
	Trombopenia ≤ 2	1 (4.77%)
	Trombopenia ≥ 2	14 (66.66%)
	Sin trombopenia	6(28.57%)
COMPLICACIONES INFECCIOSAS	No Complicaciones	5 (23.80%)
	(8)Moderadas	5 (23.80%)
	(9)Severas	11 (52.4%)
SUPERVIVENCIA	Vivos	2(9.52%)
	Muertos	19(90.48%)

(1) ALTERACIONES CITOGENÉTICAS ALTO RIESGO: t(4;14), t(14;16), del17p.

(1) RG: respuesta global; (2) RC: respuesta completa; (3) MBRP: muy buena respuesta parcial;

(4) RP: respuesta parcial; (5) EE: enfermedad estable; (6) PE: progresión; (7) ND: no disponible;

(8) Complicaciones infecciosas moderadas: no requirieron ingreso;

(9) Complicaciones infecciosas severas: requirieron ingreso.

**Conclusiones:** La poliquimioterapia en pacientes con MM en recaída o refractarios después del uso de nuevos fármacos tiene una utilidad limitada y una alta tasa de toxicidad hematológica e infecciosa; sin embargo podría considerarse en casos seleccionados como terapia puente a un trasplante hematopoyético. Probablemente, la opción más adecuada para este tipo de pacientes sería la inclusión dentro de ensayos clínicos.

## PC-075

### DETECCION DE LA RECAIDA BIOLÓGICA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Andrade Campos M<sup>1</sup>, Colorado Ledesma E<sup>1</sup>, Murillo Florez I<sup>1</sup>, Espinosa LN<sup>1</sup>, Rupay Rojas R<sup>1</sup>, Giraldo P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UIT-HUMS. IIS-A. CIBERER. Hematología; Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.; <sup>2</sup>Unidad de Investigación Traslacional; IIS-Aragón. CIBER de Enfermedades Raras; CIBERER. ISCIII. Zaragoza.

**Introducción:** Actualmente contamos con técnicas cuantitativas más sensibles que nos permiten mejorar el diagnóstico y la evaluación de la respuesta de los pacientes con Mieloma Múltiple (MM). Esto ha permitido iniciar precozmente el tratamiento de pacientes en recaída y planear la consolidación o el mantenimiento. El estudio de cadenas ligeras libres en suero (FLC) (Freelite™, The Binding Site, Birmingham, UK) permite la cuantificación de la cadenas y el cálculo del ratio kappa/Lambda (FLCr) y ha sido aceptada como prueba obligada en la evaluación de la respuesta al tratamiento por la IMGW, sin embargo el papel del inmunoensayo para la detección combinada de los isotipos de cadenas ligeras pesadas para la cuantificación y ratio de las mismas (HLC, HLCr) (HeavyLite™, The Binding Site, Birmingham, UK) esta aun por definir.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad de los estudios FLC y HLC en la detección de la recaída biológica (RB) en pacientes con MM que han recibido un Trasplante Autólogo de Progenitores de Sangre Periférica (TASPE).

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo incluyendo todos los pacientes diagnosticados de MM secretor que fueron consoli-

dados con TASPE entre mayo 2011 y junio 2014. Se registraron los datos demográficos, clínicos y resultados pre y post-TASPE de FLC, HLC, proteínograma sérico y urinario (SPE, UPE) e inmunofijación (IFX).

**Resultados:** Se registraron 55 pacientes, mediana de seguimiento de 21 meses. Ratio H/M: 29/26, edad media 59,5 años (33-71). De ellos IgG-k: 41,8% (23), IgG-L: 23,26% (13), IgA-k: 16,4% (9), IgA-L: 7,3% (4), Bence-Jones-k: 3,6% (2), Bence-Jones-L: 7,3% (4). Estadio Durie-Salmon: IA: 13.5% (7), II-A: 32.7% (17), III-A: 44.2% (23), III-B: 9.6% (5), sin datos 3. Todos los pacientes recibieron tratamiento de inducción con bortezomib y acondicionamiento con esquema MEL200. Estado pre-TASPE: respuesta mínima (rm): 12%, respuesta parcial (RP): 50%, muy buena RP (MBRP): 28%, respuesta completa (RC): 6% respuesta estricta (RE): 4%. Respuesta Post-TASPE: RE: 13%, RC: 13%, MBRP: 30,4%. Durante el seguimiento 54% (27/50) de los pacientes presentaron una recaída/progresión clínica a una mediana de 24 meses (19,8-28,1), la RB pudo demostrarse en el 70,4% (19/27) de ellos con una mediana de 11 meses (3,1-18,8) de seguimiento y una mediana de tiempo entre ambas de 7 (2-19) meses. La RB fue detectada inicialmente por FLC: 31,6%, HLC: 21%, FLCr+SPE: 10,5%, FLCr+IFX: 5,2%, FLC+HLCr+SPE: 15,8%, FLC+HLC+SPE+UPE: 5,8%.

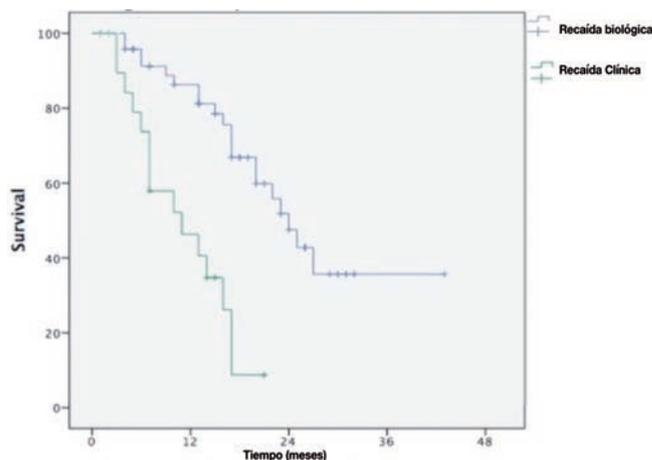


Figura 1. Tiempo libre de Progresión/Recaída. Diferencia entre Recaída biológica y recaída clínica.

**Conclusiones:** El uso de FLC y HLC en nuestra cohorte permitió la detección precoz de la RB en más del 50% de los pacientes, siendo ambas herramientas útiles en el seguimiento de los pacientes con Mieloma Múltiple.

## PC-076

### VALOR DEL ENSAYO HEVYLITE PARA LA ESTANDARIZACIÓN DE LA CUANTIFICACIÓN DEL COMPONENTE MONOCLONAL

Jiménez Jiménez J<sup>1</sup>, Pais T<sup>2</sup>, Campos ML<sup>2</sup>, Larramendi CH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Severo Ochoa; <sup>2</sup>The Binding Site Spain

Las guías de manejo de pacientes de gammopatías monoclonales recomiendan la cuantificación de componentes monoclonales (CM) por electroforesis de proteínas en suero (EPS), siendo la principal técnica para el cribado y seguimiento de la respuesta al tratamiento en pacientes con Mieloma Múltiple (MM). A pesar de su uso extenso en los laboratorios clínicos, el proceso de cuantificación del CM varía en función del método de integración del pico monoclonal (PM) densitométrico adoptado por el laboratorio. Esta variabilidad es con frecuencia no considerada relevante y no existen actualmente pautas de actuación estandarizadas, no obstante podría resultar en un diferente manejo de los pacientes. Proponemos estudiar el impacto de la variabilidad en la integración/cuantificación del pico monoclonal, así como la utilidad del ensayo Hevylite como una alternativa cuantitativa y sensible más fácil de estandarizar.

**Métodos:** Muestras de 54 pacientes de GMSI y 19 MM cuyo componente monoclonal fue determinado por EPS (SEBIA- HYDRASYS 2) utilizando dos abordajes de integración: PM 1: pico acotado hasta línea base; PM 2: acotación sin tener en cuenta parte policlonal. Análisis estadísticas: Passing-Bablok y Bland-Altman (Analyse-it) y Mann Whitney tests (GraphPad).

**Resultados:** Las cuantificaciones del PM obtenidas por los dos métodos

son significativamente distintas (6,6 vs 4,1 g/L;  $p < 0.0001$ ) con una media de diferencias relativas de 66%, este valor aumenta para concentraciones inferiores a 10g/L (79% vs 25%;  $p < 0.0001$ ). La diferencia entre métodos impacta en la estratificación de una GMSI que presenta un PM > 15g/L con el método 1 e inferior a este valor con el método 2 (16,7 vs 10,9 g/L). La cuantificación del componente involucrado por el ensayo Hevylite muestra una buena correlación con ambas cuantificaciones de EPS (PM1:  $r = 0,903$  y PM2:  $r = 0,889$ ) pero con la ordenada en el origen más cerca de cero para el método 1 ( $b = 2,7$  [95% = 1,15-4,49] vs  $b = 5,73$  [95% = 4,58-7,12]). Además, la diferencia media de Hevylite frente al método 1 es inferior que frente al método 2 (47% vs 99%). La medición del par específico no involucrado por Hevylite (uHLC) ha permitido observar que 42 de 74 muestras presentaban inmunosupresión: 23 de 54 GMSI y 18 de 19 MM evaluados. Finalmente, la determinación de las inmunoglobulinas totales para este grupo de muestras presenta una correlación con ambos los métodos de EPS (PM1:  $r = 0,871$  y PM2:  $r = 0,862$ ) inferior a la observada para Hevylite.

**Conclusiones:** La buena correlación observada entre la cuantificación del componente involucrado por Hevylite y la cuantificación del PM por EPS posiciona este inmunoensayo como una alternativa viable a la EPS, evitando la variabilidad de la integración del PM entre laboratorios clínicos y permitiendo una cuantificación más fiable de CM que co-migren con otras proteínas séricas o de baja concentración. Asimismo, Hevylite se presenta como una alternativa a la medición de las Igs totales para una mejor valoración del componente monoclonal implicado. Esta técnica también nos permite medir el grado de inmunoparesia como factor pronóstico de evolución de GMSI a MM y de mala evolución del MM.

**PC-077**

**ACTUALIZACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA CON ESQUEMA VTD (BORTEZOMIB/TALIDOMIDA/DEXAMETASONA) EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE CANDIDATOS A TRASPLANTE EN NUESTRO CENTRO**

Gonzalez Fernandez A, García Sánchez R, Garcia Fortes M, Rivas Luque M, Fernandez Fernandez A, Cabrera Ruiz F, Campos Garrigues A, Caparrós Miranda I, Queipo de Llano Temboury MP, Ruiz Arredondo JJ

HVV

**Introducción:** El tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es considerado el estándar de primera línea en pacientes jóvenes con mieloma múltiple (MM). Estudios recientes prospectivos han demostrado que el uso del esquema VTD como tratamiento de inducción pretrasplante se asocia a una elevada tasa de respuestas tanto pre como postrasplante y con un incremento significativo de la supervivencia libre de progresión. Es por esto que este esquema se considera actualmente el estándar para el tratamiento de inducción pretrasplante.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia y toxicidad del esquema VTD con la administración subcutánea (SC) de bortezomib en nuestro centro.

**Pacientes y Método:** Se realizó un análisis retrospectivo de 23 pacientes con MM de nuevo diagnóstico y candidatos a TAPH tratados con el esquema VTD, desde Julio de 2011 hasta abril de 2015. El esquema de tratamiento consistió en la administración de 6 ciclos de inducción de VTD (bortezomib SC, 1.3mg/m<sup>2</sup> días 1, 4, 8, 11, talidomida 50-200mg/día VO asociado a dexametasona 40mg/día días 1-4 y 9-12) cada 28 días. Seguidamente se realiza TAPH con acondicionamiento con melfalan 200mg/m<sup>2</sup> y 2-3 ciclos de consolidación post-TAPH en los pacientes que no alcanzan la RC. La tasa de respuestas se evaluó de acuerdo a los criterios IMWG y los efectos adversos según la escala del NCI-CTCAE- 4.0.

**Resultados:** En la tabla 1 se detallan las características de los 23 pacientes que han seguido este protocolo. 21 pacientes completaron la inducción con una mediana de 6 ciclos recibidos (2-7) de VTD, la tasa de respuesta global fue de 80% (RCE 33%, RC 14%, VGPR 14%, RP 19%). Al diagnóstico 9 pacientes presentaban plasmocitomas, de los cuales 8 respondieron al tratamiento. Hasta la fecha 16 pacientes han recibido TAPH, siendo valorables para respuesta 15 de ellos (RCE 40%, RC 33%, VGPR 20%, RP 7%). En cuanto a los efectos adversos del tratamiento, 12 pacientes (52%) presentaron neuropatía periférica (30% grado 1, 17% grado 2 y 4% grado 3), toxicidad gastrointestinal 6 pacientes (26%) siendo grado  $\geq 3$  el 4%. Asimismo 7 pacientes presentaron toxicidad hematológica, 5 pacientes sufrieron anemia (1 grado 1 y 4 grado2), 4 pacientes presentaron neutropenia (2 grado  $\geq 3$ ) y no hubo ningún caso de

trombopenia. Como consecuencia de esta toxicidad el 44% de los pacientes requirió ajuste de dosis de bortezomib y un 52% de talidomida. Tres pacientes discontinuaron el tratamiento, 2 de ellos por progresión y uno voluntariamente. Tras una mediana de seguimiento de 19 meses han progresado 11 pacientes, 3 de ellos (13%) antes del TAPH y 8 post-trasplante siendo la mediana de tiempo hasta la progresión en estos últimos de 9 meses (4-18). La supervivencia global es del 83%.

**Tabla 1. Características de los pacientes y tasa de respuestas.**

Características de los pacientes	Número de pacientes (%)
Hombre/Mujer	11(48)/12(52)
Mediana de edad	54 años (44-68)
IgG/IgA/ Cadenas ligeras/otros	12 (52)/7 (30)/3 (13)/1 (4)
ISS I/II/III	5 (22)/9 (39)/9 (39)
Enfermedad extramedular	9 (39)
Al teraciones citogenéticas (FISH)	7 (30)
<b>Respuesta post-inducción (N=21)</b>	
$\geq$ VGPR	13 (61)
$\geq$ RP	17 (80)
Enfermedad estable	1 (5)+
Progresión	3 (14)
<b>Respuesta post-trasplante (N=15)</b>	
$\geq$ VGPR	14 (93)
$\geq$ RP	15 (61)
Enfermedad estable	0
Progresión	8 (53)

**Conclusiones:** Los resultados de nuestra serie vienen a demostrar que el uso de bortezomib SC dentro del esquema VTD como tratamiento de inducción previo a TAPH no afecta a la eficacia del mismo con una alta tasa de RC pre y post-trasplante y que además la administración SC de bortezomib parece reducir de manera importante no solo la incidencia de neuropatía periférica sino además la intensidad de la misma.

**PC-078**

**EXPERIENCIA CON BORTEZOMIB, MELFALAN Y PREDNISONA EN PACIENTES CON MIELOMA EN LA PRACTICA ASISTENCIAL**

Villegas Da Ros C, Ortiz Zuluaga S, Javier Gonzalez K, Costa S, Perez Rodriguez P, Orero Castillo MT, Roig Pellicer M, Lopez Pavia M, Luna I, Collado R, Ivars Santacreu D, Linares Garcia M

Consorcio Hospital General Universitario De Valencia

**Introducción:** el esquema bortezomib, melfalan, prednisona (VMP) ha demostrado mejores resultados que melfalan prednisona (MP) en ensayos clínicos, convirtiéndose en uno de los estándares de tratamiento del mieloma en pacientes mayores de 65 años. El objetivo de nuestro estudio es intentar confirmar si estos resultados se confirman en nuestra población de pacientes no seleccionados.

**Material y Metodos:** Revisamos 35 pacientes, 20 hombre (H) y 15 mujeres (M) tratados con VMP (esquema VISTA) entre 2007 y 2014 y comparamos sus resultados con un grupo control de 68 pacientes tratados con MP, 34 H y 34 M entre 1996 y 2006. Se valoran los datos al diagnóstico incluyendo el índice internacional de estadiaje (ISS), afectación renal, infiltración medular, lesiones óseas y se compara la respuesta al tratamiento y supervivencia global (Sup GI) de ambos grupos. Las diferencias entre grupos se compararon con la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y mediante tablas de contingencia para las cualitativas. La supervivencia se calculó por el método de Kaplan-Meir y se compararon por el test de Log-Rank.

**Resultados:** No observamos diferencia significativas en la edad, los niveles al diagnóstico de hemoglobina, creatinina, albumina, beta-2 microglobulina, ni en la incidencia de afectación renal grave y lesiones óseas avanzadas, entre los dos grupos. Se observa una mayor incidencia de estadios III de ISS en pacientes tratados con VMP (58,8% vs 30,6%) (ver tabla). El número de respuestas fue superior en los pacientes tratados con VMP (11 completas, 6 muy buenas, 11 parciales y 6 no respuestas). Con una mediana de seguimiento de 29,5 meses en el grupo MP versus 31 meses en el de VMP, la supervivencia global fue significativamente mayor en los pacientes tratados con VMP (ver tabla).

Tabla 1.

Tratamiento	Edad (mediana)	ISS I/II/III (%)	Respuesta (≥ a parcial)	Supervivencia (mediana)	Probabilidad de supervivencia a 36 meses
MP	74	22,6/46,8/30,6	51,3%	30 meses	39%
VMP	73	14,7/23,7/58,8	82,3%	42 meses	57,5%
	P=0,56	P=0,026	P=0,004	p=0,026	

**Conclusion:** Confirmamos los mejores resultados, tanto en respuesta como en supervivencia del esquema VMP con respecto a MP en nuestra práctica clínica, aunque con supervivencias algo inferiores a las alcanzadas con pacientes mas seleccionados en ensayos clínicos.

**PC-079**

**MIELOMA MÚLTIPLE CON ANTECEDENTE DEMOSTRADO DE ENFERMEDAD PRECURSORA: MEJOR COMPORTAMIENTO CLÍNICO?**

Rios-Tamayo R, Puerta Puerta JM, Rodríguez Ruiz T, García de Veas Silva JL, Pérez González JA, Alba Sosa ÁM, Cruz Díaz AJ, Sáinz Pérez J, De Pablos JM, López Garrido P, Navarro Álvarez P, Jurado Chacón M

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

**Introducción:** El mieloma múltiple (MM) es considerado una enfermedad multi-paso en la que virtualmente todos los casos derivan de una enfermedad precursora (EP) previa, ya sea una gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), un mieloma smoldering (MMS) o un plasmocitoma óseo solitario (POS). Sin embargo, el porcentaje de MM de nuevo diagnóstico (MMND) en los que se conoce con certeza la existencia de una EP previa es pequeño. El grupo sueco (Sigurdardottir et al, 2015) observa en su registro de casi 15.000 pacientes, un 2.7% con MGUS previo y demuestran en este grupo una mejor supervivencia global (SG):2.8 vs 2.1 años, que sugieren sea debida a un diagnóstico más precoz. Hemos analizado nuestro registro para comprobar si estos hallazgos se reproducen en todas las EP.

**Métodos:** Hemos analizado en nuestro registro de base poblacional todos los pacientes con NDMM sintomático desde enero 1993 hasta mayo 2015, en los que se conoce la existencia previa de una EP (MGUS, MMS, POS). Hemos comparado la SG por el método de KM en ambos grupos y medido las diferencias por el test log-rank.

**Resultados:** 509 pacientes con NDMM están incluidos en nuestro registro, 249 hombres y 260 mujeres (51.1%). La información sobre EP está disponible en 442 casos. Hemos encontrado 8 casos de POS (1.8%), 21 casos de MGUS (4.8%) y 5 casos de MMS (1.1%). La SG para cada grupo comparada con el resto de pacientes ha sido 62.3 meses (m) vs 32 (p=0.172), 85.6 vs 31.5 m (p=0.166) y 104.1 vs 32.1 m (p=0.087) respectivamente para POS, MGUS y MMS. La SG del grupo combinado MGUS+MMS es 87.7 vs 31.4 (p=0.043).

**Conclusión:** La EP se detecta en un porcentaje muy pequeño de pacientes con NDMM sintomático. En nuestro registro, el porcentaje de MGUS previa es algo mayor que en el registro sueco. Nuestros datos confirman un impacto positivo en la SG para el grupo combinado MGUS y MMS, y también un beneficio marginal para POS, MGUS y MMS de forma aislada. Se puede especular que un diagnóstico precoz puede ser un factor contribuyente, pero sería interesante demostrar si existen factores biológicos subyacentes.

**PC-080**

**VALOR PRONÓSTICO DE LAS "HEVY/LITE CHAIN" EN UNA COHORTE POBLACIONAL DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADO INCIERTO**

García Mateo A<sup>1</sup>, Contreras Sanfeliciano T<sup>2</sup>, Queizán Hernández JA<sup>1</sup>, Muñoz H<sup>1</sup>, Vidriales MB<sup>2</sup>, Rosado Sierra B<sup>1</sup>, Valencia Castilla SL<sup>1</sup>, Olivier Cornacchia C<sup>1</sup>, Fisac Herrero R<sup>1</sup>, Mateos Manteca MV<sup>2</sup>, Hernández Martín JM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Asistencial de Segovia; <sup>2</sup>Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

**Introducción:** La inmunoparesia se define como la supresión de al menos una de las inmunoglobulinas (Ig) no implicadas en la Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI). La supresión específica

del isotipo de cadena pesada de Ig podría ser un marcador de un estado más avanzado "clonalmente" de la GMSI. La determinación de Hevylite® (HLC) mide cada isotipo específico de cadena pesada y ligera y la supresión del isotipo de Ig no involucrado, lo que podría corroborar el impacto pronóstico de la inmunoparesia. El objetivo fue analizar el valor de las HLC en GMSI y su posible relación con otros factores de riesgo de progresión a MM o a entidades malignas afines.

**Métodos:** Estudio prospectivo de cohorte poblacional en Segovia capital, de pacientes mayores de 50 años, diagnosticados de GMSI según criterios del IMWG, en el Complejo Asistencial de Segovia (Octubre/2008-Octubre/2011). Se estudiaron parámetros clínico-biológicos y las HLC (Lab. Binding Site). Mediana de seguimiento de 58 meses. Estadística: estudio descriptivo de variables de tendencia central y dispersión. Test de Chi Cuadrado para variables cualitativas y U de Mann-Whitney para de variables cuantitativas. Análisis multivariante por regresión logística de Cox.

Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes estudiados.

Variables	Pacientes con HLC normal	Pacientes con HLC suprimida	p
Casos, n (%)	37 (43)	49 (57)	NS
Sexo, n (%)			
- Hombres	22 (25,6)	27 (31,4)	NS
- Mujeres	15 (17,4)	22 (25,6)	
Edad (años), mediana (rango)	69 (55-87)	70 (51-93)	NS
IDH1 (mg/dL), mediana (rango)	340 (153-438)	345 (215-1187)	NS
Neofitina (x10 <sup>3</sup> /dL), mediana (rango)	3,34 (1,23-8,3)	3,42 (1,17-7,34)	NS
Homocitina (g/dL), mediana (rango)	14,4 (11,9-17,6)	14,4 (10,7-17,3)	NS
Plaquetas (g/dL), mediana (rango)	220 (118-351)	233 (92-419)	NS
Calcio (mg/dL), mediana (rango)	9,4 (8,7-10)	9,5 (7,6-10,3)	NS
Creatinina (mg/dL), mediana (rango)	1 (1-2)	1 (1-2)	NS
Proteínas totales (g/dL), mediana (rango)	7,5 (6,8-8,5)	7,6 (6,6-9,4)	NS
Albumina (g/dL), mediana (rango)	4,4 (3,9-5)	4,5 (3,6-5,1)	NS
CP sérico (g/dL), mediana (rango)	0,31 (0,1-0,54)	0,5 (0,15-2,55)	0,0001
CP sérico, n (%)			
- <1,5 mg/dL	37 (43)	45 (52,3)	NS
- >1,5 mg/dL	0 (0)	4 (4,7)	
Ratio CLL (Involucrada/No involucrada), mediana (rango)	1,05 (0,39-8,35)	1,7 (0,03-384,62)	0,001
Ratio CLL, n (%)			
- Normal	30 (36,1)	28 (33,7)	0,02
- Patológica	6 (7,2)	19 (22,9)	
PCR (mg/dL), mediana (rango)	0,4 (0,1-6,7)	0,3 (0,1-2)	NS
Beta2microglobulina (mg/L), mediana (rango)	1,9 (1,22-2,36)	1,86 (1,19-5,48)	NS
Cadena pesada, n (%)			
- IgG	30 (34,9)	28 (32,6)	0,02
- No IgG	7 (8,1)	21 (24,4)	
CP en Medulograma, mediana (rango)	2,1 (0-7)	3,2 (1-7)	0,004
CP en Medulograma, n (%)			
- 0-5%	33 (43,8)	31 (43,1)	NS
- 5-10%	2 (2,6)	6 (8,3)	
CPP por Citometría de Flujo, mediana (rango)	0 (0-97)	59 (0-100)	0,001
CPP por Citometría de Flujo, n (%)			
- <95%	34 (50,7)	29 (43,3)	NS
- >95%	1 (1,5)	3 (4,5)	

Tabla 2.

Tabla 2: Relación de las HLC y las CLL.

Tabla de contingencia	Ratio de CLL en suero			
	Normal	Patológica	Total	
Ratio de HLC	Normal	30	6	36
	Patológica	28	19	47
	Total	58	25	83

**Resultados:** Los pacientes se clasificaron según la ratio de HLC normal o patológica; se relacionaron con factores pronósticos. Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1. La ratio de HLC es más sensible para valorar la supresión de la población plasmática no clonal que la ratio de cadenas ligeras libres en suero (CLL) (tabla 2). En el análisis univariante, presentar la ratio de HLC suprimida se relacionó de forma directa con la cuantía del componente monoclonal sérico (CM), la CLL, el% de células plasmáticas (CP) en médula ósea en el medulograma, y el% de CP con inmunofenotipo patológico (CPP) por Citometría de Flujo. En el análisis multivariante, las variables que mostraron relación con presentar una ratio de HLC suprimida fueron: presentar una mayor cantidad de CPP, un tipo de CM distinto a IgG y que la ratio de las CLL fuera patológica. No se realizaron estudios de tiempo a la progresión por el escaso.

**Conclusiones:** En pacientes con GMSI, se comprueba que la presencia de ratio de HLC patológica se relaciona con otros factores ya incluidos en escalas pronósticas conocidas como la de la "Clínica Mayo" y del "GEM". Se necesitan estudios de tiempo a la progresión, para poder con-

firmar el valor de las HLC como otro parámetro, que ayudase a perfeccionar la estratificación de los grupos de riesgo.

*Estudio becado por la Gerencia Regional de Salud del SACYL, nº 242/A/08 y realizado con el soporte de Lab. Binding Site.*

**PC-081**

**ESTUDIO RETROSPECTIVO OBSERVACIONAL DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE WALDENSTRÖM (EW). EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Díaz Santa Johana A<sup>1</sup>, Cruz D<sup>1</sup>, Gonzalez Y<sup>2</sup>, Guardia R<sup>2</sup>, Diaz M<sup>2</sup>, Coll R<sup>2</sup>, Santos N<sup>2</sup>, Kelleher N<sup>2</sup>, Roncero JM<sup>2</sup>, Bustins A<sup>2</sup>, Sagues M<sup>2</sup>, Fernandez C<sup>2</sup>, Tuset E<sup>2</sup>, Lloveras N<sup>2</sup>, Montesinos M<sup>1</sup>, Gallardo D<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Josep Trueta. Girona; <sup>2</sup>Institut Català d'Oncologia. Girona; <sup>3</sup>Institut Català d'Oncologia. Girona.

La EW es una enfermedad poco frecuente, de curso indolente e incurable. Frecuentemente se diagnostica en pacientes de edad avanzada, y la mitad de estos pacientes mueren por causas no relacionadas con la MW. Por estos motivos es difícil recoger la incidencia, la evolución clínica y la respuesta a los tratamientos.

**Objetivo:** Describir la incidencia, las características clínico biológicas y la evolución clínica de pacientes diagnosticados de enfermedad de Waldenström (EW) en nuestro centro.

**Pacientes y Metodos:** Se analizaron retrospectivamente entre los años 2002 – 2014 a los pacientes diagnosticados de enfermedad de Waldenström según criterios International Workshop WM. Se evaluó la incidencia, datos demográficos, características clínicas, indicación de tratamiento, índice pronóstico (ISSWM) y la supervivencia global (SG).

**Resultados:** En el periodo descrito se incluyeron 24 pacientes. La incidencia observada fue de 0.25 casos x 100.000 habitantes año. La mediana de edad al diagnóstico fue 66 años (42-89). Hombres un 62% y mujeres 38%. El principal motivo de inicio de tratamiento fue la anemia acompañado de adenopatías (54% de los casos). Otras causas menos frecuentes fueron la anemia, la masa bulky y en menor frecuencia el síndrome tóxico y alteraciones neurológicas. Se observó que el 58.3% tenían ISSWM bajo, 8.3% intermedio y 33.4% alto. Todos los pacientes con ISSWM intermedio y alto recibieron tratamiento. Solo un 21% de los pacientes con ISSWM bajo requirió tratamiento. El 54.1% de los pacientes que requirieron tratamiento consistió en Rituximab en monoterapia (5 casos), RCD (3 casos), alquilantes (4 casos) o fludarabina (1 caso). Un 29.1% de los pacientes requirieron al menos una segunda línea de tratamiento. La tasa de mortalidad debida a la enfermedad de Waldenström fue de 8%, todos dentro del grupo de ISSWM alto. La supervivencia global (SG) de toda la serie fue de 83.1% a los 5 años.

**Conclusiones:** En nuestra serie observamos una incidencia de 0.25 casos por 100.000 habitantes años y una SG del 83.1% a los 5 años. Más de la mitad de los pacientes (54.1%) requirió tratamiento con una gran diversidad en los diferentes esquemas de tratamiento. La mortalidad relacionada con la enfermedad fue tan sólo del 8%. En cuanto a ISSWM, aunque todavía se espera una validación externa en una serie grande e independiente de pacientes tratados de manera uniforme para permitir una amplia aplicación de ISSWM, pudimos observar una concordancia entre la necesidad de tratamiento y el ISSWM intermedio y alto. sin poder alcanzar significancia estadística en la SG por tener un bajo número de pacientes incluidos.

**PC-082**

**COMPARACIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA RADIOLÓGICA ENTRE RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) Y PET-FDG18/TAC EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM). EXPERIENCIA DEL HU LA PRINCESA**

Aguado Bueno B<sup>1</sup>, Vicuña I<sup>1</sup>, González-Pardo M<sup>1</sup>, Arriero A<sup>1</sup>, Fernández León L<sup>2</sup>, Carreras JL<sup>2</sup>, Paz Nuñez Y<sup>1</sup>, Veramendi Zavala SJ<sup>1</sup>, Ocón E<sup>1</sup>, Del Campo del Val L<sup>1</sup>, Gómez León N<sup>1</sup>, Alegre A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Princesa; <sup>2</sup>Hospital Universitario Clínico San Carlos

**Introducción:** La radiografía convencional sigue siendo la técnica “gold standard” para la evaluación de la afectación ósea en pacientes con MM. Modalidades de imagen más recientes, como la RM y el PET-FDG18/TAC de cuerpo entero se han convertido en técnicas más sensibles en la detección de la afectación ósea para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con MM, comparadas con el estudio del esqueleto mediante

radiografía convencional. Las indicaciones de la realización de RM y PET-FDG18/TAC aún no están definidas, y sus ventajas e inconvenientes están siendo discutidos.

**Pacientes y métodos:** Se han analizado retrospectivamente 12 pacientes, desde 2012 a 2014, diagnosticados de MM en nuestro centro cuya afectación ósea se evaluó con RM de cuerpo entero y PET-FDG18/TAC. Rango de edad: 36-70 años. Siete pacientes eran mujeres y cinco eran hombres. Ocho casos fueron tratados con un régimen de inducción que incluía bortezomib, tres con poliquimioterapia alternante VBCMP/VBAD y uno de ellos con VAD. Después de la inducción, diez pacientes recibieron como consolidación trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, un paciente trasplante alogénico y otro no recibió tratamiento de consolidación.

**Resultados:** Todos los pacientes presentaban lesiones óseas positivas en la RM y en el PET-FDG18/TAC. En una paciente se visualizó afectación leptomeníngea tanto en la RM como en el PET. En cuanto a enfermedad extramedular, dos pacientes presentaban masas de partes blandas y en otros dos casos se objetivó afectación ganglionar, todos ellos positivos por ambas técnicas. De los nueve pacientes evaluables después del tratamiento completo, seis tenían un PET negativo y tres SUV positivo a título bajo; sin embargo de éstos, ocho todavía tenían lesiones residuales persistentes en la RM, lo que podría indicar una respuesta completa no estricta. La paciente con compromiso leptomeníngeo tenía RM y PET negativos al finalizar el tratamiento.

**Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que la RM y el PET-FDG18/TAC de cuerpo entero proporcionan valiosa información complementaria; la RM podría ser superior en la evaluación de la extensión de las lesiones y el PET en la monitorización de la actividad de la enfermedad y en detectar recaídas asintomáticas. La técnica de imagen óptima para el manejo de pacientes con MM no está bien definida y nuestra propuesta es un enfoque radiodiagnóstico multimodal de acuerdo con criterios individualizados.

**Bibliografía**

- Caers J et al. The role of positron emission tomography-computed and magnetic resonance imaging in diagnosis and follow-up of multiple myeloma. *Haematologica* 2014;99(4):629-637. doi:10.3324/haematol.2013.091918.
- Agarwal A et al. Evolving Role of FDG PET/CT in Multiple Myeloma Imaging and Management. *AJR* 2013;200:884-890.
- Dimopoulos D et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia* 2009, 1–12. doi:10.1038/leu.2009.89

**PC-083**

**EL PARÁMETRO ADC MEDIDO EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA CON SECUENCIAS DE DIFUSIÓN TIENE RELACIÓN DIRECTA CON LA INFILTRACIÓN MEDULAR Y ES ÚTIL PARA DIFERENCIAR DISTINTAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES**

Hernández Martín JM<sup>1</sup>, Montesinos O<sup>1</sup>, García MA<sup>1</sup>, Queizán JA<sup>1</sup>, Sánchez Del Peral G<sup>1</sup>, Olivier C<sup>1</sup>, Fisac R<sup>1</sup>, García De Coca A<sup>2</sup>, López R, Ocio E<sup>3</sup>, Valencia S<sup>1</sup>, Rodríguez Recio J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Asistencial De Segovia; <sup>2</sup>Hospital Clínico Devalladolid; <sup>3</sup>Complejo Universitario De Salamanca

El valor de las nuevas técnicas de imagen, entre ellas de la Resonancia Magnética de cuerpo entero (wb-RMI), en distintos aspectos del manejo de las Gammapatías Monoclonales (GM) ha sido ampliamente reconocido. Pero precisamente por el uso extendido de estas nuevas pruebas de imagen se están poniendo de relieve las limitaciones de las mismas y la importancia de explorar variaciones técnicas que puedan añadir valor a las secuencias clásicas. Una de ellas es la wb-MRI con secuencias de difusión (DWI). Es una técnica funcional que conduce a una medida de la infiltración medular, expresado por el Coeficiente de Difusión Aparente (ADC). Si bien se ha descrito que el ADC se elevaría en relación directa con el grado de infiltración medular, existen controversias teóricas sobre ello.

**Objetivos:** Establecer las posibles correlaciones entre el ADC y parámetros de infiltración medular en una serie de GM. Evaluar el posible papel del ADC como técnica diferenciadora de distintas etapas de GM desde su fase premaligna (GMSI) a la neoplasia avanzada (MM sintomático (MMs)).

**Material y Métodos:** 92 pacientes (40 GMSI, 12 MM asintomáticos (MMa) y 37 MMs) fueron estudiados de forma prospectiva entre Mayo/11 y Enero/15 con DWI. Los valores del ADC fueron medidos

con b800 (secuencia de difusión) en columna cervical, dorsal y lumbar, cresta ilíaca, cabeza humeral y femoral y diáfisis humeral y femoral y con b200 en cresta ilíaca y cabeza femoral. Para cada paciente se calcularon los valores medios del ADCb800 y ADCb200 de todas las áreas medidas.

**Resultados:** En la serie completa de GM, el ADCb800 medio se correlaciona de forma negativa con la edad ( $p < 0.05$ ), Hb ( $p < 0.01$ ) y albúmina ( $p < 0.05$ ) y de forma positiva con la cuantía del CM sérico ( $p < 0.01$ ), el porcentaje de infiltración de CP en M.O. ( $p < 0.001$ ) y el % de CP con inmunofenotipo patológico ( $p < 0.001$ ). El ADCb200 medio tan solo se correlaciona de forma inversa con la beta2micro. El ADCb800 de cada región y el ADCb800 medio fue significativamente diferente en los 3 grupos diagnósticos (Tabla 1). Entre MGUS y MMA solo hubo diferencias significativas en el ADCb800 de extremidades y ADCb800 medio. Sin embargo, MMA y MMs difirieron significativamente en el ADC b800 de columna y cresta ilíaca y ADCb800 medio

**Table 1- Media  $\pm$  DS ADCb800 (x 10-6 mm<sup>2</sup>/s) de diferentes regiones medulares por diagnóstico.**

	n	ADC C. Cervical	ADC C. Dorsal	ADC C. Lumbar	ADC Cresta Ilíaca	ADC Cabeza Humeral	ADC Cabeza Femoral	ADC Diáfisis Humeral	ADC Diáfisis Femoral	ADC Medio
• MGUS	38	643,4 $\pm$ 221,8	614,8 $\pm$ 198,7	477,3 $\pm$ 154,1	601,6 $\pm$ 193,7	458,4 $\pm$ 167,8	415,2 $\pm$ 185,9	571,7 $\pm$ 220,2	547,1 $\pm$ 201,3	536,8 $\pm$ 93,3
	p	vs MMA: NS vs MMs: **	vs MMA: NS vs MMs: *	vs MMA: NS vs MMs: ***	vs MMA: NS vs MMs: **	vs MMA: NS vs MMs: **	vs MMA: * vs MMs: ***	vs MMA: * vs MMs: *	vs MMA: * vs MMs: *	vs MMA: * vs MMs: ***
• MMA	12	678,6 $\pm$ 184,7	593,2 $\pm$ 205,4	593,9 $\pm$ 258,1	596,4 $\pm$ 222,4	563,6 $\pm$ 177,7	556,4 $\pm$ 185,9	733,9 $\pm$ 212,9	689,8 $\pm$ 226,3	620 $\pm$ 97,9
	p	vs MMs: NS	vs MMs: *	vs MMs: *	vs MMs: NS	vs MMs: NS	vs MMs: NS	vs MMs: NS	vs MMs: NS	vs MMs: NS
• MMs	35	787,3 $\pm$ 190,2	754,9 $\pm$ 259,4	751,3 $\pm$ 279,9	726,7 $\pm$ 195,3	595,7 $\pm$ 222,6	636,4 $\pm$ 294,7	771,6 $\pm$ 333,2	774,2 $\pm$ 343,4	720 $\pm$ 159,8
	p	<0.01	<0.05	<0.001	<0.01	<0.05	<0.001	<0.01	<0.01	<0.001

NS No significativo; \*p < 0.05; \*\*p < 0.01; \*\*\* p < 0.001

**Discusión:** Dada la relación comprobada entre el ADCb800 medio y parámetros directos o sustitutos de infiltración medular, en nuestra serie se confirman las observaciones previas de que el ADC se eleva en relación directa a la infiltración de MO. Asimismo, nuestros datos muestran que el DWI y el ADC pueden ser de ayuda en la diferenciación de distintos estadios de GM. Estos resultados justifican futuras investigaciones del valor de esta técnica en el pronóstico y la evaluación de la respuesta del MM, líneas sobre los que nuestro grupo está trabajando.

Realizado parcialmente con la beca GRS/653/A/11

**PC-084**

**LOS ACONDICIONAMIENTOS BUMEL Y MELFALÁN PRESENTAN LA MISMA EFICACIA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO SOMETIDOS A TASPE. ESTUDIO RETROSPECTIVO**

Cabañas Perianes V<sup>1</sup>, Perez Lopez R<sup>1</sup>, Sanchez Salinas A<sup>2</sup>, Berenguer Piqueras M<sup>1</sup>, Moya Arnao M<sup>1</sup>, Muñoz Esparza C<sup>1</sup>, Martínez Garcia AB<sup>2</sup>, Garcia Candel F<sup>1</sup>, Ramon Mitat A<sup>1</sup>, Ibañez Camacho F<sup>1</sup>, Moreno Belmonte MJ<sup>1</sup>, Blanquer Blanquer M<sup>1</sup>, Monserrat Coll J<sup>1</sup>, Garcia Hernandez AM<sup>1</sup>, Salido Fierrez E<sup>1</sup>, Moraleda Jimenez JM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen De La Arrixaca.Imib; <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen De La Arrixaca.Imibhospital Clínico Universitario Virgen De La Arrixaca.Imib

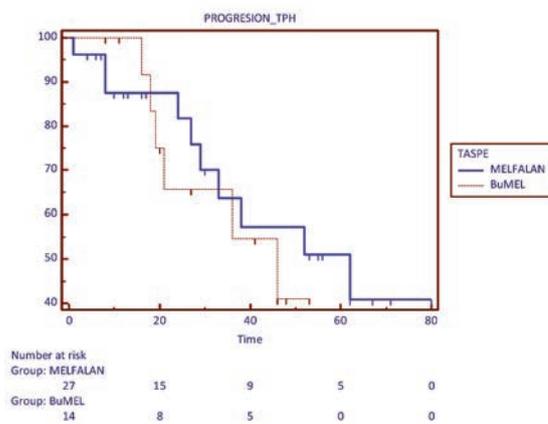
**Introducción:** El acondicionamiento con Melfalán (Mel) 200 mg/m<sup>2</sup> es el gold estándar empleada en el los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante autólogo (TASPE). Anteriormente se ha utilizado el esquema busulfán VO y melfalán (BuMel) en el Grupo Español de Mieloma (GEM), pero la alta tasa de Enfermedad Venocclusiva Hepática hizo abandonar este régimen de acondicionamiento. Tras la reciente introducción del busulfán intravenoso con una mejor farmacocinética se intenta demostrar en ensayos clínicos su utilidad en términos de eficacia y seguridad frente a Melfalán como en el reciente ensayo clínico GEM2012<65 años.. El objetivo del

estudio es analizar de forma retrospectiva la tasa de RG con los esquemas de acondicionamiento empleados en nuestro centro para pacientes con MM candidatos a TASPE: BuMel y Mel ajustado a función renal, así como la SLP y la SG postTASPE de cada uno de los mismos y su perfil de toxicidad.

**Pacientes:** Se evaluaron 43 pacientes con MM de nuevo diagnóstico candidatos a TASPE durante el período 2008-2014 que habían recibido tratamiento con BuMel y Mel. 29 pacientes recibieron Mel y 14 pacientes recibieron BuMel. Las características demográficas basales de los grupos que recibieron Bzd o triple terapia se recogen en la tabla 1.

**Tabla 1. Características de los pacientes según el tratamiento recibido.**

	Mel (n=29)	BuMel (n=14)	p
Media edad (años)	62	49	0.004
Sexo (M/F) %	69/31	43/57	0.19
<b>Tipo Ig</b>			0.13
IgG	10	8	
IgA	8	4	
Cadenas Ligeras	6	1	
IgD	3	1	
Oligo/no secretor	1	0	
<b>ISS</b>			0.62
I	11	4	
II	10	7	
III	8	3	
<b>Citogenética adversa (del p53, t(4;14), 1q o cariotipo complejo) (%)</b>	32	21	0.74
<b>Respuestas preTPH</b>			0.7
$\geq$ CR	12	6	
VGPR	4	3	
PR	8	5	
SD	1	0	
PD	4	0	



**Figura 1. SLP-postTPH según el tratamiento recibido (Mel200 Vs BuMel).**

**Resultados:** La SLP postTPH para el global de la serie fue de 52 meses, sin observarse diferencias significativas entre los que recibieron Mel o BuMel (62 vs 46 meses respectivamente;  $p=0.6$ , Figura 1). Todavía no se ha alcanzado la mediana de SG postTPH en ninguno de los grupos con un seguimiento de más de 4 años. Solo se ha observado un aumento en la incidencia en el grado de mucositis en los pacientes que recibieron BuMel sin llegar a la significación estadística,

**Conclusiones:** Nuestro estudio demuestra que no existe diferencia en términos de SLP entre los pacientes que recibieron Mel y BuMel habiendo sobrepasado ambos la mediana y tampoco se han observado diferencias significativas en cuanto a toxicidades. Quedan pendiente resultados de grandes grupos cooperativos como el GEM para discernir que régimen es el óptimo para el acondicionamiento de pacientes con MM de nuevo diagnóstico

**PC-085**

**IMPACTO DE LA INDUCCIÓN Y DE LA RESPUESTA PRETRASPLANTE EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON MIELOMA SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Rios-Tamayo R, Romero Aguilar A, Alba Sosa ÁM, López Fernández E, González Sierra PA, Moratalla López L, Sáinz Pérez J, Alarcón Payer C, Puerta Puerta JM, Jurado Chacón M

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

**Introducción:** El tratamiento de inducción (TI) del mieloma múltiple (MM) ha ido cambiando con el tiempo, buscando conseguir la mejor respuesta antes del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Aunque algunos ensayos han demostrado el impacto en supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) de la respuesta pre-TAPH, existen pocos datos en pacientes de la vida real. De manera ideal, estos datos de pacientes en la vida real deberían ser obtenidos a través de registros clínicos prospectivos de base poblacional (RBP), de forma coordinada con un registro de cáncer.

**Métodos:** Hemos analizado todos los casos de MM de nuevo diagnóstico (NDMM) en nuestro RBP, desde 1993 a 2015, comparando dos periodos: 1993-2004 y 2005-2015. El primer paciente sometido a TAPH en nuestro centro se diagnosticó en 1993. En 2005 comenzamos a utilizar bortezomib en el TI. Estimamos la SG y SLP por el método de KM y las diferencias por el test log-rank.

**Resultados:** 507 NDMM han sido incluidos en el RBP en el periodo de estudio. 120 pacientes, 44 de 249 (17.7%) y 76 de 258 (29.5%) fueron sometidos a TAPH. Hubo 56 mujeres y 64 hombres (53.3%), edad mediana 56 años (21-70). 21 de ellos (17.5%) fueron sometidos a un segundo trasplante. La mediana del diagnóstico al TAPH fue 10.4 meses (m). El TI durante el periodo 1 fue vincristina, adriamicina y dexametasona (VAD) en más del 84% y en el resto poliquimioterapia. En 10 pacientes se usó una segunda línea (TI2). El TI durante el periodo 2 fue basado en combinaciones de bortezomib en el 64.5%, la más usada bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCD); en el resto se usó VAD. En 30 pacientes se usó una segunda línea (TI2). La tasa de respuestas globales (TRG) y de respuestas completas (RC) fue 70.4%/4.5% y 91.8%/37% (p<0.001) con un % de respuestas desconocidas de 15.9 y 2.7 respectivamente. La mediana de SG fue 62 m (13.2-110.8) y 86.7 m (57.5-115.9) (p=0.26) respectivamente. La SLP fue 22.3 m (16.3-28.3).

**Conclusión:** El TI está en la actualidad basado en bortezomib, con diferentes tripletes, con lo que la TRG y de RC ha mejorado de forma espectacular. A pesar de ello, la SLP no alcanza dos años, lo que pone de manifiesto la necesidad de implementar otras estrategias para evitar o retrasar la recaída. La mejor calidad de la respuesta pre-TAPH parece tener impacto en la SG, pero esta diferencia no alcanza por el momento significación estadística en nuestra serie.

**PC-086**

**SÍNDROME DE SCHNITZLER: DESCRIPCIÓN DE TRES CASOS**

Rodríguez-Lobato LG<sup>1</sup>, Fernández de Larrea C<sup>2</sup>, Isola I<sup>1</sup>, Rosiñol L<sup>2</sup>, Cibeira MT<sup>3</sup>, Irazo P<sup>3</sup>, Mensa-Vilaro A<sup>4</sup>, Aróstegui JI<sup>4</sup>, Bladé J<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; Instituto Clínic de Enfermedades Hematológicas y Oncológicas; Hospital Clínic de Barcelona; Barcelona; España.; <sup>2</sup>Servicio de Hematología; Unidad de Amiloidosis y Mieloma; Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi I Sunyer (IDIBAPS); Hospital Clínic de Barcelona; Barcelona; España.; <sup>3</sup>Servicio de Dermatología; Instituto Clínic de Medicina y Dermatología; Hospital Clínic de Barcelona; Barcelona; España.; <sup>4</sup>Servicio de Inmunología; Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi I Sunyer (IDIBAPS); Hospital Clínic de Barcelona; Barcelona; España.

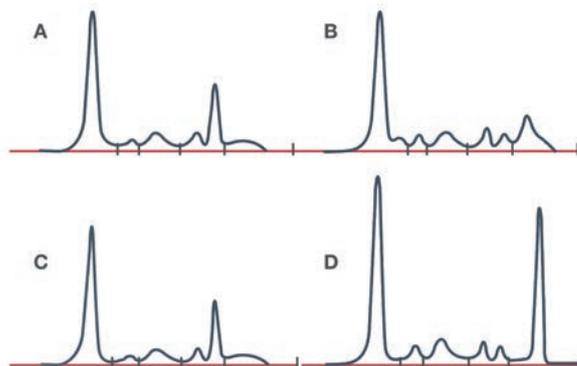
**Introducción:** El síndrome de Schnitzler (SS) es una enfermedad minoritaria, identificándose aproximadamente 200 casos. Afecta principalmente a varones de la quinta década de la vida. Se caracteriza por urticaria crónica, fiebre recurrente, artralgias, leucocitosis, elevación de PCR y una gammapatía monoclonal habitualmente IgM-k. La patogenia es desconocida, pero se ha asociado a una etiología autoinflamatoria por disregulación del inflammasoma. El diagnóstico requiere una alta sospecha clínica, descartar otras patologías y los criterios de Estrasburgo. Las opciones terapéuticas son limitadas. Los antihistamínicos y glucocorticoides no son de utilidad. Anakinra ha demostrado una gran utilidad al mejorar la calidad de vida y disminuir los parámetros inflamatorios. El

pronóstico es favorable, pero hasta el 20% evolucionará a enfermedades linfoproliferativas como mieloma múltiple (MM). El objetivo del presente trabajo es describir una serie de tres pacientes diagnosticados con SS y la progresión a mieloma múltiple en uno de ellos.

**Tabla 1. Características epidemiológicas, clínicas y analíticas.**

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo	Varón	Mujer	Mujer
Edad (años)	82	42	57
Clinica	Urticaria, febrícula y artralgias	Urticaria, febrícula y artralgias	Urticaria, fiebre y artralgias
Hemograma			
Leucocitos (4-11x10 <sup>9</sup> /L)	16,32	17,59	14,80
Neutrófilos (45-75%)	77,5	80,4	78,8
Linfocitos (17-55%)	15,5	14,9	15,6
Hemoglobina (120-170g/L)	121	140	123
Hematocrito (36-51%)	39	44	37
Plaquetas (130-400x10 <sup>9</sup> /L)	283	243	244
Creatinina (0,3-1,3 mg/dL)	1,06	0,72	0,80
Calcio (8,5-10,5 mg/dL)	9,9	8,4	9,3
PCR (<1,00 mg/dL)	3,19	4,00	3,02
LDH (250-450 U/L)	353	241	352
Gammapatía monoclonal			
CM sérico (g/L)	14,83	10,7	11,91
Proteinuria (mg/24h)	124	82	87
Inmunofijación sérica	IgM-k	IgG-k	IgG-λ + CL λ
Inmunofijación orina	CL-k libres	CL-k libres	CL-k libres
Médula ósea	5% CP	4% CP	14% CP
Diagnóstico	GMSI IgM-k	GMSI IgG-k	MMQ IgG-λ
Ferritina (15-200ng/mL)	42	70	16
Citoglobulinas	Negativo	Negativo	Negativo
Autoinmunidad			
AAN (URF)	Negativo	40	Negativo
Anti-ADN dc	Negativo	Negativo	Negativo
Complemento			
C3 (0,870-1,700 g/L)	1,120	1,262	0,911
C4 (0,110-0,540 g/L)	0,350	0,331	0,153
Alteraciones óseas	Negativo	Negativo	Negativo
Biopsia cutánea	No realizada	No realizada	DPS
Gen MLR3	Negativo	Negativo	Negativo
Criterios diagnóstico de Estrasburgo	Definitivo	Probable	Definitivo
Tratamiento	Antihistamínicos Corticoides	Antihistamínicos Corticoides Hidroxicloroquina Metotrexato Ofloxacino Anakinra Colchicina Bortezomib	Antihistamínicos Corticoides Hidroxicloroquina Anakinra Talidomida Colchicina Sulfona Bortezomib
Tiempo de evolución	16 años	18 meses	20 años
Progresión	No	No	MM IgG-λ

AAN: anticuerpos antinucleares, Anti-ADNdc, anticuerpos anti ADN de doble cadena, CM: componente monoclonal, CP: células plasmáticas; DPS: dermatitis perivascular superficial; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; LDH: lactato deshidrogenasa, MM: mieloma múltiple; MMQ: mieloma múltiple quiescente, PCR: proteína C reactiva.



Se muestran los proteinogramas séricos al momento del diagnóstico del síndrome de Schnitzler en los casos 1 (A), 2 (B) y 3 (C), así como el proteinograma al momento de la progresión a mieloma múltiple en el caso 3 (D).

**Figura 1. Proteinogramas séricos.**

**Pacientes:** Caso 1. Varón de 82 años que desde los 62 años presenta episodios recurrentes de urticaria, prurito, artralgias y febrícula, leucocitosis neutrofílica, elevación de PCR y un componente monoclonal (CM) sérico IgM-k. Se inició prednisona alcanzando un adecuado control de la sintomatología. Actualmente se encuentra clínicamente estable con prednisona a dosis bajas. Caso 2. Mujer de 42 años de edad, que a los 39 años presentó lesiones urticariformes, artralgias y febrícula intermitente, leucocitosis neutrofílica, elevación de PCR y un CM sérico IgG-k. La paciente fue refractaria a glucocorticoides, antihistamínicos, metotrexato, ofloxacino, hidroxicloroquina y colchicina. Se decide utilizar anakinra pero se suspende por efectos adversos. Finalmente se inicia bortezomib con mejoría notable de los síntomas y del CM, consolidando la respuesta con un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASP). Caso 3. Mujer de 50 años de edad que desde los 36 años presentó lesiones urticariformes, fiebre intermitente y artralgias, además de leucocitosis neutrofílica, elevación de PCR y un CM sérico IgG-l. Se diag-

nóstica de SS asociado a MM quiescente IgG-I. Los antihistamínicos, glucocorticoides, talidomida, sulfona y colchicina no fueron de utilidad. Anakinra se suspendió por hipersensibilidad cutánea grave. Posteriormente progresa a MM sintomático y se incluye en el ensayo clínico GEM2012 (inducción con bortezomib, lenalidomida y dexametasona y consolidación con TASP), alcanzando una muy buena respuesta parcial, y la desaparición por primera vez de la sintomatología cutánea y articular. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1. En la Figura 1 se muestran los proteinogramas séricos de los tres casos.

**Conclusiones:** El SS es un trastorno infrecuente, que constituye un reto diagnóstico y terapéutico. Los mecanismos fisiopatológicos no están bien establecidos, y se desconoce el significado clínico y pronóstico del isotipo IgG frente al IgM. Queda por aclarar las opciones terapéuticas en intolerantes a anakinra, siendo posible el control clínico con bortezomib.

## PC-087

### EVALUACIÓN DE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE EN TRATAMIENTO CON LA COMBINACIÓN LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA

García Fortes M, Caparrós Miranda IS, González Fernández A, Fernández Fernández A, Rivas Luque M, Cabrera Ruiz F, García Sánchez R, Ruíz Arredondo JJ

Hospital Universitario Virgen de la Victoria

**Introducción:** Los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) tienen un mayor riesgo de eventos tromboembólicos (ETV). Asimismo, la introducción de fármacos inmunomoduladores lenalidomida (L) han incrementado la incidencia de ETV, principalmente en combinación con dexametasona (D). El Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG), en estos casos, recomienda profilaxis antiagregante para pacientes con  $\leq 1$  factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y heparina de bajo peso molecular (HBPM) o warfarina para aquellos con  $\geq 2$  FRCV.

**Objetivo:** Evaluar la adecuación o no de la profilaxis antitrombótica en los pacientes con MM en tratamiento con L-D en nuestro centro y analizar su efecto preventivo.

**Material y método:** Se realiza un estudio retrospectivo descriptivo para valorar en qué grado se siguen las recomendaciones de profilaxis antitrombótica del IMWG en pacientes que hayan recibido al menos un ciclo de L-D entre Junio de 2011 y Abril de 2015 en nuestro centro (n=53).

Tabla 1.

	Total	Profilaxis Adecuada <sup>1</sup>	Profilaxis Inadecuada <sup>1</sup>
<b>Nº Sujetos</b>	53/53	27/53	26/53
<b>Género</b>			
Hombre	33 (62%)	17 (68%)	16 (57%)
Mujer	20 (38%)	8 (32%)	12 (43%)
<b>Edad</b>			
< 60	11 (21%)	7 (28%)	4 (14%)
60-75	29 (55%)	13 (52%)	16 (57%)
> 75	13 (24%)	5 (20%)	8 (29%)
<b>FRCV</b>			
Ninguno	8 (15%)	3 (12%)	5 (18%)
1	11 (21%)	11 (44%)	0 (0%)
$\geq 2$	34 (64%)	11 (44%)	23 (82%)
<b>Inmovilización</b>	13 (24%)	2 (8%)	11 (39%)
<b>Dexametasona</b>	Dosis bajas	Dosis bajas	Dosis bajas
<b>Trombosis</b>	7 (13%)	2 (8%)	5 (18%)
<b>Profilaxis</b>	44 (83%)	27 (100%)	19 (73%)
Antiagregantes	30 (56%)	14 (52%)	16 (61%)
Heparina	12 (23%)	11 (41%)	1 (4%)
Anti-vitK	2 (4%)	2 (7%)	0 (0%)

Tabla 1. Comparación grupo pauta profilaxis adecuada vs pauta inadecuada  
1. Según recomendaciones del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG).

**Resultados:** Se han analizado 53 pacientes, 33 (62%) hombres, la mediana de edad fue 67 años (38-85) al inicio del tratamiento con L-D (en bajas dosis). El 64% de los pacientes presentaban  $\geq 2$  FRCV, un 21% 1 FRCV y un 15% ninguno FRCV. 13 (24%) de los pacientes se encuentran

inmovilizados. El 83% recibieron profilaxis antitrombótica: un 56% estaban antiagregados y un 27% anticoagulados. El 13% (7 pacientes) sufrieron ETV. En total 27 (51%) tenían una profilaxis adecuada. De los sujetos con ETV sólo 2 (29%) siguen la pauta indicada mientras que en el grupo sin ETV son 25 (54%) pacientes los que cumplen el esquema sugerido. Observamos 2 (8%) casos de ETV entre los que tomaban la profilaxis propuesta frente a 5 (18%) casos en los que no. De los 26 pacientes que no seguían las recomendaciones, 9 (35%) no tenían ninguna profilaxis, 16 (61%) estaban antiagregados, y 1 (4%) con HBPM; sin embargo los 5 (19%) pacientes de este grupo que no presentan FRCV deberían estar antiagregados y los 21 (81%) que tienen  $\geq 2$ FR anticoagulados.

**Conclusiones:** Observamos que 26 (49%) pacientes no cumplen la profilaxis antitrombótica indicada por el IMWG, con una incidencia de trombosis de 5 (18%) frente a 2 (8%) del grupo con profilaxis adecuada. Es importante una correcta prevención frente a ETV en estos pacientes. Y, aunque nuestro porcentaje total del trombosis (13%) es similar al de otros estudios, se han de plantear medidas enfocadas a optimizar el tratamiento de estos pacientes evaluando de forma individualizada el riesgo trombotico (y hemorrágico) para proporcionar la mejor profilaxis. Consideramos necesario una mayor adherencia a las guías internacionales para la prevención de la ETEV.

## PC-088

### TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MIELOMA Y RIÑÓN DEL MIELOMA CON NECESIDAD DE HEMODIÁLISIS CON QUIMIOTERAPIA Y HEMODIÁLISIS DE PORO GRUESO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Teruel Casaus AI<sup>1</sup>, Ramos Tomás C<sup>2</sup>, Terol Castera MJ<sup>3</sup>, Torregrosa Maicas I<sup>2</sup>, Tormo Díaz M<sup>3</sup>, Perez Martínez A<sup>3</sup>, Hernandez JC<sup>3</sup>, Ferrer Loes B<sup>3</sup>, Solano Vercet C<sup>3</sup>

<sup>1</sup>H Clínico Valencia. <sup>2</sup>S De Hematología Y Oncología Médica; <sup>3</sup>H Clínico Valencia. <sup>4</sup>S De Nefrología; <sup>5</sup>H Clínico Valencia. <sup>6</sup>S De Hematología Y Oncología Médica

**Fundamentos:** el riñón del mieloma es la principal causa de fallo renal irreversible en los pacientes con mieloma múltiple (MM). La nefropatía por cilindros es la causante del riñón de mieloma y ocurre a menudo en pacientes con alta tasa de producción y excreción de cadenas ligeras libres (CLL). Aproximadamente el 8% de los pacientes con MM presentan insuficiencia renal aguda (IRA) grave con necesidad de hemodiálisis. La nefropatía por cilindros es la causante del riñón de mieloma y ocurre a menudo en pacientes con alta tasa de producción y excreción de CLL las cuales son tóxicas para los túbulos. La IR es un factor con impacto negativo en la supervivencia y la recuperación de la función renal tiene impacto positivo en la supervivencia de este grupo de pacientes. La quimioterapia produce un descenso en la producción de la paraproteína y el esquema Bortezomib/ Dexametasona (BDex) ha demostrado ser efectivo en pacientes con MM y alteración de la función renal. En pacientes con MM y fracaso renal severo, además de actuar sobre la producción de CLLs, la eliminación directa de la paraproteína causante del daño renal puede ser importante en la recuperación de la función renal.

**Pacientes y Métodos:** 8 pacientes diagnosticados forma consecutiva en nuestra institución entre Mayo del 2011 y abril del 2015. Todos fueron diagnosticados de MM *de novo* e IRA severa (AKI RIFLE) secundaria a riñón del mieloma y tratados de forma uniforme con quimioterapia (Bortezomib 1,3mg/m<sup>2</sup>/iv días 1, 4, 8 y 11 y Dexametasona 40 mg/iv días 1-4 y 9-12) y diálisis con filtros de poro grueso (HCO) (Filtrizer BK-F Toray®). Las diálisis duraron 8 horas con cambio de filtro a las 4 horas del inicio. La edad media de los pacientes fue 71,5 años (61-78). De los 8 pacientes 3 fueron IgA lambda, 2 Bence Jones kappa y 3 Bence Jones lambda. Todos tenían un estadio Durie y Salmon III-B e ISS: 3. Sólo 3 de los 8 pacientes presentaban hipercalcemia al diagnóstico. La mediana de la CLLs afecta al diagnóstico fue 7460 (2110-33800) y tras el primer ciclo de tratamiento 387 (15-1390). La media de la creatinina (Cr) al diagnóstico fue 7,42 mg/dL y tras el primer tratamiento 2,19mg/dL. La media de tiempo entre el ingreso y la primera diálisis fue de 2 días y entre el ingreso y el inicio de la quimioterapia 4,5 días (2-15). En 6 de los 8 pacientes se ha recuperado la función renal sin necesidad de diálisis crónica. Valoración de respuesta tras el tratamiento de inducción: 2 RC, 1 VGPR, 3 RP, 1 RM y 1 PE. La respuesta de los 2 pacientes que han quedado dependientes de diálisis ha sido: 1 RM y 1 PE.

**Tabla 1.**

Paciente	Tipo MM	Cr basal <sup>1</sup> (mg/dL)	Cr Diag <sup>2</sup> (mg/dL)	Cac Diag (mg/dL)	CLL afecta al Diag	CLL afecta tras 1 <sup>o</sup> ciclo <sup>3</sup>	Días ingreso a inicio HD	Días de ingreso a inicio QT	Nº HD	HD tras 3 <sup>o</sup> ciclo	Rpta f (IMWG)
1	IgA L	0,8	6,82	7,2	4180	682	1	15	17	NO	RP
2	IgA L	0,9	6,45	11,09	28000	300	1	3	8	NO	RC
3	IgA L	1	5,78	15,4	2110	900	1	2	5	SI	RM
4	BJ L	1	5,01	10,3	2330	353	2	2	5	NO	VGPR
5	BJ K	1,12	5,14	14,9	33800	15	1	2	8	NO	RP
6	BK L	0,9	9,73	9,9	22600	387	1	3	20	No	RP
7	BJ K	0,5	13,05	10,58	7460	1390	2	2	24	SI	PE
8	BJ L	0,81	7,20	10,2	5630	285	1	2	6	NO	RC

**Conclusiones:** en nuestra experiencia la quimioterapia basada en BDeX y hemodiálisis larga con filtros HCO es un tratamiento altamente eficaz en la IRA producida por el mieloma. Creemos que un factor importante es el rápido diagnóstico e instauración de un tratamiento adecuado que depende del abordaje multidisciplinar de estos pacientes.

**PC-089**

**RELACIÓN DEL MIELOMA MÚLTIPLE CON SEGUNDAS NEOPLASIAS**

Bautista Claver T, López Martínez A, Cárcel Corella P, Cánovas Giménez V, Gómez Toboso D, Benet Campos C, Sancho-Tello De Carranza R, Amigo García V, Mayans Ferrer JR  
*Hospital Arnau De Vilanova De Valencia*

**Introducción:** Se han reportado casos de enfermedades hematológicas tanto previas como posteriores a otros tumores, tanto sólidos como de índole hematológica. La relación entre ambos se podría deber a factores genéticos, ambientales, y por supuesto terapéuticos.

**Resultados:** Hemos llevado a cabo un estudio descriptivo en el que hemos recogido 123 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple o mieloma quiescente en nuestro hospital. De ellos, 28 presentaron por lo menos una segunda patología tumoral, sólida o hematológica, de forma previa, simultánea o posterior al diagnóstico de su mieloma. Estos son los pacientes que estudiamos. Habían 20 hombres y 8 mujeres. La edad media del diagnóstico del mieloma fue de 71 años. De los 28 pacientes, uno de ellos desarrolló 3 neoplasias adicionales a su mieloma (adenocarcinoma de colon, linfoma folicular e hiperplasia benigna de próstata), 2 de ellos 2 neoplasias más (el primero carcinoma renal e hiperplasia benigna de próstata; el segundo carcinoma renal y carcinoma basocelular en piel), y los 25 restantes, una sola neoplasia a parte del mieloma. El desarrollo de las distintas patologías tumorales fue previa al diagnóstico del mieloma en 16 casos, simultánea en un caso, y posterior en 16 casos. Los segundos tumores fueron: 10 hiperplasias benignas de próstata, 3 carcinomas de mama, 3 carcinomas basocelulares en piel, 3 lipomas, 2 carcinomas renales, 2 adenocarcinomas de colon, 1 carcinoma no microcítico de pulmón, 1 adenocarcinoma de próstata, 1 carcinoma vesical, 1 paciente con micropólipos gástricos, 1 con pólipos de colon, 1 con nódulos mamarios benignos, 1 leucemia linfática crónica y 3 linfomas no Hodgkin. Como podemos ver, 28 tumores sólidos y 4 hematológicos. De los 28 pacientes, 23 requirieron tratamiento de su mieloma. De estos últimos, 12 desarrollaron una patología tumoral posterior al diagnóstico del mieloma. Y de los pacientes con una neoplasia diagnosticada antes que el mieloma (16), sólo 3 habían recibido quimioterapia o radioterapia como tratamiento de esa neoplasia anterior. De los 28 pacientes, sólo 7 presentaban antecedentes de hábitos tóxicos (alcoholismo o tabaquismo) y sólo 13 siguen vivos.

**Conclusiones:** La relación del mieloma con el desarrollo de segundas neoplasias es presumiblemente multifactorial. En nuestro estudio, hasta un 23% de los pacientes analizados presentaban, al menos, una segunda neoplasia además del mieloma, por lo que pensamos que la relación entre ambas parece ser posible.

**PC-090**

**AMILOIDOSIS ASOCIADA A MIELOMA MÚLTIPLE EN NUESTRO CENTRO**

Baena Cubero Á, García Fernández G, Almagro Torres F, Sánchez De Castro M, Martínez Quesada MJ, Durán Nieto MS  
*Complejo Hospitalario Ciudad De Jaen*

**Introducción:** La Amiloidosis forma parte de un grupo de desórdenes de diversa etiología, en la cual distintas proteínas se someten a cambios en su conformación, permitiendo su depósito en tejidos causando daños orgánicos. La sintomatología clínica es inespecífica, debida a la disfunción

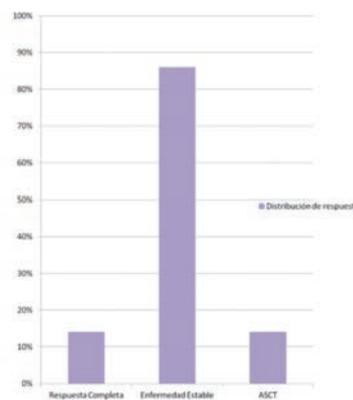
de los órganos afectados y podría llevar a diagnósticos tardíos en fases avanzadas de la enfermedad.

**Objetivo:** Analizar y evaluar los diagnósticos de Amiloidosis Primaria (AL) asociado a Mieloma Múltiple (MM) en nuestro centro.

**Material y método:** Presentamos una serie de 7 pacientes con diagnóstico de Amiloidosis Primaria (AL) asociado a Mieloma Múltiple (MM) en el periodo que abarca desde Marzo del 2009 a Marzo del 2015. La Amiloidosis era confirmada en todos los pacientes por estudio histológico y el de Mieloma Múltiple con sumatoria de criterios: CM en suero y/orina, infiltración >10% de Celulas plasmáticas y daño orgánico (lesiones líticas, insuficiencia renal,...). La terapéutica utilizada en nuestros pacientes fue diversa y personalizada, recibiendo Dexametasona en monoterapia (33%), Bortezomib Melfalan Dexametasona (33%) y Bortezomib Ciclofosfamida Prednisona (17%).

**Tabla 1.**

Tabla 1. Características de los pacientes (n:7)	
<b>Sexo</b>	Varones (43%)
<b>Edad</b>	> 65 años (42%)
<b>ECOG</b>	> 2 (57%)
<b>Diagnóstico</b>	IgG Lambda (43%)
	IgA Lambda (43%)
	Bence Jones (14%)
<b>Afectación órganos</b>	Cardíaca (71%)
	Renal (57%)
	SNP (43%)
	Gastrointestinal (29%)
<b>Depósito Amiloide</b>	Biopsia rectal (29%)
	Biopsia miocardio (14%)
	Biopsia M.O. (57%)
	Biopsia renal (29%)
	Biopsia grasa sc. (14%)



**Figura 1.**

**Resultados:** La distribución por sexo fue de 3 varones y 4 mujeres. La edad media al diagnóstico fue de 58 años, siendo el 42% de la muestra mayores de 65 años. El ECOG >2 (57%). En todos ellos el diagnóstico de AL fue simultáneo o posterior al de MM, el cuál fue 43% IgA lambda, 43% IgG lambda y 14% MM BJ. El 57% presentaron una plasmocitosis medular superior 20%. La Amiloidosis en la mitad de los pacientes de la muestra presentó afectación de 2 o más órganos, la incidencia de afectación cardíaca con engrosamiento de tabique interventricular y patrón restrictivo severo estaba en un 71%, la afectación renal con síndrome nefrótico al diagnóstico en un 57%, el 43% presentó afectación del SNP con disautonomía, un 29% presentó afectación gastrointestinal con hemorragias y malabsorción; y sólo el 14% presentó macroglosia. El depósito amiloide con la tinción Rojo Congo se demostró en biopsia rectal (29%), biopsia miocárdica (14%), médula ósea (57%), renal (29%) y sólo en grasa subcutánea (14%). La respuesta del MM a la terapia usada con agentes alquilantes fue de remisión completa en un 14% de los pacientes y Enfermedad estable en el 86% restante de la serie. Un paciente (14%) ha sido sometido a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos autó-

logo con Respuesta completa en evaluación del día +100. La mortalidad fue del 86% en los 3 primeros meses tras el diagnóstico y sólo el 34% de los pacientes sobreviven 4 meses después del diagnóstico.

**Conclusiones:** 1. La Amiloidosis con MM asociado se presenta con síntomas dependientes de los órganos comprometidos. 2. El pronóstico de AL asociada a MM es desfavorable, con medias de supervivencia de 13 meses, que varían en función de la respuesta a la terapia instaurada y el número de órganos afectados. 3. En la actualidad no se conoce un tratamiento curativo en su totalidad para la Amiloidosis primaria, aunque en pacientes <65 años, <2 órganos afectados y sin cardiopatía sintomática el Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos autólogo con acondicionamiento previo de dosis altas de Melfalán puede ayudar al control de dicha patología. 4. En la actualidad el diagnóstico y tratamiento precoz de este tipo de enfermedades sistémicas se convierte en el factor pronóstico principal para su supervivencia.

**PC-091**

**MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM: EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE 32 CASOS DIAGNOSTICADOS EN NUESTRO CENTRO EN LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS**

Lorenzo Jambrina A, Jiménez Barral E, Arriero García Á, Loscertales Pueyo J, Aguado Bueno B, Arranz Sáez R, Figuera Álvarez Á, Alegre Amor A

Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

La Macroglobulinemiade Waldenström (MW) es una entidad clínico-patológica resultante de la proliferación e infiltración de células linfoplasmocitoides clonales productoras de paraproteína IgM. Es una enfermedad rara, con una incidencia estimada en España de 3,1 casos/millón de habitantes y año. La morbilidad asociada se debe fundamentalmente a la infiltración a nivel medular y a los fenómenos asociados a la hiperproducción de paraproteína.

**Objetivo:** Descripción de las características clínicas, analíticas, respuesta al tratamiento y evolución de una serie de 32 casos diagnosticados en nuestro centro en los últimos 15 años.

**Pacientes y métodos:** Estudio unicéntrico, descriptivo y retrospectivo de 32 casos de pacientes diagnosticados de MW desde Mayo 2000. Los criterios diagnósticos son los establecidos en la clasificación actual de la OMS. Se ha empleado el índice pronóstico internacional para Macroglobulinemia de Waldenström (ISSMW). Características analíticas al diagnóstico (Tabla 1).

**Tabla 1. Características analíticas al diagnóstico.**

Variables	n	Porcentaje	Mediana	Rango
<b>Hemoglobina (gr/dl)</b>			13,4	(8,3-16,6)
· ≤ 11,5	6	19%		
· > 11,5	26	81%		
<b>Leucocitos/ mm<sup>3</sup></b>			7286	(3270-116710)
<b>Linfocitos/ mm<sup>3</sup></b>			2303	(394-6650)
· ≤ 4000	30	94%		
· > 4000	2	6%		
<b>Plaquetas x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>			217021	(80- 494)
<b>IgM</b>			2136	(348-6070)
<b>IgG</b>			810	(417-1510)
<b>IgA</b>			103	(32-305)
<b>B2-microglobulina</b>			2,2	(1,3-4,5)
· ≤ 3	28			
· > 3	5			
<b>Viscosidad</b>			1,7	(1,5-2,9)
· ≤ 1,8	10	40%		
· > 1,8	15	60%		
<b>ISSMW (riesgo)</b>				
· Bajo	8	25%		
· Intermedio	24	75%		
· Alto	0			

**Resultados:** Al diagnóstico todos los pacientes cumplían los criterios de MW según la clasificación de la OMS 2008. La mediana de edad fue 69 años, la ratio hombres mujeres 1,1:1. Con una mediana de seguimiento de 90 meses, el 53% de los pacientes permanecieron asintomáticos. El síntoma más frecuente fue la astenia (85%), seguido de síntomas constitucionales (30%) e hiperviscosidad (cefalea, visión borrosa, acúfenos) (14%). Un paciente presentó neuropatía periférica, otro aplastamientos vertebrales y un tercero Enfermedad Von Willebrand adquirida. Ningún

paciente presentó clínica hemorrágica, crioglobulinemia u otros fenómenos autoinmunes asociados. El 34% presentaban adenopatías y el 10% esplenomegalia (exploración y TAC) al diagnóstico. La mediana de infiltración medular (citometría de flujo) fue 19%, no existiendo correlación entre el grado de infiltración y el valor del componente monoclonal. El 47% de los pacientes presentaron criterios de tratamiento durante la evolución de su enfermedad. El 53% de los tratados recibió una línea de tratamiento, el 12% dos líneas y el 35% requirió tres líneas. Lo más frecuentemente empleado en primera línea fueron los agentes alquilantes (82%), seguidos de los análogos de purinas (18%) en monoterapia o combinación, alcanzando distintas respuestas al tratamiento (Tabla 2). El 35% recibieron Rituximab como parte de un esquema inicial o de rescate. La mediana de tiempo desde diagnóstico hasta una primera línea fue 6 meses. En 3 casos se realizó intercambio plasmático terapéutico (2 previo Rituximab, 1 por hiperviscosidad). Se realizó TPH-alogénico en 1 caso por progresión a mielofibrosis. La mediana de supervivencia libre de tratamiento fue 59 meses. La supervivencia global en nuestra serie es 92% a los 5 años y 84% a los 10 años.

**Tabla 2. Respuesta al tratamiento.**

Tratamiento	Tratados	Respuesta Completa	Respuesta Parcial	Respuesta Menor	Enfermedad Estable	Progresión/recaída
<b>Primera Línea (17)</b>						
· Alquilantes	14 (82%)	1 (6%)	4 (23%)	1 (6%)	1 (6%)	7(41%)
· Análogos de purina	3 (18%)	0	2 (12%)	0	0	1(6%)
· Otros	0	0	0	0	0	0
<b>Segunda Línea (8)</b>						
· Alquilantes	2 (25%)	0	1(12%)	0	0	1 (12%)
· Análogos de purina	6 (75%)	0	1(12%)	0	0	5(62%)
· Otros	0	0	0	0	0	0
<b>Tercera Línea (6)</b>						
· Alquilantes	1(17%)	0	1(17%)	0	0	0
· Análogos de purina	4(66%)	1(17%)	2(32%)	0	0	1(17%)
· Otros <sup>1</sup>	1(17%)	0	1(17%)	0	0	0
<b>Respuesta Global</b>	17	2(12%)	12(70%)	1(6%)	1(6%)	1(6%)

<sup>1</sup> Bendamustina.

**Conclusiones:** Nuestra experiencia en pacientes diagnosticados de MW reproduce la de series previas en cuanto a hallazgos clínicos y analíticos al diagnóstico. Nuestra serie refleja el comportamiento indolente de esta patología, con excelente respuesta al tratamiento y larga supervivencia, pudiendo considerar la MW una enfermedad de curso crónico en un alto porcentaje de casos. Actualmente nuevas drogas como Ibrutinib están aportando ya resultados prometedores en esta enfermedad con excelentes perspectivas futuras.

**Bibliografía**

A. Dimopoulos et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström Macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. Blood, 2014.

**PC-092**

**INCIDENCIA DE NEUROPATÍA EN PACIENTES TRATADOS CON BORTEZOMIB SUBCUTÁNEO**

Vicent Castelló A<sup>1</sup>, Pellisé Guinjoan A<sup>2</sup>, Escoda Teigell L<sup>1</sup>, Casanova Molla J<sup>2</sup>, Pascual Rubio V<sup>2</sup>, Talam Forcadell C<sup>1</sup>, Do nascimento J<sup>1</sup>, Vallansot R<sup>1</sup>, Aguinaco Culebras R<sup>1</sup>, Gimenez Perez T<sup>1</sup>, Araguas Arasanz C<sup>1</sup>, Bru Orobal N<sup>1</sup>, Esteban Figuerola A<sup>1</sup>, Sarra Escarre J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ICO Tarragona; <sup>2</sup>H.U. Joan XXIII Tarragona

**Introducción:** Bortezomib es un inhibidor selectivo del proteasoma utilizado principalmente en el tratamiento del mieloma múltiple (MM). Uno de los potenciales efectos adversos más descritos derivados de su uso es la aparición de polineuropatía periférica (PNP). La incidencia de ésta, con el uso de bortezomib endovenoso, es alta (entre 33 y 75% según las series). Parece ser que dicha incidencia no varía con el cambio de vía de administración a subcutánea, aunque el grado de neuropatía sería menor.

**Objetivos:** Analizar la incidencia de PNP en los pacientes que reciben bortezomib subcutáneo y valorar la correlación existente entre la PNP clínica y la neurografía.

**Método:** Estudio prospectivo y descriptivo de un grupo de pacientes con diagnóstico de MM tratados en primera línea en nuestro centro entre mayo de 2013 y mayo de 2015. Durante el tratamiento y el seguimiento se cumplimentaron cuestionarios dirigidos a la detección precoz de PNP. Se realizó a cada uno de ellos una exploración neurológica y neurofisiológica basal y de control, al inicio y al final de tratamiento, respectivamente.

**Resultados:** Se analiza un grupo de 12 pacientes, 3 hombres (25%) y 9

mujeres (75%). Ninguno presentaba clínica de PNP previa al tratamiento. Respecto a los antecedentes de factores de riesgo de PNP: uno padecía diabetes mellitus y consumo excesivo de alcohol, dos eran pacientes diagnosticados de celiaquía y otra padecía hipotiroidismo. El 50% de los pacientes describió sintomatología compatible con PNP. En todos los casos se detectó, mediante el estudio electrofisiológico, neuropatía sensitiva leve de carácter axonal, sin afectación motora. En ninguno de estos casos ha sido necesario retirar o disminuir la dosis del fármaco. No hemos hallado diferencias significativas en edad, sexo, factores de riesgo previos ni en la respuesta del MM al tratamiento (2 respuestas completas y 4 respuestas parciales en cada grupo de pacientes, según tuviesen o no PNP). En tres pacientes persistían los síntomas más allá de los tres meses.

**Conclusión:** El uso de bortezomib subcutáneo ha supuesto una drástica disminución de neuropatía grados III y IV, por lo que se han podido administrar las dosis completas del fármaco en todos los pacientes. Nuestra pequeña serie de pacientes ha corroborado los datos clínicos de PNP, con la ayuda de una encuesta de 12 ítems, con los electrofisiológicos. A la vista de nuestros datos podemos concluir que no es necesaria, en la práctica clínica diaria, la realización de electromiograma en la evaluación de la neuropatía por bortezomib, y dado que la disminución de dosis es excepcional, probablemente no sea necesaria tampoco la utilización de encuestas dirigidas a descartar PNP.

**PC-093**

**DETECCION DE LA RECAIDA BIOLÓGICA EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE TRATADOS CON BORTEZOMIB**

Murillo Florez I<sup>1</sup>, Andrade Campos M<sup>2</sup>, Colorado Ledesma E<sup>3</sup>, Espinosa LN, Tercero MM, Rupay Rojas R<sup>1</sup>, Giraldo P<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hematología; Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza; <sup>2</sup>Unidad de Investigación Traslacional; IIS-A. CIBERER; IACS. ISCIH. Hematología; Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza; <sup>3</sup>Hematología; Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.; <sup>4</sup>Unidad de Investigación Traslacional; IIS-A. U-752 CIBERER; IACS. ISCIH. Zaragoza

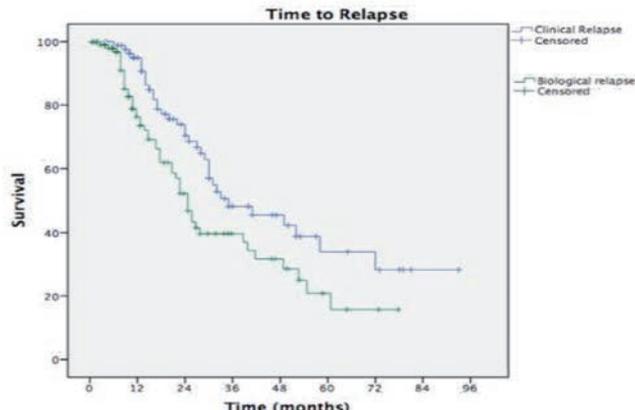
**Introducción:** El uso del bortezomib (Btz) en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) ha cambiado la historia natural de la enfermedad, siendo parte del tratamiento de primera línea. La monitorización de la enfermedad y la evaluación de la profundidad de la respuesta son claves para tomar decisiones terapéuticas; diversas técnicas se han desarrollado para medir dicha respuesta. El inmunoensayo para el estudio de cadenas ligeras libres en suero (FLC) (Freelite™, The Binding Site, Birmingham, UK) permite la cuantificación de las cadenas y el cálculo del ratio kappa/lambda (FLCr) y es prueba obligada en la evaluación de la respuesta al tratamiento por la IMGW, por otro lado el inmunoensayo The Heavy-Lite™ Chain analysis (HLC) (Bindingsite, Birmingham, UK) permiten una cuantificación de la inmunoglobulina completa (fracciones pesada y ligera), siendo útil en la monitorización de respuesta y ha establecido el concepto de inmunoparesis que implica la normalización del ratio de las cadenas pesadas (HLCr) y sugiere una mejoría del sistema inmunológico del paciente al finalizar la terapia.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad de los estudios FLC y HLC en la detección de la recaída biológica (RB) en pacientes con MM que han recibido tratamiento de inducción con bortezomib.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo incluyendo todos los pacientes diagnosticados de MM secretor que fueron tratado con Btz (primera línea o recaída), durante 4 o más ciclos entre mayo 2008 y junio 2014. Se registraron los datos demográficos, clínicos y resultados pre y post tratamiento de FLC, HLC, proteinograma sérico y urinario (SPE, UPE) inmunofijación (IFX).

**Resultados:** Se registraron un total de 135 pacientes, mediana de seguimiento de 25 meses. Ratio H/M: 80/55, edad media 69,6 años (32-91). De ellos IgG-k: 38,2%, IgG-L: 9,8%, IgA-k: 17,9%, IgA-L: 15,4%, Bence-Jones-k: 6,5%, Bence-Jones-L: 8,9%, oligosecretor kappa: 1,6%. Estadio Durie-Salmon: IA: 9,8%, I-B: 1,6%, II-A: 27,6%, II-B: 8,9%, III-A: 21,1%, III-B: 21,1%. Todos los pacientes recibieron tratamiento de inducción con bortezomib, 21,1% de ellos no completaron 4 ciclos de tratamiento y fueron excluidos del análisis de respuesta y seguimiento. Estado post tratamiento: respuesta mínima (rm): 5,1%, respuesta parcial (RP): 43,3%, muy buena RP (MBRP): 16,5%, respuesta completa (RC): 14,4% respuesta estricta (RE): 7,2% y 12,5% no respondieron. Durante el seguimiento 65,7% de los pacientes que alcanzaron al menos RP sufrieron una recaída/progresión clínica, en el 86,9% de ellos pudo demostrarse

la existencia de una RB a una mediana de 4,4 meses antes. Mediana de supervivencia libre de recaída global y biológica de 20 (12,8-27,1) meses y 18 (21,1-23,8) meses, Fig 1. La RB fue detectada inicialmente por FLCr: 28,8%, HLCr: 13,5%, FLC+SPE+IFX (9.6%), FLC+IFX (5.8%), FLC+HLC+SPE (28.8%), FLC+HLC+SPE+UPE (5.7%).



**Figura 1. Tiempo libre de recaída. Diferencias entre recaída biológica y clínica.**

**Conclusiones:** Los inmunoensayos para HLC y FLC con herramientas útiles en el seguimiento de los pacientes con mieloma múltiple. El uso de FLC y HLC en nuestra cohorte permitió la detección precoz de la RB en más del 40% de los pacientes.

**PC-094**

**ANÁLISIS DE LOS PRIMEROS OCHO AÑOS DE EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO CON BORTEZOMIB Y DEXAMETASONA**

Morais Ferraz PA, Azevedo A, Magalhães R, Mesquita B, Ferreira C, Guerra M, Carvalho A, Inácio M, Cunha M

Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro - Portugal

**Introducción:** El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad maligna de los plasmocitos. El Bortezomib es un inhibidor del proteosoma que ha mostrado respuestas con duración aceptable en pacientes con MM tanto en mono terapia como asociado a dexametasona, sin excesiva toxicidad. Este fármaco ha contribuido a la mejoría de la supervivencia global de estos pacientes, candidatos o no a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

**Objetivo:** Analizar la eficacia y la tolerancia del tratamiento con bortezomib y dexametasona en pacientes con MM.

**Métodos:** Revisión de los datos de todos los pacientes con MM, de nuestro Servicio de Hematología, tratados con regímenes que incluyen el Bortezomib y dexametasona, en el período entre Marzo de 2007 y Diciembre 2014.

**Resultados:** Se identificaron 54 pacientes (20 mujeres, 34 hombres) con una edad media al diagnóstico de 65 años (rango 41-84). Había una proporción relevante de casos de mal pronóstico al diagnóstico, con 60% ISS (*International Staging System*) 3. Se administró el esquema previsto de 8 ciclos de bortezomib asociado a dexametasona (Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> los días 1,4,8,11 y Dexametasona 40 mg los días 1-2, 4-5, 8-9, 11-12). De los 54 pacientes, 32 pacientes (59%) han recibido el tratamiento como primera línea frente a 22 pacientes (41%) que lo hicieron como líneas subsecuentes. Respecto a los pacientes que han recibido la terapia como primera línea, 14 pacientes (44%) alcanzaron respuesta completa (RC) y 17 pacientes (53%) alcanzaron respuesta parcial (RP). Sólo un paciente (3%) fue refractario (enfermedad progresiva o estable). De los pacientes que han recibido la terapia como líneas subsecuentes 5 pacientes (23%) alcanzaron RC, 15 pacientes (68%) alcanzaron RP y 2 pacientes (9%) desarrollaron enfermedad progresiva. Los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea mostraron una media de supervivencia global significativamente superior a aquellos tratados en líneas subsecuentes. Se han recogido datos de toxicidad, y 15 pacientes (28%) tuvieron que suspender el tratamiento o reducir la dosis de bortezomib: 7% han desarrollado toxicidad hematológica, 15% toxicidad neurológica y 6% infecciones.

**Conclusiones:** De acuerdo con la literatura, la eficacia de este régimen fue mayor en los pacientes que han recibido el tratamiento como primera línea cuando comparado a la eficacia en las líneas subsecuentes. Los niveles de toxicidad coincidieron con los hallazgos ya reportados en otros centros. Estos datos confirman la eficacia de este esquema, incluso en un centro de tamaño pequeño.

**PC-095**

**PROTOCOLO DE INDUCCIÓN CON PAD DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM) CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO (TASPE). EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO**

Redondo Velao S<sup>1</sup>, Encinas Rodríguez C<sup>1</sup>, Urbina R<sup>2</sup>, Osorio S<sup>1</sup>, Font P<sup>1</sup>, Rodríguez G<sup>1</sup>, Escudero A<sup>1</sup>, Balsalobre P<sup>1</sup>, Gayoso J<sup>1</sup>, Díez-Martín JL<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Gregorio Marañón; <sup>2</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón; <sup>3</sup>Hospital Gregorio Marañón. Instituto De Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

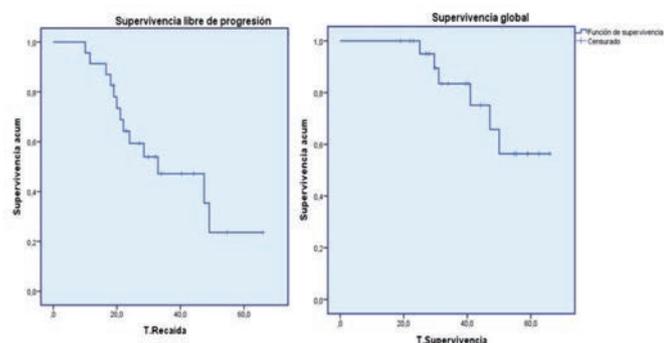
**Objetivos:** Revisar los resultados de la supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG), toxicidad y respuesta al tratamiento de rescate del protocolo asistencial seguido en nuestro centro (Inducción PAD x 6 CICLOS-TASPE-Mantenimiento/Consolidación) para pacientes con MM de nuevo diagnóstico candidatos a TASPE.

**Materiales y Métodos:** Seleccionamos retrospectivamente un grupo homogéneo de pacientes con MM que recibieron PAD como primera línea de inducción seguido de TASPE. La movilización de progenitores se realizó con Cy (Ciclofosfamida)+G-CSF tras 4º ciclo. Se permitió el inicio de mantenimiento con Talidomida en el día +100 en caso de RP (respuesta parcial) o MBRP (muy buena respuesta parcial). Los datos fueron analizados con SPSS v19.0.

**Tabla 1. Características al diagnóstico (n=23).**

EDAD AL DX (AÑOS)	Mediana: 59 (36-69)
SEXO	Masculino: 12 (52,2%)
	Femenino: 11 (47,8%)
<sup>(1)</sup> CM	IgGKappa 9 (39,1%)
	IgGLambda 5 (21,7%)
	IgAKappa 3 (13%)
	IgALambda 3 (13%)
	Cadenas ligeras 3 (13%)
CUANTIFICACIÓN DEL CM SÉRICO g/dl	≥3 g/dL: 12 (52,2%)
	<3 g/dL: 11(47,8%)
CM EN ORINA g/24 horas	≥0,2 g/24h: 7 (30,4%)
	<0,2 g/24h: 14 (60,9%)
ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (ISS)	ISS 1: 15 (65,2%)
	ISS 2 y 3: 8 (34,8)
ALTERACIONES CITOGENÉTICAS	<sup>(2)</sup> ADVERSAS: 5 (21,7%)
	<sup>(3)</sup> ESTÁNDAR: 3 (13%)
	SIN ALTERACIONES: 15 (65,2%)
% PLASMÁTICAS EN MO	≥60%: 6 (26,1%)
	<60%: 17 (73,9%)

<sup>(1)</sup> CM: Componente Monoclonal; <sup>(2)</sup> Alteraciones citogenéticas adversas: t(4;14), t(14;16), del17p.



**Figura 1.**

**Resultados:** Se incluyeron 23 pacientes diagnosticados entre 2008-2014. Tabla 1. Recibieron una mediana de 5 ciclos (rango 2-7) y 2/23 precisaron 2º línea con Lena-Dexa para profundizar respuesta. Respecto a

la toxicidad neurológica 6/23 (26.1%) presentaron neuropatía todos ≤ 2. Con una mediana de seguimiento de 39.5 meses la SLP fue 32,96 meses (rango 11,05-54,86) y la SG a los 40 meses fue del 75%. Figura 1. En 23/23 (100%) se alcanza al menos RP preTASPE con 5/23 (21%) en RC+RcE (respuesta completa+ respuesta completa estricta). Tras TASPE se incrementó la tasa de respuesta con 9/23 (39%) en RC+RcE. Iniciaron 6/23 tratamiento de mantenimiento en el día +100, en el resto no se inició por estar en RC, por neuropatía o por decisión del paciente. El tiempo desde el inicio del mantenimiento hasta la recaída fue de 13 meses. Tabla 2. Recayeron postTASPE 14/23 (7/14 en recaída biológica) e iniciaron tratamiento de rescate 13/14, en 1/14 se decidió no iniciarlo. La mayoría de los esquemas utilizados fueron inmunomoduladores (IMiD) 10/13: Lena-Dexa (8/13) y esquemas con Talidomida (2/13); en 3/13 se utilizaron esquemas con poliquimioterapia +/- nuevos fármacos por tratarse de recaídas agresivas. De los 13 tratados por recaída: 6/13 fueron refractarios al primer tratamiento de rescate y fallecieron, 7/13 tuvieron algún tipo de respuesta y permanecen vivos (2RC, 2MBRP, 1RP, 2EE (enfermedad estable)). La mediana de tiempo desde la recaída a la muerte fue de 27,9 meses (Rango 10,2-45,7). Fallecieron 6/23 en primera recaída y 17/23 (73,9%) están vivos: 7 con tratamiento de rescate, 1 en progresión biológica sin tratamiento y 9 sin recaída ni necesidad de tratamiento.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia con PAD reafirmamos que el mejor esquema de inducción es la combinación de tres drogas que incluya Bortezomib dado que mejora la tasa de RC preTASPE profundizándose posTASPE con una toxicidad aceptable. Los resultados obtenidos en SG y SLP son semejantes al metaanálisis de Sonnelved (JCO Sep 2013) pero la SLP es menor respecto a la del VTD (Rosinól Blood 2012). Aunque no es posible extraer conclusiones sobre el mantenimiento, parece que estos pacientes se podrían beneficiar de una consolidación más que de mantenimiento. En cuanto a las recaídas parece que la respuesta al rescate tiene impacto en la supervivencia de forma que los refractarios fallecen y los que tienen algún tipo de respuesta se mantienen vivos en el momento del análisis.

**Tabla 2. Tratamiento de mantenimiento en el día +100 (n=6).**

Respuesta en +100	Mantenimiento	Respuesta al Mantenimiento (Criterios IMWG)	Recae	Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta recaída (meses)	Supervivencia
<sup>(1)</sup> RC (EMR+)	TALIDO	<sup>(4)</sup> RCs	No	NA	Vivo
<sup>(2)</sup> MBRP	LENA	RP	No	NA	Vivo
<sup>(3)</sup> RP	LENA-DEX	<sup>(5)</sup> EE	No	NA	Vivo
RP	TALIDO	<sup>(6)</sup> PE	Si	4	Muerto
RP	TALIDO	PE	Si	9	Muerto
RP	TALIDO	PE	Si	13	Muerto

<sup>(1)</sup> RC (EMR+): respuesta completa con enfermedad mínima residual positiva; <sup>(2)</sup> MBRP: muy buena respuesta parcial; <sup>(3)</sup> RP: respuesta parcial; <sup>(4)</sup> RCe: respuesta completa estricta; <sup>(5)</sup> EE: enfermedad estable; <sup>(6)</sup> PE: progresión;

**PC-383**

**TRASPLANTE ALOGÉNICO EN MIELOMA MÚLTIPLE: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA**

Paz Nuñez Yizel E, Aguado B, Vicuña I, Figuera A, González-Pardo M, Cámara R, Gómez V, Arranz R, Veramendi S, Acuña E, Arriero A, Jiménez E, Alegre A

Hospital Universitario La Princesa

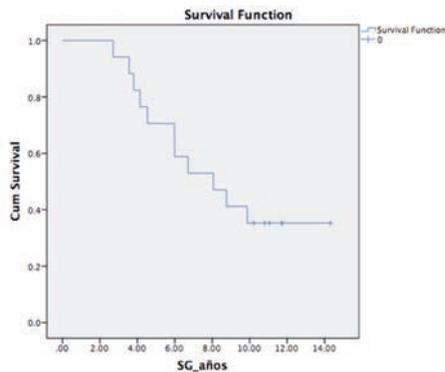
**Introducción:** El trasplante alogénico (aloTPH) es una medida terapéutica potencialmente curativa, cuyo empleo en mieloma múltiple (MM) sigue siendo controvertido, reservándose para pacientes de alto riesgo.

**Pacientes y métodos:** Se revisaron un total de 18 pacientes de nuestro centro con MM receptores de aloTPH de hermano HLA idéntico, con mediana de edad de 47 ±5,9 años, desde 1996-2013. Las características de pacientes y trasplante constan en Tabla 1. En la mayoría de los casos el aloTPH se indicó en MM avanzado o recidiva postautólogo.

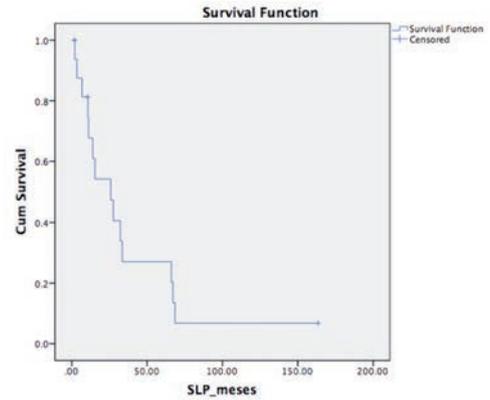
**Resultados:** Pacientes válidos para análisis 17. El procedimiento fue en general bien tolerado. La mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) antes del día 100: un caso por evento tromboembólico. El total de MRT estimada fue de 16,6% (3 casos). Incidencia de EICHa del 22,3%, controlada en todos los casos con esteroides. Más de la mitad de los pacientes desarrollaron EICHc, extensa y limitada en igual proporción. (Tabla 1). Con mediana de seguimiento de 11 años, la supervivencia global fue 8.06 años [IC 95% 4,33-11,78] y la supervivencia libre de progresión (figuras 1 y 2) 25,83 meses [IC 95% 8,87-42,79]. A los 5 años únicamente 4 pacientes no habían presentado recaída. Un total de 5 (29,4%) pacientes sobreviven entre 10-14 años, dos en remisión completa continuada.

**Tabla 1. Características de los pacientes y trasplante.**

Características N	(%)
<b>Genero</b>	
Masculino	9 (52,9%)
Femenino	8 (47%)
<b>Proteína secretada</b>	
IgG κ	8 (44,4%)
IgG λ	4 (22,2%)
IgA κ	2 (11,1%)
BJ	3 (16,7%)
Plasmocitoma	1 (5,6%)
<b>Estadio al debut</b>	
II-A	5 (27,8%)
II-B	1 (5,6%)
III-A	8 (44,4%)
III-B	3 (16,7%)
Plasmocitoma	1 (5,6%)
<b>Líneas de tratamiento previas</b>	
≤2	6 (33,4%)
3-4	10 (55,6%)
≥5	2 (11,2%)
<b>Auto trasplante previo</b>	
Si	17 (94,5%)
No	1 (5,6%)
<b>Radioterapia previa</b>	
Si	8 (44,4%)
No	10 (55,6%)
<b>Estado enfermedad al trasplante</b>	
Remisión completa	9 (50,0%)
Respuesta parcial	3 (16,7%)
Recaída	6 (33,3%)
<b>Tipo de trasplante</b>	
Mieloablatoivo	6 (33,3%)
Intensidad reducida	12 (66,7%)
<b>Fuente</b>	
Medula ósea	3 (16,7%)
Sangre periférica	14 (77,3%)
<b>Tipo profilaxis EICH</b>	
CSP+MTX	10 (55,6%)
CSP+CE	3 (16,7%)
CSP+MMF	5 (27,8%)
<b>Infecciones</b>	
Si	16 (88,9%)
No	2 (11,1%)
<b>Mucositis</b>	
Si	12 (66,7%)
No	6 (33,3%)
<b>EICH aguda</b>	
Si	4 (22,3%)
II-IV	3 (16,7%)
III-IV	1 (5,6%)
No	14 (77,8%)
<b>EICH crónica</b>	
No	8 (44,3%)
Limitada	5 (27,8%)
Extensa	5 (27,8%)



**Figura 1.**



**Figura 2.**

*Conclusiones:* Nuestros resultados son similares a los reportados en la literatura, incluyendo nuestra serie principalmente MM avanzados postautólogo de un solo centro. La morbilidad es aceptable con la limitación de un elevada tasa de EICH crónica. Aunque el aloTPH se considera experimental ha de definirse su papel en la era de nuevos fármacos.

**Bibliografía**

Rosiñol L et al. Allogeneic hematopoietic SCT in multiple myeloma: long-term results from a single institution. Bone Marrow Transplant. 2015 May;50(5):658-62.

## Gestión y organización

PC-096

### ENFERMOS HEMATONCOLÓGICOS INGRESADOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI). PRONÓSTICO A CORTO Y LARGO PLAZO. UNA REFLEXIÓN SOBRE SU EFICIENCIA

Jimenez-Ubieto A, García-Gigorro R, Grande García C, Martínez-Sánchez P, Rodríguez Izquierdo A

Hospital 12 de Octubre

**Fundamento:** La supervivencia de los pacientes hematoncológicos ha aumentado considerablemente, pero su ingreso en UCI es controvertido, más allá del paciente de reciente diagnóstico del que desconocemos su pronóstico y debe ingresar. Los enfermos que desarrollan mayor disfunción de órganos y precisan mayor soporte invasivo tienen un mal pronóstico. No obstante no se conocen las características inherentes a la enfermedad hematológica que se asocian a una buena evolución en UCI.

**Objetivo:** Analizar la evolución de los pacientes hematoncológicos ingresados en la UCI de un hospital entre 2008 y 2014 y los factores asociados a la supervivencia.

**Método:** La Supervivencia Global (SG), definida como el tiempo desde el ingreso en UCI hasta la muerte por cualquier causa, fue estimada utilizando curvas de Kaplan-Meier. Se excluyeron enfermedades hematológicas crónicas en fase estable que no habían precisado de tratamiento antitumor.

**Resultados:** Ingresaron 68 pacientes en la UCI (62% varones, mediana de edad 59 años (19-82), APACHE 22 puntos (12-49)). La patología hematológica que motivó el ingreso fue: linfoma en 25(37%) casos (17 LNH B, 2 LNH T, 6 EH), mieloma múltiple (MM) en 9(13%) casos, leucemia linfática crónica (LCC) en 6(9%) casos y leucemia aguda en 28(41%) casos (14 LMA, 7 LLA, 7 LMA 2<sup>arias</sup>). El estatus de la enfermedad al ingreso fue: 19(28%) pacientes en RC, 24(36%) con enfermedad medible (18 en progresión y 6 quimiosensibles) y 24(36%) al diagnóstico de la enfermedad (71% tras haber comenzado el tratamiento de inducción). El 36% presentaba neutropenia. El 68% ingresaron por sepsis. La mediana de fracaso de órganos fue de 2(0-4). El 70% precisó de DVA, el 64% de VMI y el 34% de diálisis. La mediana de estancia en UCI fue de 7(1-48) días y hospitalaria de 38(8-109) días. La mortalidad en UCI fue del 46% (hospitalaria 50%), con una mediana al éxitus de 2(1-27) días; falleciendo el 25% el 1º día y el 75% en la 1ª semana desde el ingreso. Con una mediana de seguimiento de 18,5 meses la SG estimada al mes, 6 meses y 12 meses fue del 51%, 44% y 41% respectivamente (fig. 1). La mortalidad hospitalaria se relacionó con el diagnóstico hematológico (LLC: 16%, linfoma: 27%, leucemia aguda: 62%, MM: 66%,  $P=0,04$ ), el estatus de la enfermedad al ingreso (RC: 30%, enfermedad al diagnóstico: 52%, enfermedad medible: 62%,  $P=0,01$ ) y con el fracaso orgánico (fracasos  $\leq 2$ : 33% vs  $\geq 3$ : 72%,  $P=0,009$ ). La SG se relacionó con el diagnóstico hematológico (fig. 2) y con el estado de la enfermedad al ingreso (fig. 3).

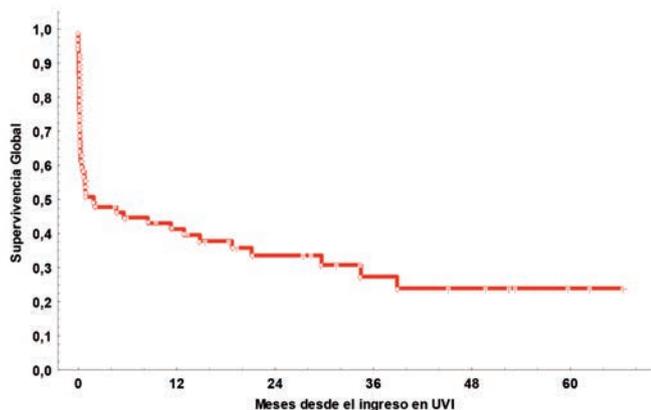


Figura 1

**Conclusiones:** La mortalidad hospitalaria y la SG de los enfermos hematoncológicos que ingresan en UCI se relacionan con el diagnóstico hematológico y con el estatus de la enfermedad al ingreso. Casi la mitad de los pacientes continúan vivos al año de ingresar en UCI, habiéndose beneficiado de su ingreso en dicha unidad. Además, solo el 25% de los

enfermos murieron más allá de la 1ª semana de ingreso, no consumiendo recursos sin beneficio; por lo que actuar de manera multidisciplinaria es imprescindible en estos pacientes.

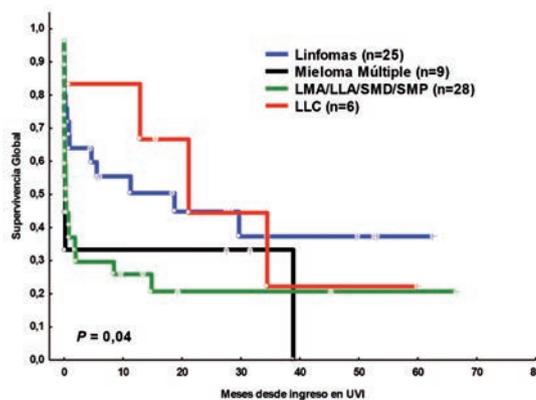


Figura 2

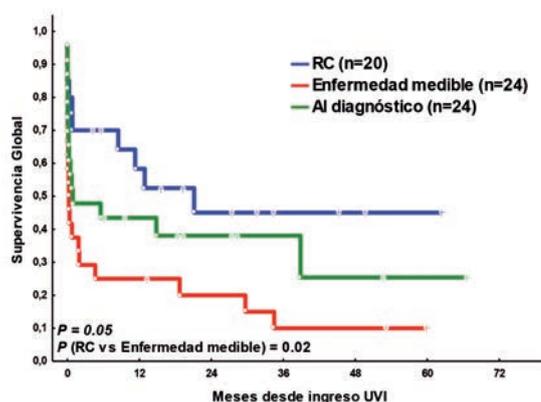


Figura 3

PC-097

### ANÁLISIS DE RESULTADOS OBTENIDOS EN ENSAYOS CLÍNICOS FASE I/II PARA PATOLOGÍA HEMATOLÓGICA. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE

Alonso Fernández R, Ayala Díaz R, De la Serna Torroba FJ, Grande García C, Rodríguez Izquierdo A, Martínez Sánchez P, Cedena Romero MT, Lahuerta Palacios JJ, Gilsanz Rodríguez F, Martínez López J

Hospital Universitario 12 de Octubre

**Introducción:** Los ensayos clínicos en fase temprana (fases I/II) representan una pieza clave en el proceso de traslación de conocimientos obtenidos en investigación básica hacia su posterior aplicación en la práctica clínica. Su objetivo consiste en titular la dosificación apropiada del fármaco en estudio, incluyendo determinaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, y al mismo tiempo obtener los primeros resultados referentes a su eficacia clínica y seguridad. En algunos casos estos estudios se perciben erróneamente como la asunción de riesgos potenciales para la consecución de un beneficio incierto. Por ello resulta importante y apropiado realizar un análisis de los resultados obtenidos en este contexto con el fin de lograr una valoración más objetiva del beneficio/riesgo.

**Métodos:** Se han empleado datos extraídos de la historia clínica de los 95 pacientes con diversas patologías hematológicas tratados en el Hospital Universitario 12 de Octubre dentro de alguno de los 25 ensayos clínicos fase I/II abiertos entre 2011 y 2015. Dichos datos fueron analizados en términos de respuesta clínica, toxicidad y supervivencia.

**Resultados:** Considerando la muestra global de pacientes, tanto en fase I (n=23) como en fase II (n=72), se comprobó una tasa de respuesta global (incluyendo respuestas completas y parciales) del 60%, con un 6% de casos en los que la enfermedad permaneció estable y un 34% de casos de progresión. La tasa de discontinuación de los estudios en toda la serie

fue del 40%. Del total de casos discontinuados, el abandono del estudio fue debido en el 47% de los casos a progresión intra-tratamiento de la enfermedad, en el 22% estuvo en relación con toxicidad, en un 17% de los casos fue debido a éxitus (de los cuales sólo el 3,7% fue de causa tóxica), y el resto debido a otros motivos. Hasta un 60% de los pacientes incluidos presentaron algún tipo de toxicidad de grado superior a 2, siendo la más frecuente toxicidad hematológica (hasta un 38,9%). Valorando toda la serie la supervivencia global fue de 33,6 meses, mientras que la supervivencia libre de progresión fue de 26,1 meses; sin diferencias significativas entre el grupo de pacientes en fase I y el de fase II.

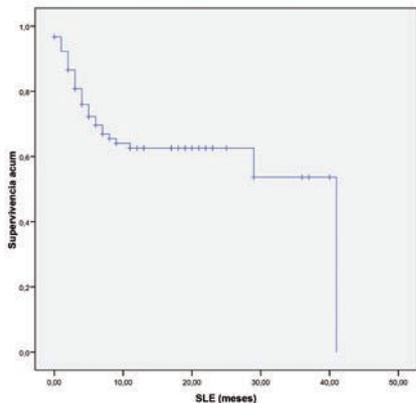


Figura 1. Supervivencia libre de eventos (SLE) de la serie.

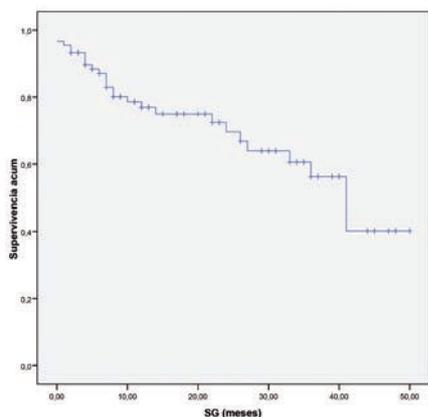


Figura 2. Supervivencia global (SG) de la serie.

**Conclusiones:** Existen pocos análisis al respecto que puedan emplearse como referencia, pero los resultados obtenidos en nuestra experiencia mejoran significativamente los obtenidos en registros de tumores sólidos. Estos datos ofrecen un panorama esperanzador en el futuro de la terapéutica en Hematología y confirman la existencia de un beneficio clínico significativo en los pacientes incluidos en ensayos clínicos fase I.

**Bibliografía**

Treatment outcome and survival in participants of phase I oncology trials carried out from 2003 to 2006 at Institut Gustve Roussy. Italiano, A et al. *Annals of Oncology* 2008, 19: 787-792.

**PC-098**

**VALOR DEL PROGRAMA JACIE EN LA DETECCIÓN DE TENDENCIAS NEGATIVAS EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

De Arriba de la Fuente F, Heras Fernando MI, Lozano Almela ML, Iniesta López-Matencio P, Castilla Llorente C, López Godino O, Santos Rodríguez M, Vicente García V

*Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB. Universidad de Murcia.*

La detección de tendencias negativas es uno de los mecanismos del Sistema de Gestión de Calidad (SGC) del programa de trasplante de pro-

genitores hematopoyéticos (PTPH) que requiere un mayor esfuerzo de implantación, y sobre el que es preciso realizar un seguimiento más estrecho para que mantenga su eficacia. El objetivo de nuestro trabajo ha sido analizar el funcionamiento de los diferentes mecanismos del SGC implicados en la detección de tendencias negativas.

**Métodos:** Revisamos el comportamiento de los elementos utilizados para la identificación de errores o deficiencias en el PTPH en el periodo 2010-2014. Con la evaluación de estos elementos hemos obtenido los siguientes.

**Resultados:** 1.- Indicadores de Calidad: evalúan 7 puntos críticos del proceso, y son claves para implementar medidas correctoras, cumplir con la legislación en aspectos relativos a biovigilancia y generar registros de datos clínicos fiables. 2.- Registro de incidencias: Accesible a todo el personal. La implantación ha sido complicada, pero actualmente es muy útil para evitar la repetición de errores e implementar estrategias de mejora. 3.- Auditorías Internas: Con periodicidad anual se evalúa cada una de las áreas en las que se ha dividido el programa. Permite obtener una visión global tanto del funcionamiento de cada área como del conjunto del programa, y resulta muy útil para generar medidas correctoras en respuesta a las deficiencias detectadas. 4.- Encuesta de satisfacción de pacientes: Se realiza un análisis anual de las encuestas recibidas y que se han entregado a todos los pacientes sometidos a TPH. Los resultados obtenidos son repetidamente muy satisfactorios y, por ese motivo, poco útiles para generar estrategias de mejora. 5.- Análisis de resultados clínicos: Con periodicidad trimestral se evalúa la recuperación hematopoyética postrasplante. Es un elemento básico para identificar y analizar los retrasos en el injerto. Con periodicidad anual se evalúa la supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante y se compara con datos de referencia aceptados por la comunidad científica. Las desviaciones sobre el umbral establecido, obliga al análisis minucioso de sus causas y la implementación de estrategias para corregirlo. En respuesta a las deficiencias observadas por estos mecanismos, se han abierto diferentes medidas correctoras en los últimos años: 7 (2010), 12 (2011), 23 (2012), 5 (2013) y 4 (2014).

**Conclusión:** Nuestro SGC dispone de elementos sólidos para identificar errores o tendencias negativas en los procesos. Esta sistemática nos ha permitido la apertura de medidas correctoras y, en consecuencia, generar estrategias de mejora continua en el PTPH.

**PC-099**

**CUAL ES EL GRADO DE IMPLEMENTACION DE LA HEMATOGERIATRIA? RESULTADOS DE LA ENCUESTA LLEVADA A CABO POR EL GRUPO ESPAÑOL DE HEMATOGERIATRIA (GEHG)**

Barata Badiella A<sup>1</sup>, Boqué C<sup>2</sup>, Callejas M<sup>3</sup>, Iñigo B<sup>2</sup>, Bargay J<sup>4</sup>, Sánchez-Majano JL<sup>2</sup>, Lavilla E<sup>5</sup>, García de Insausti C<sup>2</sup>, Ramos F<sup>6</sup>, Córdoba R<sup>2</sup>, Moreno C<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Universidad Autónoma de Barcelona; <sup>2</sup>IIB Sant Pau e Instituto de Investigación contra la leucemia Josep Carreras; <sup>3</sup>Grupo Español de Hematogeriatria; <sup>4</sup>Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals. Universidad de Barcelona; <sup>5</sup>Hospital Príncipe de Asturias; Alcalá de Henares; <sup>6</sup>Hospital Clínico San Carlos; Madrid; <sup>7</sup>Hospital San Llatzer; Palma de Mallorca; <sup>8</sup>Hospital San Juan; Alicante

**Introducción:** La edad media de la población en los países occidentales no deja de aumentar y en la actualidad la proporción de personas mayores de 65 años en Europa se aproxima ya al 20% (<http://ec.europa.eu/eurostat/data/database>). Sin embargo, es poca la atención que globalmente se presta al cuidado y tratamiento de este grupo de personas que son, por otra parte, las más propensas a enfermar. La evaluación geriátrica (EG) y el tratamiento en protocolos específicos son imprescindibles para mejorar los resultados en este grupo de enfermos. El objetivo de este trabajo fue comprobar el grado de conocimiento, implementación de la EG y especificidad en el cuidado clínico de los pacientes con edad avanzada y enfermedades de la sangre en nuestro país.

**Métodos:** El GEHG diseñó una encuesta consistente en 25 preguntas que abarcaban desde el perfil profesional de los encuestados hasta el tratamiento de las personas mayores pasando por el conocimiento de los métodos más comunes de EG. A los efectos de este estudio se consideraron personas de edad avanzada aquéllas de más de 70 años. La encuesta se mandó a todos los miembros de la AEHH los días 6 y 17 de octubre 2014 y el estudio se cerró el 31 de noviembre 2014.

**Resultados:** La encuesta se envió a 2333 miembros de la AEHH y fue contestada por 298 médicos (tasa de respuesta: 13%). La mayoría tenían

una prolongada experiencia clínica (71% superior a 10 años), trabajaba en hospitales terciarios y generales (70%), y admitía tener escasa formación en geriatría (95%). De forma más específica, menos del 40% conocía las escalas utilizadas habitualmente en la EG. Sin embargo, 22% llevaba a cabo EG o actividades geriátricas en su Servicio y Hospital, y un 31% había participado en al menos un ensayo clínico específico para gente mayor (> 70 años). Sólo un 40% contaba con un departamento de geriatría en su centro, y tan sólo 7 de los participantes (2%) manifestaron que en su centro había hematólogos específicamente dedicados a los pacientes geriátricos. La mayoría de los participantes (95%) reconocieron la necesidad de implementar la EG y estandarizar el cuidado y tratamiento de los enfermos de edad avanzada.

**Conclusiones:** Este estudio pone de relieve las importantes deficiencias en el conocimiento de EG, actividades y recursos dirigidos al tratamiento de las personas mayores con enfermedades de la sangre. Es preciso mejorar la formación en EG y cuidados específicos para esta población puesto que constituyen el grueso de los pacientes con enfermedades de la sangre y la edad media de la población no deja de aumentar.

### PC-100

#### IMPORTANCIA DEL PROCEDIMIENTO DE CONTROL DOCUMENTAL EN EL PROGRAMA DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON CERTIFICACIÓN JACIE

De Arriba de la Fuente F, Heras Fernando MI, Lozano Almela ML, Inieta López-Matencio P, López Godino O, Castilla Llorente C, Muñoz Ballester J, Vicente García V

*Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB. Universidad de Murcia.*

El objetivo de nuestro trabajo ha sido evaluar el funcionamiento del Programa de Control Documental (PCD) de nuestro Programa de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (PTPH) que cuenta con un SGC certificado por JACIE desde 2004; tratamos así de identificar sus fortalezas y debilidades y, si procede, plantear estrategias de mejora.

**Material y Métodos:** Analizamos la documentación del SGC del PTPH entre Abril-2011 y Diciembre-2014 evaluando los siguientes aspectos: a) Actualización de los documentos que generaron una nueva edición, y el motivo de la misma; b) Incidencias registradas del PCD y deméritos identificados en las auditorías internas; c) accesibilidad del personal a la documentación.

**Resultados:** 1.- Actualización de la documentación del programa: a) Manual de Calidad: 4 ediciones debidas a revisión del SGC; b) Procedimientos Generales/Indicadores de Calidad: n° documentos: 23 y un total de 61 ediciones (media de 3 ediciones por documento) todas ellas relacionadas con modificaciones para adaptarse a cambios del SGC o nuevos requisitos. c) Procedimientos Operativos Médicos (n =30) y de Enfermería (n=38), con 2 ediciones de media por documento debido a que el SGC exige revisión bianual de cada uno de ellos. d) Impresos (n =75); se han modificado 19, en respuesta a nuevos requisitos o para corregir erratas. e) Consentimientos informados: 12 documentos no modificados. f) Otros documentos no incluidos en el análisis: Cuestionarios de auditorías, informes de calidad, etc. 2.- Apertura de Acciones Correctoras en respuesta a incidencias registradas o a deméritos identificados en las auditorías, entre las que destacamos: a) Diseño de estrategias que garanticen la trazabilidad de la documentación, en concreto la incorporación en el Manual de Calidad y los Procedimientos de un apartado de control de cambios; b) Actualización de la documentación debido a cambios de la organización; c) Retirada de copias en papel de documentos obsoletos; d) Formación del personal para evitar el uso de fotocopias o archivos electrónicos, con copias de impresos para registro no vigentes. 3.- Se garantiza la accesibilidad a la documentación del PTPH mediante: 1) formato reconocible y codificación de cada documento; 2) Disponible desde cualquier PC del Servicio como documento pdf no modificable; 3) Las copias impresas no autorizadas presentan una marca de agua que las identifica.

**Conclusiones:** Nuestro trabajo demuestra que el diseño de PCD es eficaz y cumple adecuadamente con los requisitos indispensables para el correcto funcionamiento del SGC. El SGC dispone de mecanismos para dar una respuesta adecuada a las incidencias o tendencias negativas relacionadas con el PCD.

### PC-101

#### BENEFICIO CLÍNICO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS CON TUMORES SÓLIDOS Y NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS TRATADOS EN ENSAYOS CLÍNICOS DE FASE 1

Córdoba R, Villaescusa M<sup>a</sup>T, Perez S, Armellini A, Encinas M, Vicente P, Hernández S, Llamas P, García-Foncillas J, Moreno V

*Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; IIS-FJD; Universidad Autónoma de Madrid*

**Introducción:** Los ensayos de fase 1 están concebidos para definir la dosis recomendada y perfil de seguridad del fármaco en investigación. Históricamente, el beneficio personal del paciente era muy limitado con tasas de respuesta del 3% y supervivencias libres de progresión (SLP) de 8 semanas. En los últimos años hemos vivido una transformación de este tipo de ensayos gracias a la preselección en base a dianas moleculares. En este estudio hemos analizado el beneficio clínico obtenido en una serie de pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas tratados en una Unidad de Fase 1.

**Material y métodos:** Se recogieron las variables clínicas y moleculares de pacientes tratados en la Unidad de Fase 1 START Madrid-FJD entre el 01/03/2014 y el 20/05/2015. Se analizaron variables clínicas y demográficas así como de respuesta tumoral, SLP y supervivencia global (SG).

**Resultados:** Se trataron un total de 45 pacientes en 13 ensayos clínicos. En 7 ensayos (53%) con 29 pacientes (64%) había un criterio de selección molecular (SM). En 3 ensayos (23%) se exploraron fármacos de inmunoterapia. En 34 pacientes reevaluados la mejor respuesta fue progresión en 8 (18%), estable en 16 (36%) y respuesta parcial/completa en 10 (22%). No se observaron diferencias en tasa de respuesta en función del ensayo con SM vs. no-SM (26% vs 36% p=0.08). La mediana de SLP fue de 13 semanas (IC95% 8.2-19) y la SG de 22 semanas (IC95% 3.1-42) con una tendencia no significativa a mayor SLP y SG en los pacientes en ensayos con SM vs. no-SM (SLP(IC95%): 13.4 (9.4-17) vs 16 (9-24) semanas p=0.58) (SG(IC95%): 17.8 (13-22) vs 22.8 (12-32) p=0.37). El 100% de los pacientes reclutados en ensayos de inmunoterapia experimentaron reacción de "tumor flare", lo que puede complicar la interpretación de las pruebas de imagen de cara a la evaluación de la respuesta.

**Conclusión:** Aunque históricamente los ensayos fase 1 se han asociado a bajo beneficio clínico, en los actuales se obtienen beneficios significativos. Estos resultados pueden ser útiles para aumentar el conocimiento de los clínicos de cara a la derivación de pacientes a Unidades de Fase 1. Las reacciones de "tumor flare" harán que cambien los criterios RECIST para la evaluación de la respuesta en pacientes que reciben inmunoterapia.

### PC-102

#### IMPLICACIÓN DEL SISTEMA DE CALIDAD DEL PROGRAMA DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO EN LA CAPACITACIÓN Y FORMACIÓN CONTINUA DEL PERSONAL

Inieta Lopez-Matencio P, Heras Fernando I, Lozano Almela M, De Arriba De Lafuente F, Caballero J, Lopez Godino O, Castilla C, Ibarra Vega N, Vicente Garcia V

*Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB. Universidad de Murcia.*

El trasplante hematopoyético es un procedimiento complejo y para alcanzar unos resultados satisfactorios es indispensable que el personal implicado cuente con la capacitación adecuada. El Sistema de Gestión de Calidad (SGC) de nuestro programa de trasplante de progenitores hematopoyéticos (PTPH), certificado por JACIE desde 2004, cuenta con un coordinador que gestiona los aspectos relacionados con el personal para cumplir con las exigencias en esta materia. El objetivo de este trabajo ha sido evaluar los elementos del PTPH relacionados con la capacitación y la formación continua del personal, e identificar sus fortalezas y debilidades.

**Material y Métodos:** Evaluamos: 1) Definición de los puestos de trabajo. 2) Compromiso del personal en relación con la atención asistencial y exigencias específicas del programa. 3) Formación continua. 4) Registros.

**Resultados:** 1.- Cualificación inicial y definición de puestos de trabajo. Puntos fuertes: a) La definición precisa de los puestos con sistematización de las actividades asistenciales y las relacionadas con el SGC, facilita el relevo de personal en los diferentes niveles de la organización sin generar desajustes; b) Se generan evidencias y registros que muestran como el personal cuenta con el adiestramiento para el desarrollo de actividades asistenciales complejas o relacionadas con la Gestión de la Calidad. Las debilidades se relacionan con la dificultad de implicar a los puestos directivos del centro en aspectos en los que el PTPH no tiene competencia.

2.- Compromiso del personal; todos los integrantes del programa, independientemente del puesto que tiene asignado, reciben información específica en relación al PTPH (p.ej. Política de Calidad, aspectos relacionados con la Gestión de Calidad) y las normas relativas al SGC, y queda constancia de la aceptación de las mismas en un documento. 3.- Formación continua: con periodicidad anual se revisan los aspectos de formación para el ejercicio vencido y para todos los puestos que integran el programa (Revisión Anual), y se diseña un plan de formación para el ejercicio siguiente (Planificación Anual). 4.- Registros: 1) Documento de aceptación de los requisitos del PTPH; 2) Fichas de formación individual de enfermeros y auxiliares; 3) Curso acreditado de Enfermería sobre TPH; 4) Revisión y Planificación Anual; 5) Evaluación anual de los facultativos por el Director del Programa; 6) Evaluación anual de los enfermeros y auxiliares de enfermería por el Supervisor de Enfermería.

**Conclusiones:** El SGC del PTPH garantiza la capacitación y formación continua del personal que participa en el programa de trasplante.

**PC-103**

**TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES TRAS LA IMPLANTACIÓN DE UN PROCESO ESPECÍFICO SOBRE ANEMIA FERROPÉNICA EN EL ÁREA DE SALUD DE MELILLA**

De las Nieves Lopez MA<sup>1</sup>, Domiguez Lomeña M<sup>2</sup>J<sup>2</sup>, Palomo Hernandez AM<sup>1</sup>, Liébana Cabanillas JM<sup>3</sup>, Gil Ginés E<sup>4</sup>, Alemany EA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; <sup>2</sup>Servicio de Hematología; <sup>3</sup>Servicio Análisis Clínicos; <sup>4</sup>Servicio de Análisis Clínicos

**Introducción:** El déficit de hierro y la anemia ferropénica (AF) son frecuentemente consideradas un problema menor, de forma que no se aplican estrategias preventivas, el diagnóstico se obvia y retrasa, la prescripción oral es poco efectiva, y la transfusión de concentrado de hemáties (CH) se indica para tratar casos de AF severa sin inestabilidad hemodinámica; práctica por cierto sobre la que la propia AEHH ha alertado recientemente.

**Métodos:** Entorno. Organización Asistencial Pública (INGESA) en la ciudad de Melilla, que cuenta con una población equilibrada de ascendencia europea y bereber de 81.000± 3.000 habitantes durante los años de estudio. La asistencia se ofrece por cuatro centros de atención primaria y un hospital de segundo nivel, con autosuficiencia en la provisión de componentes sanguíneos y con un liderazgo compartido entre el laboratorio de hematología de rutina, el servicio de transfusión y el propio centro de transfusión. **Descripción del proceso:** Se establecen pautas uniformes para el diagnóstico de laboratorio desde el primer momento y comunicación al médico peticionario, así como tratamiento con formulaciones de hierro oral para atención primaria, que incluye profilaxis universal en la gestación, y ferroterapia intravenosa para pacientes hospitalizados o en urgencias. Los pacientes con AF severa (Hb<8g/dl) sin sangrado activo fueron seguidos en nuestro hospital de día hasta administrarles 1.200 mg de hierro intravenoso durante 10 días y hasta que Hb >8 g/dl. Para la primera dosis de choque se administran 200 mg IV de hierro sacarosa en los pacientes hospitalizados y en urgencias; en tanto que los paciente ambulatorios reciben 500 mg de hierro carboximaltosa. La transfusión en la AF se restringe para pacientes frágiles, con factores de riesgo o enfermedad cardiovascular conocida y anemia severa (Hb<8 g/dl) así como para cualquier paciente con Hb<5,5 g/dl en paralelo a la reposición férrica. **Datos.** Actividad hospitalaria desde enero 2010 hasta marzo 2015 inclusive, que incluye altas hospitalarias (AH), partos (PA), visitas a urgencias (VU) así como transfusión de CH. **Análisis estadístico.** Paquete SPSS v22 (IBM) para el análisis de la varianza del uso de CH, así como análisis univariado ajustado para las covariables AH, PA y VU. La actividad se analizó por trimestres para alcanzar potencia estadística (p=0,024), con un total de 16 trimestres control y 5 con el proceso en marcha.

**Resultados:** La media de actividad trimestral (±DE) del periodo analizado para AH, PA, VU y consumo de CH fue de 1728 (±104), 613 (±57), 15.017 (±631) y 392 (±44) respectivamente. El consumo medio de CH fue de 406 ±38 hasta enero de 2014 y 349 ±33 en los trimestres posteriores analizados, con una reducción trimestral media del 14% (p=0,008) tras la implantación de proceso, permaneciendo esta reducción igualmente significativa cuando el análisis se ajustó a la actividad asistencial (p=0,008).

**Conclusión:** Las mejoras organizativas para el diagnóstico precoz y tratamiento efectivo de la AF, junto a la aplicación de dinteles transfusionales restrictivos inducen una reducción significativa en la transfusión de CH.

**PC-104**

**REGISTRO CASUÍSTICO DE LA ACTIVIDAD ASISTENCIAL AMBULATORIA DE LAS CONSULTAS EXTERNAS (CEXT) Y DEL HOSPITAL DE DÍA (HDD) DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE (MADRID)**

Yeguas A<sup>1</sup>, Escolano C<sup>1</sup>, Gerónimo Victor S<sup>1</sup>, Somolinos N<sup>1</sup>, Monteserín M<sup>2</sup>C<sup>1</sup>, Teno C<sup>1</sup>, Palomo T<sup>1</sup>, Benito L<sup>1</sup>, Chica E<sup>1</sup>, García L<sup>1</sup>, Goyanes I<sup>1</sup>, Carmona I<sup>1</sup>, Gunko S<sup>3</sup>, Turcu V<sup>1</sup>, Díez R<sup>1</sup>, Oña F<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H.U. Getafe; <sup>2</sup>H.U. La Pa; <sup>3</sup>H.Povisa

**Introducción:** Gran parte de nuestra actividad asistencial se centra en la atención ambulatoria actualmente en expansión por la inmigración, el envejecimiento progresivo y el incremento de las enfermedades crónicas con mayores supervivencias. A pesar de ello, no hay una captación de los registros de la casuística diagnóstica y tratada en las CEXT y el HdD. Por ello, dada la ausencia de sistemas de codificación, nos propusimos en octubre/2012 realizar una base de datos de los pacientes atendidos en régimen ambulatorio.

**Objetivos:** Actualización del registro de la base de datos de los pacientes atendidos en CEXT (primeras y sucesivas) y el HdD en el último año asistencial (2014) y actualización retrospectiva global de los datos registrados entre octubre/2012 y enero/2015.

**Material y Métodos:** El registro y el análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS Statistic-Data. Los datos de cada paciente se obtuvieron mediante la citación, la documentación clínica y el registro del S° de Farmacia.



Figure 1.

Tabla 1.

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS	SUBTIPOS	FRECUENCIA (%)	
		2013	2014
<b>LNH INDOLENTES</b>		59	62
	LLC-B	53	48
	LNH Folicular	28	28
	LNH de la Zona Marginal	11	16
	LNH Linfoplasmocítico/MW	6	6
	Tricoleucemia	3	2
<b>LNH AGRESIVOS / MUY AGRESIVOS</b>		27	23
	LNH DCG B	63	67
	LNH del Manto Folicular	11	12
	LNH Burkitt	7	8
	LNH Anaplásico	7	4
	LNH Mediastínico 1º	7	6
	LNH Cerebral 1º	4	5
<b>LINFOMA DE HODGKIN</b>		14	15

**Resultados:** El total de pacientes incluidos son 2780, incrementándose 1078 con la actualización. De éstos, 692(65%) son pacientes vistos como nuevos, con 55 años de media de edad, relación mujeres/hombres 1.1/1 y la siguiente distribución de motivos de consulta: patología eritroide(30%), resultados reactivos(17%), enfermedades de la hemostasia(17%), citopenias(16%), gammopatías monoclonales(6%), SLPC-B(4%) y otras de ≤1%(NMPC,SLPC-T/NK,LAM,SMD,LAL y SMD/NMPC). En

régimen de consultas sucesivas hay 2088 pacientes, con 59 años de media de edad y misma distribución por sexos. Las patologías neoplásicas más frecuentes son: SLPC-B(22.5%), NMPC(11%) y gammapatías monoclonales(10%). Las LA constituyen un 1.5%. De los SLPC-B, los linfomas indolentes son el 62%, siendo la LLC-B(57%) el más frecuente. Les siguen los LNH agresivos/muy agresivos(23%) (el 70% son LNH DCG) y los LH(13%). La TE(34%) es la NMPC más frecuente. En cuanto a la patología no neoplásica, la 1ª en frecuencia está la eritroide (donde la más frecuente es la anemia ferropénica) y en 2º lugar los trastornos de la coagulación. En relación al tratamiento administrado, el 21%(n=591) de los pacientes atendidos en la consulta recibieron en el 2014 tratamiento en el HdD ó quimioterapia oral suministrada por el Sº de Farmacia. De éstos, el Bortezomib-DXM(n=24) y el R-CHOP(n=19) así como el Imatinib(n=25) y la Lenalidomida(n=24), fueron respectivamente, los esquemas intravenosos/subcutáneos y orales más frecuentes. Respecto al año 2013, hay una disminución e incremento leves en frecuencia de los LNH agresivos/muy agresivos y LH respectivamente, así como disminución del consumo global en el HdD por el incremento de los tratamientos orales. En el año 2013, la PV fue la NMPC más frecuente y el R-CHOP el esquema intravenoso más administrado.

Tabla 2.

ESQUEMAS iv/sc ADMINISTRADOS EN EL HOSPITAL DE DÍA	FRECUENCIA (N)	
	2013	2014
VELCADE-DXM	15	24
R-CHOP	17	19
ABVD	5	14
5-AZACITIDINA	9	11
RITUXIMAB (monoterapia)	10	9
VMP (bisemanal)	10	9
R-BENDAMUSTINA	9	8
VMP (semanal)	3	5
VELCADE-DXM (mantenimiento)	2	5
RITUXIMAB (mantenimiento)	5	5
ROMIPLOSTIM	3	5
R-CHOP (myocet)	3	4
ECULIZUMAB (mantenimiento)	2	2
ABVD (myocet)	0	1
5-AZACITIDINA iv	1	1
BENDAMUSTINA (monoterapia)	2	1
CHOEP	0	1
CHOP (doxorubicina liposomal)	0	1
CLADRIBINA	0	1
CNOP	0	1
R-miniCHOP	1	1
VTD	1	1

**Conclusiones:** Mediante el registro y actualización anual de los pacientes atendidos en régimen ambulatorio conocemos la casuística de nuestra actividad. Lo ideal sería aplicar un sistema de indicadores informatizado para clasificar y codificar toda dicha actividad adecuadamente definida y conocer la casuística de manera más objetiva. Del subanálisis de los motivos de consulta de los pacientes nuevos, identificaremos los procesos más frecuentes de derivación de Atención Primaria y consensuaremos protocolos que definan los criterios de derivación.

#### PC-105

##### MEJORA DE LA RELACIÓN ATENCIÓN PRIMARIA/ESPECIALIZADA DESDE LA IMPLANTACIÓN DE UNA CONSULTA DE ALTA RESOLUCIÓN DE HEMATOLOGÍA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Alkadi Fernandez N, Callén Sevilla L, Mayor Pérez L, Leza Bruis D, Escobar Ramón MJ, Martínez Lázaro B, Dourdil Sahún V, Gavín Sebastián O, Cornudella Lacasa R, Palomera Bernal L

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Zaragoza- Instituto Investigación Sanitaria ISS Aragón

**Introducción:** Hace cuatro años implantamos una consulta de alta resolución hematológica (CHAR), con el objeto de mejorar su gestión e índices de funcionamiento, así como, una vez conocida la demanda de las diferentes patologías, mejorar la relación con Atención Primaria (AP). La demanda de consulta de Atención Especializada(AE) de Hematología de

primer día estaba aumentando, con un empeoramiento de demora media prospectiva, que había pasado de 15 días en 2006 a 56 días en 2010. Así mismo habían aumentando las revisiones con un índice de sucesivas/primeras alto. Presentamos los datos de cuatro años de funcionamiento y la mejora de la relación con AP.

**Métodos:** Se realizan revisiones semanales de todas las peticiones de consulta. Una vez revisados los motivos se dividen en consultas que necesariamente hay que ver de forma presencial y consultas no presenciales. Consultas no presenciales: tras valoradas su grado de complejidad clínica, se consulta la analítica disponible en el histórico del hospital de manera única ó ampliando algún tipo de estudio, emitiendo un informe, tanto al paciente como al médico solicitante, sin necesidad de que el paciente acuda a la consulta. Hemos valorado cuatro años de funcionamiento (Febrero 2011-Febrero 2015).

**Resultados:** Hemos atendido por este procedimiento a 5816 pacientes, 70,6% provenían de AP y 29,4% de AE. Por la CHAR hemos atendido a 4144 pacientes que suponen un 71,2% del total. De éstos un 72% se solucionan en un acto único y un 28% se les envía algún tipo de prueba adicional y citación presencial para valoración definitiva. Un tercio de estos pacientes son dados de alta. Sumando el 72%+9,3% (1/3 del 28%), supone un 81,3% que son solucionados por este método, que relacionado con el 71,2% solucionados con el CHAR, supone que un 57,8% del total de pacientes son solucionados por este método no presencial. Las patologías más frecuentes enviadas a consulta han sido: alteraciones de la hemostasia (18,3%), aumentos de la ferritina o alteraciones del metabolismo férrico (13,3%), trombocitopenias (9,4%), gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI) (7,2%), poliglobulias (6,4%), anemias ferropénicas (6,3%) y anemias no ferropénicas (6,2%). Las patologías que mejor se han solucionado mediante CHAR: 88% de aumentos de ferritina, 85,5% de GMSI, 75,5% de anemias ferropénicas y 70% de problemas de coagulación. Los resultados en los índices han sido: la demora media prospectiva ha descendido a 10 días y la ratio sucesivas/primeras 3,1 en cuatro años de implantación. Hemos mejorado la relación con AP, implantando protocolos de derivación de anemias carenciales, aumentos de la ferritina/alteración del metabolismo férrico y GMSI. Actualmente se está implantando una consulta *on-line*.

**Conclusiones:** Con la mejora de los índices de funcionamiento por la implantación de la CHAR, se han evitado consultas, desplazamientos innecesarios y un importante ahorro al no duplicar análisis. Rapidez de respuestas con 100% de informes. Se ha mejorado la relación con AP, dándole más capacidad resolutoria, habiendo implantando varios protocolos de derivación de las patologías más demandadas. Se está avanzando en esta relación con la puesta en marcha próximamente de una CHAR informática *on-line*.

#### PC-106

##### AGILIZACIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS GRACIAS A LA VALIDACIÓN VÍA GESTLAB Y A LA CREACIÓN DE UNA CONSULTA DE ALTA RESOLUCIÓN

García L, Sanchez Raga JM, Herraiz Balanzat I, Puget I JG, Ballester Ruiz MDC, Perez Montaña A, Torres Juan M, Jaume Mas M, Sanpedro Martinez M, Ubeda D, Lo Riso L, Duran Pastor MA

Hospital Universitario Son Espases

**Introducción:** Los laboratorios CORE se crearon con la finalidad de centralizar en una estructura técnica y organizativa común las pruebas más frecuentes y automatizadas. Con ello hemos sido capaces de asegurar una adecuada participación de los diferentes especialistas, de manera que los resultados son siempre validados clínicamente por el facultativo responsable de la prestación. En nuestro centro se analizan alrededor de 1800 hemogramas diarios, procedentes de todos los ambulatorios de la mayoría de la isla. Desde la Unidad de diagnóstico hematológico del hospital hemos iniciado un proyecto enfocado a reducir pruebas diagnósticas, costes (tanto al sistema como al paciente), el tiempo de lista de espera de la consulta externa y agilizar los diagnósticos.

**Métodos:** El programa Gestlab nos ha permitido discernir entre los hemogramas con resultados fuera de rango. Estos resultados han sido valorados y ampliados por un hematólogo, según los antecedentes patológicos y analíticos del paciente. Esta actividad ha quedado registrada en una base de datos Acces2013, reflejando el motivo por el cual se solicitaban, actividad desarrollada y diagnóstico final.

**Resultados:** En el periodo comprendido entre octubre de 2014 a mayo

de 2015 se han ampliado: - 391 morfologías de sangre periférica - 56 perfiles férricos - 12 inmunofenotipos de sangre periférica - 47 determinaciones de vitamina B12 y ácido fólico - 5 estudios de hemoglobinas - 2 estudios de hemólisis. Además se han realizado 72 avisos telefónicos al médico peticionario para comunicar alteraciones analíticas graves (siendo las causas más frecuentes la anemia, y se han realizado 16 citas en una consulta de alta resolución, creada a raíz del proyecto. Los diagnósticos realizados han consistido en: déficit de vitamina B12 (17), déficit de fólico (9), anemia ferropénica (68), ferropenia (7), beta-talasemia menor (3), hemocromatosis (1), Hb CC (1), LAM (2), LLC (16), LMMC (1), mielofibrosis (3), policitemia vera (1), pseudotrombocitopenia (6), síndrome HELLP (1), síndromes mielodisplásicos (5), PTI (2), trombocitemia esencial (2), LMC (3), entre otros.

**Conclusiones:** El papel del hematólogo en el laboratorio es importante para garantizar la calidad de los resultados, así como para la mejor gestión de los recursos. Desde el laboratorio se puede ahorrar costes que repercutirán en el paciente (menos extracciones para llegar al diagnóstico, menos tiempo hasta llegar a consulta en caso de gravedad), el médico (estudios más completos cuando el paciente llega a consulta) y para el sistema de salud (se reduce el número de visitas médicas necesarias, disminuyendo listas de espera; menos recursos para las extracciones; tratamiento precoz de algunas de las patologías, etc)

### PC-107

#### LA ANEMIA AL INGRESO DEL PACIENTE ANCIANO CON FRACTURA DE CADERA CONDICIONA UN AUMENTO DE LOS REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES, UNA ESTANCIA MAYOR Y UN RESULTADO GLOBAL PEOR

Mora Casado A, Herráez García R, Bielza Galindo R, Massó Asensio P, Roldán Pérez A, Giménez Mesa E, Vázquez Paganini JA, Vaquero Martín S, Ha Dong TT, Morcuende G, Ventosinos Martínez MP, Sánchez Alcántara MD

Hospital Infanta Sofía

**Introducción y Objetivos:** La fractura de cadera (FC) en el anciano es un problema de salud muy frecuente que impacta negativamente sobre la calidad de vida y la dependencia posterior. Casi la mitad de los pacientes con FC presentan anemia preoperatoria que empeora durante el ingreso y provoca gran consumo de concentrados de hemáties. En nuestro centro se ha implantado una vía clínica multidisciplinar que monitoriza al paciente durante su ingreso. El objetivo de este estudio es analizar si la situación de anemia previa a la FC en la población anciana repercute negativamente en los requerimientos transfusionales, en la estancia media y en los resultados funcionales al alta.

**Material y métodos:** Se incluyen 390 pacientes ancianos con FC en los años 2011 y 2014. Se registran durante el ingreso los datos de hemoglobina (Hb) al ingreso y al alta, tipo de fractura y de tratamiento, anticoagulación/antiagregación, procedencia (domicilio/Residencia), riesgo anestésico ASA, unidades de hemáties concentrados (HC) transfundidas, índices funcionales (Cruz Roja funcional e I De Barthel) y cognitivos (Cruz Roja mental), complicaciones, estancia media y prequirúrgica y destino al alta. Los pacientes reciben ferrotterapia durante el ingreso según protocolo de la vía clínica. Se realizan tests estadísticos de diferencia de medias y análisis de regresión logística.

**Resultados:** La distribución por sexo fue mujeres 78,2% y hombres 21,8%, la edad media 85,5 años, tipo de fractura: extracapsular 64,7% intracapsular 35,3%, estancia media 11,3 días (SD 0,23) prequirúrgica 4,09 días (SD 0,11), No intervenidos 1,6%, Exitus 4,7%. El Índice de Barthel previo (IBP) 67,1 y al alta (IBA) 31,4. La ganancia funcional (IBA-IB al ingreso) fue de 19,8 puntos. Al ingreso presentaban anemia 42,3% de hombres (criterios OMS Hb<13 g/dl) y 37,1% de mujeres (criterios OMS Hb<12 g/dl). Comparando la población de anémicos frente no anémicos, las variables con diferencias significativas obtenidas son: el número de unidades de CH transfundidas (2,3 frente a 1 en no anémicos), el riesgo ASA (3,1 frente a 2,9 en no anémicos), la estancia media (12,2 días frente a 10,7 días los no anémicos) y el porcentaje de pacientes con complicaciones (45,2% frente a 36% en no anémicos). No hay diferencias en cuanto a antiagregación o anticoagulación, la edad o el lugar de procedencia. Comparando los pacientes transfundidos frente a no transfundidos se observan diferencias significativas nuevamente en porcentaje de pacientes con complicaciones (45,3% frente a 31,7% de no transfundidos) y estancia media (12 días frente a 10,4 días los no transfundidos). En el análisis de regresión logística se observa mayor probabilidad de ser transfundido a mayor edad y mayor anemia al ingreso.

**Conclusión:** La presencia de anemia al ingreso condiciona un mayor requerimiento transfusional, una estancia mayor y un resultado global peor en los pacientes con FC. Un adecuado manejo ambulatorio de la anemia puede repercutir en un menor consumo transfusional y una mejor evolución en los pacientes con FC. Es recomendable medir en pacientes con FC las distintas variables geriátricas y relacionarlas con la anemia y otros parámetros al ingreso.

### PC-108

#### SISTEMA DE PLANIFICACIÓN DE LA FORMACIÓN INTERNA EN LA UNIDAD DE DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO

Montalt M, Senent L, Sempere A, Andreu R, Gomis F, Martí R, Macian M<sup>J</sup>, Gimeno C, Melendez M<sup>a</sup>C, Lopez Á, Bayona A, Murcia I, Cuñat P, Molins C, Martínez Y, Pulido T, Devis M<sup>a</sup>T, Machado J, Alemany C, Sanz MA

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

**Introducción:** La Unidad de Diagnóstico Hematológico (UDHEM) realizó una planificación de la formación interna basada en la planificación estratégica y respaldada por la opinión del personal técnico especialista de laboratorio (TEL), a quien va dirigida, en el marco de la implantación de la ISO 9001:2008.

**Objetivos:** Alinear la formación con la planificación estratégica de la unidad e implicar al personal TEL en la planificación para aumentar la adhesión y conseguir un programa formativo de alto interés para el desempeño de su puesto de trabajo.

**Métodos:** La Comisión de Calidad (CC) de la UDHEM propuso una relación de 10 acciones formativas (AF) basándose en los objetivos estratégicos de la unidad y en las competencias requeridas en los puestos de trabajo según la definición del proceso (Manejo del SIL Gestlab, actualización de las distintas técnicas usadas en el laboratorio, gestión de residuos, precauciones y medidas de autoprotección en el manejo de reactivos, medidas de higiene requeridas en un laboratorio, gestión de incidencias). Estas AF se evaluaron por parte del personal TEL mediante un cuestionario anónimo con tres apartados, (1) valoración de las 10 AF propuestas por la CC de 0, (ningún interés para mí) a 5 (máximo interés para mí), (2) campo abierto para sugerir tres AF de interés para su puesto de trabajo, (3) campo abierto para sugerir la franja horaria de preferencia para realizar las AF.

**Resultados:** El cuestionario fue cumplimentado por el 100% del personal TEL (n=13). Todas las AF propuestas por la Comisión de Calidad fueron valoradas por los TEL como “de interés para su puesto de trabajo” siendo la valoración más baja un 3.5. En la encuesta, se sugirieron 12 temas más en campo abierto, que se incluyeron en la planificación de la formación final y que se resumían en: fundamentos diagnósticos de las técnicas utilizadas, orientación sobre la morfología de las células observadas en microscopio y hematimetría de los distintos tipos de leucemias. Respecto a la franja horaria elegida por el personal un 54% del personal (n=7) eligieron de 8:30 a 9:30, un 38% (n=5) eligieron de 14:00 a 15:00 y un 8% (n=1) eligió de 15:00 a 16:00. Finalmente se planificaron 9 AF, con una periodicidad mensual y en horario de 8:30 a 9:30 de mañana durante los meses de octubre a junio, respecto al contenido se priorizaron los temas valorados como más interesantes por los TEL, incluyendo también aquellos que habían sugerido.

**Conclusiones:** Planificar la formación interna basándonos en los objetivos estratégicos y las competencias requeridas facilita el cumplimiento de los estándares de calidad establecidos en el Sistema de Gestión de la unidad. Incluir al personal TEL en la valoración y planificación de las acciones formativas es una forma de garantizar la adhesión al plan de formación y un mejor ajuste a sus necesidades.

Estudio financiado por Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RD12/0036/0014); Instituto de Salud Carlos III PI12/01047, PI12/01087, PI13/01640, PT13/0010/0026 y PIE13/00046.

### PC-109

#### REGISTRO DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PH- DE UNA COMUNIDAD AUTÓNOMA

Sanchez Raga JM<sup>1</sup>, Torres Juan M<sup>2</sup>, Torres Ribas L<sup>3</sup>, Martínez Serra J<sup>1</sup>, Duran Pastor MA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitari Son Espases. Palma; Illes Balears; <sup>2</sup>Fundació d'Investigació Sanitària de les Illes Balears

(FISIB). Palma; Illes Balears.; <sup>3</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Can Misses. Eivissa; Illes Balears.

**Introducción:** En nuestra comunidad existen 6 Centros Hospitalarios públicos con sistemas informáticos diferentes, lo que dificulta el acceso a la historia completa del paciente. Además, se trata de programas con un diseño generalista que no siempre resultan adecuados o funcionalmente prácticos para el desarrollo de la actividad asistencial e investigadora. Debido a estas limitaciones, hemos desarrollado, diseñado y editado una base de datos en formato Acces 2013 para el registro de la información de los pacientes con esta patología. El objetivo principal de nuestro proyecto es conocer la prevalencia en nuestra comunidad autónoma y la historia natural de las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Ph negativas, con especial interés en los eventos trombo-hemorrágicos, tratamientos realizados, respuestas obtenidas, las alteraciones cutáneas asociadas y la supervivencia. Los objetivos secundarios son: garantizar la calidad de los datos recogidos, analizar los datos mediante la metodología adecuada, ofrecer conclusiones que permitan avanzar en el conocimiento de estas enfermedades y disponer de informes actualizados.

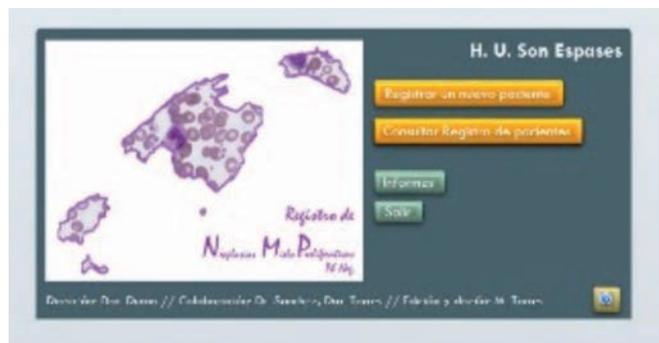


Figure 1.

**Metodología:** El proyecto ha sido planificado y llevado a cabo por un equipo multidisciplinar siguiendo las diferentes fases: - Definición de variables. - Diseño de la estructura de la base de datos: tablas y relaciones. - Edición de la interface de recogida de datos: formularios y consultas. - Registro de datos previamente recogidos en papel (periodo 1990-2010). - Elaboración de informes de datos: casuística de diagnósticos. - Validación de la base de datos. - Actualización de datos. - Revisión de la estructura y diseño de la base de datos. - Presentación del proyecto a los responsables de otros Centros Hospitalarios. colaboradores de la Comunidad Autónoma. La base de datos se ha organizado en pestañas ordenadas para facilitar la entrada de datos, agrupando todas las variables en: Datos generales, Diagnóstico I, Diagnóstico II, IPSET/IPSET Trombosis, Trombocitopenia, Tratamientos, Eventos, Transformación y Dermatología.

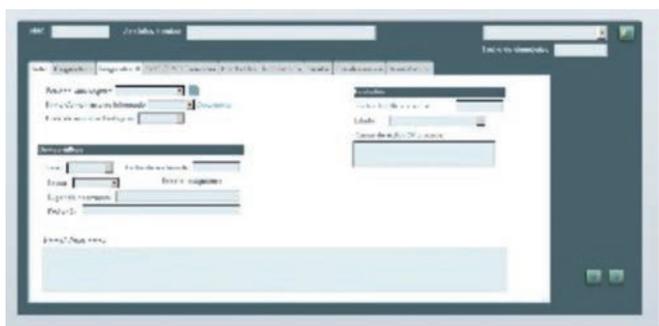


Figure 2.

**Resultados:** Ventajas: - Recogida de variables codificadas. - Identificación de duplicidades de pacientes. - Registro de datos *in situ* desde la consulta médica. - Cálculo de scores IPSET/IPSET Trombosis automáticamente. - Estandarización del manejo del cuidado del paciente. Desventajas: - Requerimiento de misma versión del software informático en todos los Centros Hospitalarios.

**Conclusiones:** Para alcanzar los objetivos del proyecto es necesario un equipo multidisciplinar de profesionales. El Acces 2013 es una herramienta sencilla e intuitiva que asegura el rigor científico y aumenta la calidad

de los datos recogidos. Facilidad de exportación de datos para el análisis estadístico posterior. Disposición de informes pormenorizados individualizados y grupales.

## PC-110

### VALIDACIÓN DEL PROCESO DE EXTRACCIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE MÉDULA ÓSEA Y CUMPLIMIENTO DE LOS ESTÁNDARES DE ACREDITACIÓN JACIE (JOINT ACCREDITATION COMMITTEE ISCT-EBMT)

Jimenez Lorenzo M-J<sup>1</sup>, Alonso Nogues E<sup>2</sup>, Ferra Coll C<sup>1</sup>, Vives Polo S<sup>1</sup>, Batlle Massana M<sup>1</sup>, Grifols Ronda J-R<sup>2</sup>, Morgades de la Fe M<sup>1</sup>, Ribera Santasusana J-M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Clínica; Institut Català d'Oncologia; Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras; Hospital Germans Trias i Pujol Badalona; <sup>2</sup>Banc de Sang i Teixits; Hospital Germans Trias i Pujol Badalona

**Fundamento y objetivos:** Existe una tendencia creciente al aumento de extracción de progenitores hematopoyéticos de médula ósea (PH-MO) (*harvest*). Los estándares JACIE requieren que éste tenga un Plan de Gestión de Calidad (PGC) propio y que el proceso esté validado. La auditoría interna 2014 detectó deficiencias en el PGC de nuestra institución relacionadas con dicho proceso. El objetivo de este análisis fue la validación interna del proceso de obtención de PH-MO.

**Material y método:** Entre enero y abril de 2015 se realizaron 3 reuniones de calidad entre el personal del Programa de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) y el Banc de Sang i Teixits de nuestro centro para adaptar los circuitos del *harvest* a los estándares JACIE. Se revisó la documentación del PGC. De los 12 *harvest* realizados en nuestro centro, entre el año 2000 y 2015, se recogieron datos relacionados con la indicación del procedimiento, las pruebas previas a la extracción, las reacciones adversas del proceso y el seguimiento de los donantes.

**Resultados:** Se definieron como procesos críticos la recomprobación de los datos analíticos del donante en las 48 horas previas al procedimiento y la revisión de las condiciones ambientales del quirófano; y como material crítico, los kits de extracción y recolección y las soluciones farmacológicas que están en contacto con los PH-MO. Se actualizó la documentación del PGC del *harvest* (Procedimiento de Obtención de PH-MO, Procedimiento de Valoración de donante de PH-MO y Procedimiento de Extracción de PH-MO). Se creó un impreso para registrar la idoneidad del donante previa al *harvest* y la de los materiales críticos utilizados. Eran donantes varones 9/12 (75%), con una mediana [extremos] de edad de 46 años [16; 69]. En 7/12 (58%) de los casos la donación era alogénica. Las indicaciones del *harvest* fueron: 6/12 (50%) fracaso de movilización previa, 3/12 (25%) contraindicación médica para movilización del donante, 2/12 (17%) enfermedad hematológica del paciente y 1/12 (8%) decisión médica. Todos los donantes alogénicos recibieron terapia férrica y 6/7 (86%) entraron en el programa de autotransfusión. En 3/6 (50%) de los malos movilizadores la celularidad obtenida fue insuficiente y no se realizó el TPH, en 2/6 (33%) se realizó el TPH aunque se objetivó un fallo de injerto primario y en 1/6 (17%) la celularidad fue insuficiente pero se realizó el TPH. La única desviación fue la formación de agregados plaquetarios en una de las bolsas de PH-MO. Todas las reacciones adversas de los donantes fueron leves y ocurrieron a corto plazo [dolor localizado en los puntos de punción 2/11 (18%), fiebre 1/11 (9%) y fiebre con dolor localizado 1/11 (9%)]. Se realizó la visita de seguimiento post donación a 5/7 (71%) de los donantes alogénicos.

**Conclusiones:** la revisión del proceso del *harvest* ha permitido identificar puntos críticos y cumplir con la normativa JACIE. El diseño de estrategias como la realización de un aspirado de médula ósea antes del *harvest* en aquellos donantes que han fracasado a una movilización previa, permitiría identificar los donantes no tributarios a un *harvest*.

## Insuficiencia Medular

### PC-111

#### CORRELACION ENTRE EL ESTUDIO CITOMORFOLOGICO Y ANATOMOPATOLOGICO DE MÉDULA ÓSEA EN EL DIAGNOSTICO DE LAS CITOPENIAS EN PACIENTES ONCOLOGICOS NO-HEMATOLOGICOS

Diaz Jordan Bolivar L, Meijon Ortigueira MDM, Reguera Ortega JL, Morado Arias M, Gasior Kabat M, Garcia Fernandez E, Broce Cossu Anadi A, Muñoz Gama AM, De Ramon Ortiz CJ, Martinez Velandia AM, Cortez Clemente SD, De Soto Alvarez T, Sanchez Vadillo I, Canales Albendea MA, Jimenez Yuste V

Hospital Universitario La Paz

**Introducción:** Durante la evolución de los tumores sólidos están descritas diversas alteraciones hematológicas que se expresan en su mayoría con algún grado de citopenias de etiología multifactorial (infiltrativa, tóxica, infecciosa, paraneoplásica). El objetivo de nuestro estudio ha sido determinar la rentabilidad del estudio citomorfológico y su correlación con el anatomopatológico en médula ósea en las citopenias persistentes del paciente oncológico no hematológico.

**Metodos:** Se han analizado de forma retrospectiva desde enero/2000 hasta mayo/2015 un total de 78 aspirados/biopsias de médula ósea de pacientes del Servicio de Oncología mayores de 18 años con diagnóstico de citopenias con alta sospecha de infiltración. Se recogieron datos sobre edad, sexo, diagnóstico primario, alteración hematológica en el momento del aspirado/biopsia de médula ósea y su informe diagnóstico.

**Resultados:** De la población analizada (mediana 60,5 años, intervalo 18-86 años), el 42,3% eran mayores de 60 años, con predominio de varones (56.4%). La citopenia más frecuente fue la anemia (82%) con mediana de Hb de 9.4 g/dl, seguido de trombopenia (67.9%) con un promedio de  $70 \times 10^9/L$  plaquetas; el 55,1% de la población estudiada presentaba bicitopenia y el 11,5% pancitopenia. La asociación de anemia junto a trombocitosis sólo fue documentada en Sarcoma de Ewing (2 casos). La incidencia de aspirado seco fue del 24,3% y de muestras no valorables por escasa celularidad del 19,2%. En las muestras valorables, hubo un 89,7% de correlación de la infiltración neoplásica evidenciada tanto por estudio citomorfológico como anatomopatológico. En hombres, las neoplasias con mayor tasa de infiltración medular son las de próstata (29,5%), gástricas (22,7%) y pulmón (20,4%). En mujeres, existe un claro predominio de infiltración por cáncer de mama (61,7%), seguida por gástrico (8,8%) y neuroblastoma (5,8%). Además, se evidenciaron 5 casos (6,41%) de leucemia aguda mieloblástica secundaria a la terapia diagnosticada por citología como origen de la pancitopenia, con escasa correlación con el cilindro óseo (20%).

Tabla 1.

CLASIFICACION POR GRUPO ETARIO	No.
Menores de 40 años	9
Entre 40-60 años	30
Entre 61-80 años	33
Mayores de 80	6

Tabla 2. Clasificación por neoplasia primaria.

Neoplasia primaria	Masculino	Femenino	Total
PULMON	9	1	10
PROSTATA	13		13
NEUROENDOCRINO	3		3
GASTRICO	10	3	13
RENAL	1		1
ADENOCARCINOMA NO CLASIFICABLE	3	1	4
COLON	1		1
UROTELIAL	1		1
SARCOMA DE EWING	1	1	2
LAM SECUNDARIA A LA TERAPIA	2	3	5
MAMA		21	21
OVARIO		1	1
NEUROBLASTOMA		3	3
TOTAL	44	34	78

Tabla 3. Clasificación por alteración hematológica.

Alteración hematológica	No.
ANEMIA	64
TROMBOPENIA	53
NEUTROPENIA	10
TROMBOCITOSIS	2
BICITOPENIA	43
PANCITOPENIA	9



Figure 1.

**Conclusiones:** Ante la presencia de aspirado seco o muestras con escasa celularidad, el cilindro de médula ósea sigue siendo el estándar para el diagnóstico de la infiltración neoplásica. La incidencia de metástasis en médula ósea y el tipo de cáncer coincide con la bibliografía revisada. Si la muestra de aspirado de médula ósea es representativa, la citología presenta alta correlación diagnóstica con el cilindro óseo cuando la causa de la citopenia es secundaria a infiltración de su proceso de base. La citología es superior al cilindro óseo en rentabilidad diagnóstica cuando la citopenia es secundaria a un proceso oncohematológico sobreañadido. Estos datos nos indican que los estudios citológico/anatomopatológico en médula ósea son fundamentales en el diagnóstico diferencial de las citopenias del paciente oncológico-no hematológico ante alta sospecha de infiltración, siendo ambos complementarias entre sí.

### PC-112

#### TOXICIDAD MEDULAR GRAVE COMO EFECTO ADVERSO ASOCIADO A LOS NUEVOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IPT) EN PACIENTES CON VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

Senín Magán A<sup>1</sup>, Ferraro M<sup>2</sup>, Angona A<sup>2</sup>, García-Pallarols F<sup>2</sup>, Johansson E<sup>1</sup>, Montesdeoca S<sup>1</sup>, Abella E<sup>2</sup>, Álvarez-Larrán A<sup>3</sup>, Carrión JA<sup>1</sup>, Cañete N<sup>1</sup>, Broquetas MT<sup>1</sup>, Salar A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar; <sup>2</sup>Hospital del Mar. IMIM.; <sup>3</sup>Hospital del Mar. IMIM.

**Introducción:** los IPTs se han introducido recientemente en el tratamiento (tto) del VHC, tras mostrar en ensayos clínicos un buen perfil de toxicidad hematológica. El esquema clásico antiVHC con interferón más ribavirina (IFN/RBV) producía efectos adversos hematológicos bien conocidos: citopenias moderadas y algún caso de aplasia medular (AM) grave. Sin embargo, tras la adición de IPTs a IFN/RBV no se habían reportado toxicidades hematológicas graves. Tras la observación en nuestro centro de 3 casos de AM y agranulocitosis, se decidió revisar y describir las características de esta toxicidad no descrita hasta la fecha con la triple terapia (IPT+IFN/RBV)

**Métodos:** Se han revisado retrospectivamente en 3 casos incidentes en el Hospital del Mar en un periodo de 6 meses las siguientes variables: enfermedad hepática, tratamiento recibido, toxicidad y recuperación hematológica (RH), complicaciones clínicas, evolución y respuesta virológica.

**Resultados:** las características de los pacientes (pac), enfermedad y tratamiento se recogen en la tabla 1. Todos mostraban un hemograma normal al inicio del tratamiento triple. Todos ingresaron por fiebre neutropénica [neutrófilos (NFT):  $0 \times 10^9/L$ ], requiriendo antibióticos de amplio espectro y aislamiento protector. Todos alcanzaron carga viral indetectable (ILD) a la semana 8 del tto. Modificación de dosis del tto antiviral y tto de soporte: todos requirieron ajuste de dosis de RBV e IFN, e inicio de eritropoyetina (EPO) precoz (semana 4) por anemia. Los pac 2 y 3 requirieron GCSF a partir de la semana 7. La pac 2 requirió además soporte transfusional desde la semana 8. Se suspendió el tratamiento triple por citopenias grado 4 en todos los pac entre la semana 9 y 12. Complicaciones infecciosas: todos presentaron fiebre neutropénica (G4), con los siguientes focos: 1) mucositis oral; 2) candidiasis oral y bacteriemia por BGN; 3) shock séptico por *E. coli* con origen en fístula anal (requiriendo traslado a UCI y drogas vasoactivas). Diagnóstico hematológico:

en los casos 2 y 3 se documentó AM muy grave y en el caso 1 agranulocitosis. Necesidad de soporte transfusional durante el ingreso e inicio de RH: pac 1: 2 pools de plaquetas (plaq), con inicio de la RH a los 6 días desde la fecha de ingreso; pac 2: 4 pools de plaq, con inicio de RH a los 15 días; pac 3: 14 CH y 27 pools de plaq, con inicio de RH a los 33 días. Estado hematológico en el último seguimiento: pac 1: resolución de citopenias; pac 2: persiste con neutropenia G2 y plaquetopenia G3 a los 7 meses de suspender el tto triple; pac 3: continúa con neutropenia G1, anemia G3, trombocitopenia G4, y se instauró tto inmunosupresor (ciclosporina), sigue con EPO y soporte transfusional. Estado virológico en el último seguimiento: los pacientes 1 y 2 han perdido la respuesta viral a los 4 y 5 meses de suspensión del tto triple. El paciente 3 mantiene ILD a los 4 meses de su finalización.

**Tabla 1. Características de los pacientes, de la enfermedad hepática, del tratamiento anti VHC recibido y toxicidad hematológica diagnosticada.**

P	EDAD	COM	GENOTIP O VHC	FIBROSIS HEPÁTICA	CV al DX (copias x10 <sup>6</sup> /mL)	IPT añadido a PegIFN+RBV	TOXICIDAD HEMAT.
1	42	NO	G1a/1b ILB28 CC	F4-cirrosis	3638	IPT <sup>1</sup> Boceprevir	Agran.
2	56	DM	G1a ILB28 TT	F3	10090	IPT <sup>1</sup> Telaprevir	AM Muy Grave
3	64	NO	G1b ILB28 CT	F3	2274	IPT <sup>2</sup> Simeprevir	AM Muy Grave

P: paciente; COM: comorbilidades; G1: genotipo1( subtipo 1a, 1b o1a/1b) ILB28: polimorfismo gen ILB28 (CC: homocigoto C, CT: heterocigoto C; TT: homocigoto T), F3: grado avanzado de fibrosis hepática por elastografía; F4: cirrosis hepática por elastografía; CV al DX: carga viral al diagnóstico (copias RNA-VHCx10<sup>6</sup>/mL); PegIFN/RBV: peginterferón/ribavirina; IPT1 inhibidor proteasa de 1º generación; IPT2: inhibidor proteasa de 2º generación; AM: Aplasia Medular; Agran: agranulocitosis.

**Conclusiones:** 1- La adición de los nuevos IPTs al tratamiento estándar con IFN/RBV anti-VHC puede ocasionar toxicidad hematológica grave, en forma de AM grave y agranulocitosis. 2- Esta toxicidad supone un riesgo vital para el paciente y un elevado consumo de recursos hospitalarios. 3- Son necesarios protocolos conjuntos entre hepatólogos y hematólogos para reconocer precozmente los casos y estandarizar el manejo del tto antiviral y de soporte hematológico.

### PC-113

#### AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR FÁRMACOS (AIF). ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 35 PACIENTES

Ferraro Rosset M<sup>1</sup>, Abella E<sup>1</sup>, García-Pallarols F<sup>1</sup>, Arenillas L<sup>2</sup>, Senín A, Johansson E, Montesdeoca S, Gimeno E<sup>1</sup>, Álvarez-Larrán A<sup>1</sup>, Besses C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Clínica; Hospital del Mar; IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques); <sup>2</sup>Servicio de Hematología Clínica; Hospital del Mar; Servicio de Patología; GRETNHE; Hospital del Mar

**Introducción:** La AIF es un proceso infrecuente y grave caracterizado por un stop madurativo selectivo de la serie granulopoyética en médula ósea por efecto mielotóxico o por idiosincrasia. La neutropenia grave (<0,1x10<sup>9</sup>/L) secundaria produce infecciones bacterianas con una alta mortalidad.

**Objetivo:** Revisar la incidencia, causas etiológicas y evolución de AIF en un centro en los últimos 13 años.

**Material y métodos:** Se han analizado, de forma retrospectiva, los siguientes parámetros: incidencia anual, causas, complicaciones, tratamiento y evolución en pacientes diagnosticados de AIF.

**Resultados:** entre 2001 y 2014 se han diagnosticado 35 pacientes afectos de agranulocitosis (16 H (46%), 19 M (54%)), edad mediana: 66 años (25; 91) con una mediana de 2 casos anuales (1-6/año). 21 (66%) pacientes acudieron por fiebre; once (34%) estaban ingresados por otros motivos y recibían antibiocioterapia; 3 fueron derivados por neutropenia sin fiebre (8.6%). 8/32 pacientes con fiebre desarrollaron shock séptico (25%). En 26/35 casos se confirmó la administración previa de fármacos (AIF): dipirona-metamizol: 9/26 casos (35%), linezolid 3/26 casos (11,5%), imipenem 2/26 casos (8%), pluritratados 2/26 (8%), miscelánea 10/35 (38%). El estudio microbiológico fue positivo en 20/32 pacientes (62%). Los gérmenes detectados fueron: *E. coli* multisensible 3/20 (15%), *Pseudomona aeruginosa* (PA) multisensible 3/20 (15%), PA multirresistente 3/20 (15%), SARM 2/20 (10%) y *Stafilococo aureus* 2/20 (10%), otros: 35%. Se inició tratamiento con piperacilina- tazobactam en 9/35 pacien-

tes (26%). En un 79% de los casos se añadió un segundo fármaco, que en el 81% de los casos fue un antifúngico. Se administró Filgrastim en 97% de casos, con una mediana de 5 días (1-13 días). 32/35 (91%) pacientes presentaron una recuperación de neutrófilos (>0,5x10<sup>9</sup>/L) con un tiempo medio de 5 días (2-12). 10/35 pacientes (26%) fallecieron a pesar del tratamiento. De estos, 2 en fase neutropénica (1 pancreatitis aguda, 1 insuficiencia respiratoria), 3 recuperados (sepsis por PAMR de origen desconocido, colitis pseudomembranosa con peritonitis secundaria y fallo multiorgánico) y otros 5 por otras causas no relacionadas con AIF.

**Conclusiones:** La AIF es un proceso grave que presenta una alta mortalidad. Dipirona-metamizol y antibióticos son los fármacos más frecuentemente relacionados. El G-CSF disminuye el tiempo de neutropenia y la comorbilidad asociada. En la práctica clínica habitual es necesario el diagnóstico y tratamiento precoces para mejorar el pronóstico.

### PC-114

#### EXPERIENCIA CLÍNICA DE LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA EN EL HOSPITAL DONOSTIA

Zubicaray Salegui J, López Oreja I, Urquia Plazaola A, Romero Fernandez P, Ramírez MA

Hospital Universitario Donostia

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) es una rara enfermedad clonal adquirida de las células progenitoras hematopoyéticas. Presentamos los datos clínicos y tratamiento de los pacientes diagnosticados de HPN y controlados en nuestro centro. Se trata de seis pacientes, con una edad media al diagnóstico de 30 años y una supervivencia media de 18 años. El tamaño medio de la clona HPN al diagnóstico fue del 82% con evolución variable. Destacan como complicaciones de la enfermedad una trombosis de la vena suprahepática en una paciente que no recibía tratamiento anticoagulante, y en otro paciente complicaciones en relación a trasfusiones, con sobrecarga férrica hepática severa en RMN precisando tratamiento quelante. Cinco de los pacientes han recibido tratamiento con eculizumab, con una media de seguimiento desde su inicio de 3.7 años (7 meses - 5.75 años) presentando mejoría de la sintomatología y calidad de vida, con disminución de los requerimientos trasfusionales. No obstante, cabe destacar la siguiente complicación infecciosa relacionada al tratamiento en nuestra serie: una muerte por sepsis meningocócica (serotipo X) en un paciente vacunado correctamente para los serotipos disponibles (A, C, Y y W135) pero que no realizaba profilaxis antibiótica. Durante el seguimiento, se les han realizado analíticas de control (hemograma quincenal; perfil férrico, función renal y Coombs directo trimestral; proBNP anual), pruebas de imagen (RMN hepática), y cuestionarios de calidad de vida. Por último remarcar que de los seis casos, actualmente cuatro siguen en tratamiento con eculizumab, rechazando la mayoría la profilaxis infecciosa de rutina.

## Laboratorio Básico y Automatización en Hematología

### PC-115

#### PROPUESTA DE ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE PRESUNCIÓN DEL TIPO DE HEMOGLOBINOPATÍA ESTRUCTURAL BASADO EN LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA A2 Y EN EL PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA VARIANTE

Velasco Rodríguez D<sup>1</sup>, Alonso Domínguez JM<sup>2</sup>, González Fernández FA<sup>3</sup>, Abalo L<sup>2</sup>, Sopena Corvino M<sup>2</sup>, Ropero Gradilla P<sup>2</sup>, Cava Valenciano F<sup>2</sup>, Villarrubia Espinosa J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ramón y Cajal; <sup>2</sup>Laboratorio Central de la Comunidad de Madrid BR Salud; <sup>3</sup>Hospital Clínico San Carlos

**Introducción:** Las hemoglobinopatías son las alteraciones monogénicas más frecuentes en el mundo. En los últimos años, debido fundamentalmente a la inmigración, ha aumentado su prevalencia en nuestro país. La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) es una técnica eficaz, automatizada, que requiere muy pequeño volumen de muestra, que permite medir de forma precisa los niveles de HbA<sub>2</sub> y HbF, así como identificar la presencia de una hemoglobinopatía estructural, cuantificarla, y en ocasiones (dependiendo del analizador que empleemos), identificar el tipo de Hb variante.

**Pacientes y Métodos:** Se han examinado tanto el porcentaje de HbA<sub>2</sub> como el porcentaje de Hb variante (% variante) de todos los casos de hemoglobinopatía estructural diagnosticados mediante HPLC por el analizador HA 8160 (A. Menarini Diagnostic®) y caracterizados por criterios electroforéticos a pH básico y ácido en nuestro laboratorio, entre octubre 2012 y diciembre 2014. Según la bibliografía publicada, consideramos que aquellos pacientes con porcentaje de Hb variante <35% (en caso de HbS) o <37% (en caso de HbC) tenían una probable alfa talasemia asociada.

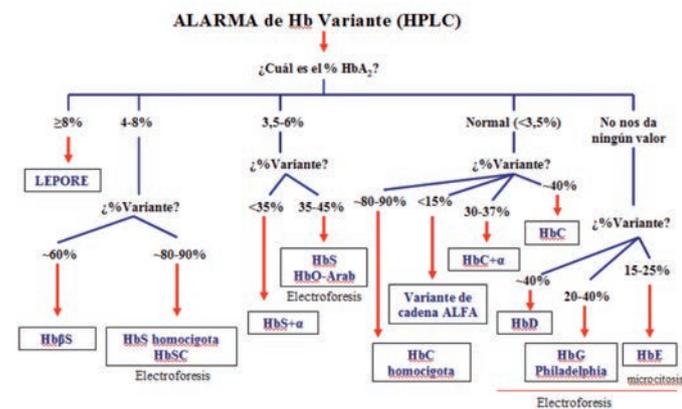


Figure 1.

**Resultados:** Se han estudiado 512 hemoglobinopatías estructurales: 340 HbAS (66,40%), 105 HbAC (20,50%), 19 HbAD (3,71%), 7 HbAE (1,36%), 7 HbAO-Arab (1,36%), 3 Hb Lepore (0,58%), 16 HbSS (3,12%), 8 HbSC (1,88%), 1 HbCC (0,19%), 1 HbβS (0,19%), 1 HbAG Philadelphia+alfa talasemia (0,19%) y 4 fueron otras variantes de cadena alfa (0,78%). Presentaron una probable alfa talasemia asociada: 137 HbAS (40,29%) y 26 HbAC (24,76%). La HbA<sub>2</sub> fue ≥8% sólo en Hb Lepore. Se observaron valores elevados de HbA<sub>2</sub> (ya que la variante coeluye a la altura de HbA<sub>2</sub>) en: HbAS [mediana HbA<sub>2</sub> 4,1%, mediana % variante 35,7% (21,8-43)], HbAO-Arab [HbA<sub>2</sub> 5% (4,6-6,9), variante 37,2% (36-40,3)], HbSS [HbA<sub>2</sub> 5,7% (4-7,7), variante 80,6% (71,4-88,9)], HbSC [HbA<sub>2</sub> 4,2% (4,1-7,8), variante 87,4% (76,4-90,9)], y HbβS (HbA<sub>2</sub> 6,6%, variante 63,7%). Presentaron valores normales de HbA<sub>2</sub>: HbAC [HbA<sub>2</sub> 3,1% (1,8-3,7), variante 39,7% (32,6-43,2)], variantes de cadena alfa [HbA<sub>2</sub> 3,1% (2-3,4), variante 10,9% (7,8-14,8)] y HbCC (HbA<sub>2</sub> 3,3%, variante 91,8%). En todos los casos en los que el analizador no dio un valor de HbA<sub>2</sub> por interferencia con la Hb variante, el diagnóstico fue HbAD [variante 41% (37,4-42,1)], HbAE [variante 20,3% (14-23,9)] o HbAG Philadelphia (variante 27,8%). Con estos datos, hemos elaborado un algoritmo para predecir el tipo de Hb variante (Imagen 1).

**Conclusiones:** Cuando por HPLC el analizador no tenga una resolución suficiente para identificar el tipo de Hb variante, se puede establecer un diagnóstico de presunción conociendo los niveles de HbA<sub>2</sub> y el % variante. La diferencia de cargas iónicas en la cadena de globina mutada respecto a la normal hace que durante el ensamble de cadenas de globina se forme más o menos cantidad de Hb variante. Si el tiempo de retención de la Hb variante o su forma glicosilada es igual al de la HbA<sub>2</sub>, producirá falsas elevaciones de la misma. Este algoritmo no sustituye, en ningún caso, a técnicas diagnósticas confirmatorias (electroforesis de cadenas de globina, electroforesis capilar, isoelectroenfoque, etc) y deberá ser validado en otras series de Hb variantes.

### PC-116

#### PROLONGACION FALSA DEL TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA (TTPa) EN PACIENTES CON CONCENTRACIONES ELEVADAS DE PCR CONVENCIONAL

Campos Alvarez RM, Campo Palacio Heidy J, Garzon Lopez S, Mancheño Trujillo T, Verdugo Cabeza De Vaca MV

Hospital De Especialidades Jerez De La Frontera

**Introducción:** En nuestro centro observamos un elevado número de pacientes con alargamiento aislado del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) que no presentaban déficit de factores de coagulación ni anticoagulante lúpico. Éste fenómeno ocurría con frecuencia en pacientes con procesos infecciosos o inflamatorios, y en los que también se objetivaba una elevación de los niveles de Proteína C Reactiva (PCR). La PCR es una proteína de fase aguda con capacidad de unirse a la fosfatidilcolina en presencia de iones calcio. Dado que los fosfolípidos son utilizados como sustitutos de plaquetas en los reactivos empleados para la determinación del TTPa, se planteó la hipótesis de que la PCR podría interferir con estos fosfolípidos y causar un falso alargamiento del TTPa.

**Objetivos:** Analizar la influencia de la PCR sobre el reactivo STA-PTTA utilizado en nuestro centro para determinación del TTPa

**Material y Metodo:** Estudio observacional prospectivo, se incluyeron 187 pacientes hospitalizados o atendidos en urgencias a los cuales se les había solicitado estudio de coagulación básico y PCR. El TTPa se calculó utilizando nuestro reactivo habitual, STA-PTTA (Diagnostica Stago, Asnières, Francia) que aporta fosfolípidos naturales y comparamos los resultados con los obtenidos con SynthASil (Instrumentation Laboratories, Bedford, MA, USA) que aporta fosfolípidos sintéticos. Consideramos TTPa normal un ratio ≤ 1.25. Los pacientes fueron clasificados en 2 cohortes según su nivel de PCR sérica, mayor o menor de 10 mgr/l.

**Resultados:** Del total de pacientes, 139 (74%) obtuvieron un TTPa alargado con STA-PTTA, frente a sólo 38 (20%) con SynthASil (p<0.001). Así, la probabilidad de que un paciente tenga un TTPa elevado es 3.7 veces mayor con el reactivo STA-PTTA. Mientras que en el subgrupo de pacientes con PCR<10 mg/l los porcentajes de pacientes con TTPa anormal fueron 67% y 36%, en aquellos con PCR >10 mg/l fueron 78% y 12%, de tal manera que la probabilidad de tener un TTPa anormal con STA-PTTA fueron 6.5 veces mayor en el grupo de PCR>10 frente a sólo 1.86 en el grupo de PCR<10. Utilizando como patrón los valores obtenidos con SynthASil, la determinación del TTPa con STA-PTTA mostró una Sensibilidad y VFN del 95%, sin bien la Especificidad y VPP fueron claramente insuficientes (31% y 26%), cayendo al 24% y 16% respectivamente en el subgrupo de pacientes con PCR>10.

**Conclusiones:** Los pacientes con PCR >10 mg/l, presentan un riesgo de falsa elevación del TTPa con el reactivo STA-PTTA. Comparado con SynthASil la determinación del TTPa con STA-PTTA presenta inadecuados niveles de Especificidad (31%) y VPP (26%). Desde un punto de vista práctico, ante un resultado anormal en pacientes con PCR elevada debería realizarse un test de comprobación antes de asumir un trastorno de la hemostasia, ampliar estudios o retrasar procedimientos cruentos o intervenciones quirúrgicas.

### PC-117

#### RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL ESTUDIO MORFOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO DE LA MÉDULA ÓSEA EN PACIENTES CON INFECCION POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH+)

Gasior Kabat M, Gomez Prieto P, Humala Barbier K, Morado Arias M, Diaz Jordan B, Broce Cossu A, Jimenez Yuste V

Hospital Universitario La Paz

**Introducción:** La fiebre y las citopenias son muy frecuentes en el paciente VIH+, generalmente debido a infecciones oportunistas o síndrome linfoproliferativo. El rendimiento diagnóstico (RD) del estudio de médula ósea (MO) en distintas series varía entre 4-40%. El objetivo de este trabajo es evaluar el RD del estudio de muestras de aspirado (AMO) y biopsia de médula ósea (BMO) cuando especifica que el paciente es VIH+ en la petición, de acuerdo a distintas sospechas diagnósticas y describir características observadas en el AMO/BMO en este grupo de pacientes.

**Métodos:** Se revisaron retrospectivamente 81 peticiones (61 pacientes) de estudio citomorfológico de MO solicitadas al laboratorio de Hematología de nuestro hospital entre junio 2008 y mayo 2015 en las que especificaba "paciente VIH+". Se recogieron resultados del AMO/BMO y datos epidemiológicos (edad, sexo) de los pacientes. Se consideró RD los AMO/BMO que aportaron diagnóstico definitivo/orientativo.

**Resultados:** Las 81 muestras correspondían a 61 pacientes, mediana de edad 47 años (rango 14-74). El 77,7% (63) eran hombres. En 3 casos el AMO fue inconcluyente (muestra insuficiente), en 7 no se realizó BMO. Diez muestras para reevaluación de neoplasia hematológica ya conocida fueron excluidas del análisis del RD. De las 71 restantes, la BMO fue diagnóstica en 14 casos (19,72%): carcinoma (1), linfoma no Hodgkin (LNH) (3), Linfoma de Hodgkin (3) y granulomatosis (7). AMO fue diagnóstico en 5 casos (7%): Leucemia Linfoblástica T (1), síndrome mielodisplásico (2) y plasmocitosis atípica >10% (2). Se encontró eosinofilia 14,8%, basofilia 3,7% (3), diseritropoyesis 27,2% (22) y fibrosis leve-intensa 30,9% (25). La media del recuento de plasmocitos fue 4,83% (1-11,5%). Tinción Ziehl-Neelsen realizada en 22 muestras, resultado positivo en 2, con RD del 2,5%. Se detectó infiltración medular (LNH/LH/carcinoma) en 11,1% de AMO/BMO (9), granulomatosis en 12,3% de BMO (10). Para el análisis del RD, la sospecha clínica se clasificó en: Leishmaniasis (8), Fiebre y Fiebre+citopenias (18), Pancitopenia (10), LNH/LH (11), infección oportunista (5), Infección versus LNH/LH (4), Tuberculosis (5) y otros diagnósticos (10), detalle en Tabla 1. Leishmaniasis fue diagnosticada en 37,5% de AMO y 62,5% de BMO, RD de 50% en casos con sospecha. Para sospecha de Tuberculosis el RD fue un 60% en BMO. Para sospecha de LNH/LH el RD fue del 21,4% tanto para AMO como BMO. Para sospecha de LNH/LH+Neoplasia el estudio de MO tuvo un RD de 16,7%, el RD fue del 25% para estas patologías las muestras analizadas. El RD conjunto de BMO+AMO fue 26,76% (19).

**Tabla 1. Utilidad diagnóstica del estudio de AMO y BMO de acuerdo a la sospecha clínica especificada en el volante de petición.**

Sospecha Clínica (Información clínica aportada en volante de petición)	Total de muestras	Utilidad diagnóstica AMO (%)	Orientación diagnóstica /diagnóstico aportados por AMO	Utilidad diagnóstica BMO (%)	Orientación diagnóstica aportada por BMO
Leishmaniasis	8	3 (37,5)	Leishmania (3)	5 (62,5%)	Leishmania (4) LNH (1)
Fiebre/Fiebre y citopenias	18	3 (16,7)	Ziehl-Neelsen+ (1) Plasmocitosis atípica (1) Leishmaniasis (1)	6 (33)	Leishmaniasis (1) LH (3) Granulomatosis (2)
Citopenias	10	2 (20)	SMD (2)	2 (20)	Granulomatosis (1) PCR Tuberculosis+ (1)
LNH/LH	11	3 (21,4)	LAL-T (1) Leishmaniasis (1) Agranulocitosis (1)	3 (21,4)	LNH (1) Granulomatosis (2)
Infección oportunista	5	0	-	0	-
Tuberculosis	5	0	-	3 (60)	Granulomatosis (3)
Infección versus LNH/LH	4	0	-	1 (25)	Granulomatosis (1)
Otros (PTI refractoria, Neoplasia, MM, NMPC)	10	3 (30)	Leishmaniasis (2) Plasmocitosis atípica (1)	4 (40)	Hiperplasia megacariocítica (1) Carcinoma Indiferenciado (1) Transformación gelatinosa (1) LNH/Leishmaniasis (1)

**Abreviaturas:** AMO Aspirado de Médula ósea, BMO Biopsia de Médula ósea, LNH Linfoma no Hodgkin, LH Linfoma de Hodgkin, SMD Síndrome Mielodisplásico, LAL-T Leucemia Linfoblástica T, PTI Púrpura Trombocitopénica Inmune, MM Mieloma Múltiple, NMPC Neoplasia Mieloproliferativa Crónica.

**Conclusiones:** Las principales características observadas en MO de pacientes VIH+ fueron eosinofilia, basofilia, diseritropoyesis y fibrosis leve-intensa, características similares a las descritas en series anteriores. El estudio de MO mostró mayor RD en nuestra serie para muestras de pacientes VIH+ con sospecha de tuberculosis (60%), Leishmaniasis (50%) y LNH/LH (16,7%). El AMO presentó RD de 7%, y la BMO de 19,72%. El RD conjunto BMO/AMO fue 26,78%, lo cual muestra que el estudio de MO continúa siendo una herramienta útil en el diagnóstico de fiebre persistente y sospecha de infección en pacientes VIH+.

## PC-118

### MEDIDA FRACCIÓN PLAQUETAS INMADURAS (IPF) EN EL CANAL DE PLAQUETAS PLT-F SYSMEX

Serrando Querol M<sup>1</sup>, Marull Arnall A<sup>1</sup>, Ruiz Fernandez M<sup>1</sup>,

Pérez Del Campo D<sup>1</sup>, Tejerina Fontañá P<sup>1</sup>, Puig-Pey Comas I<sup>1</sup>, Morales-Indiano C<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Dr Josep Trueta; <sup>2</sup>Hospital Germans Trias I Pujol

**Introducción:** Las plaquetas reticuladas (PR) son plaquetas inmaduras liberadas por médula ósea y detectable en un amplio grupo de enfermedades; son un buen indicador de actividad megacariopoyética. Estas plaquetas de nueva producción pueden diferenciarse por citometría de flujo de las maduras por su contenido de RNA. La fracción de plaquetas inmaduras (IPF) puede ser un buen marcador en trombocitopenias y así distinguir un incremento de la trombopoyesis por destrucción periférica de plaquetas de una disminución de trombopoyesis. El analizador Sysmex-XN mediante el canal PLT-F ofrece mayor especificidad que otros analizadores en el recuento de plaquetas. Los valores de IPF y RP no son idénticos cuantitativamente aunque se correlacionan de forma significativa.

**Objetivos:** Analizar si la determinación de IPF es un marcador adecuado para el diagnóstico diferencial de trombocitopenias.

**Pacientes y Métodos:** Se examinaron 100 pacientes: 25 del grupo control, 34 pacientes en quimioterapia (QT), 24 con hepatopatía crónica (HC) y 17 con púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI). Se utilizó como muestra sangre periférica recogida en tubos EDTA-K3; el recuento celular completo se realizó en un analizador Sysmex-XN; el recuento de plaquetas se realizó por impedancia (PLT-I) y en el canal de fluorescencia (PLT-F). La medida de IPF se realizó en el canal PLT-F y se expresó en%. Se procedió a un análisis de curva ROC para determinar la precisión diagnóstica de IPF%.

**Resultados:** El recuento de plaquetas para el grupo control, QT, HC y PTI fue 254.58±53.8, 60.00±30.6, 78.00±15.9 y 54.29±26.6x10<sup>3</sup>/uL, respectivamente. Los niveles de IPF% en PTI estuvieron significativamente incrementados en comparación con el grupo control (grupo control: 5.59±3.1; PTI: 19.57±7.9; P<0.001). Se observó una correlación inversamente significativa entre IPF% y el recuento de plaquetas en los canales PLT-I (r= -0.281; p<0.01) y PLT-F (r= -0.267; p<0.01). IPF% fue claramente diferente en ITP comparado con otras trombocitopenias (PTI: 19.57±7.9; QT: 6.47±4.1; HC: 7.03±3.1; p<0.001). Se obtuvo un AUC significativo en el análisis ROC: 0.949 (IC95%: 0.877-1.000; p<0.001). El mejor punto de corte para IPF% fue 11,7% (sensibilidad 88,2% y especificidad 91,5%); este parámetro puede ser usado para distinguir una PTI del resto de trombocitopenias.

**Conclusión:** IPF es un parámetro clínicamente útil relacionado con RP que puede ser medido utilizando analizadores hematológicos. Se ha sugerido IPF% como un marcador útil para el diagnóstico diferencial de enfermedades con recuentos anormales de plaquetas y predicción de recuperación plaquetar.

## PC-119

### EVALUACIÓN DEL NUEVO CONTADOR HEMATOLÓGICO UNICEL® DXH 800 - BECKMAN COULTER EN EL ESTUDIO CITOLÓGICO DE LOS LÍQUIDOS BIOLÓGICOS

Batalha Reis AM, Matos S, Meireles F, Pinto T, Limão L, Silva P, Antunes C, Amaro S, Simões C, Silva C, Azevedo AP, Rodrigues R, Sidor Y, Viana J, Costa T, Correia Júnior E

Hospital São Francisco Xavier

**Introducción:** El análisis citológica de los líquidos biológicos (LB) en un laboratorio con un alto rendimiento de muestras y altamente automatizado, es un proceso largo y complejo debido a las características de las muestras, el grado de complejidad del análisis, y la necesidad de un tiempo de respuesta corto. Este estudio es útil en el diagnóstico diferencial entre la enfermedad reactiva, infecciosa o maligna. La demora en la institución de una terapia antimicrobiana puede dañar irreversiblemente una articulación o empeorar el pronóstico en los casos de infección. Los avances tecnológicos han permitido que los equipos hematológicos agilicen este proceso, lo que hace el análisis automático adecuado para la mayoría de los LB. El objetivo del presente trabajo fue la evaluación del desempeño del nuevo equipo Unicel® DXH800- Coulter en el recuento de células nucleadas (CN) y diferencial celular (DC).

**Material y Métodos:** 90 muestras de líquidos serosos (peritoneal, pleural, pericárdico) y derivados de líquidos, diálisis peritoneal crónica ambulatoria (DPCA) y muestras de lavado broncoalveolar (LBA), recogidas en EDTA o sin anticoagulante. Unicel® DXH800- Coulter: análisis por impedancia y dispersión de la luz en varios ángulos Estudio comparativo del recuento de CN del Unicel® DXH800 y del Coulter LH780 en uso en

el laboratorio, con el método de referencia (cámara de Nageotte, 2 recuentos por 2 observadores independientes), y Unicel® DXH800 DC con la DC Manual en frotis obtenidos por citocentrifugación y teñidas por tinción de Wright.

**Resultados:** Precisión: 10,7% (52CN/uL), 2,3% (245CN/uL), 2,8% (785NC/uL); Linearidad:  $y=38+1,00x$  y  $r^2=0,999$ ;  $CN < 100 / uL$   $y=8+1,34x$  y  $r^2=0,999$ ; Fiabilidad  $> 25$  CN/uL. Comparación con el método de referencia, Passing-Bablok regresión: a) DXH800:  $y=8+1,12x$  y  $r^2=0,974$ , b) LH780:  $y=59+1,24x$  y  $r^2=0,969$ . Correlación baja en la DC.

**Conclusión:** Los resultados de Unicel® DXH800 fueron significativamente mejores en comparación con el Coulter LH780 en el recuento de CN. Más evidente aún a valores bajos,  $CN < 200$  y  $< 60/uL$  (grafico 1y2), con un impacto significativo en el LBA y DPCA. Este hallazgo, combinado con una buena reproducibilidad y linealidad, permitió una importante reducción del trabajo manual, lo que lleva a un acortamiento del tiempo de respuesta y una mayor eficiencia de laboratorio, lo que resulta en un claro beneficio para los profesionales y especialmente para los pacientes.

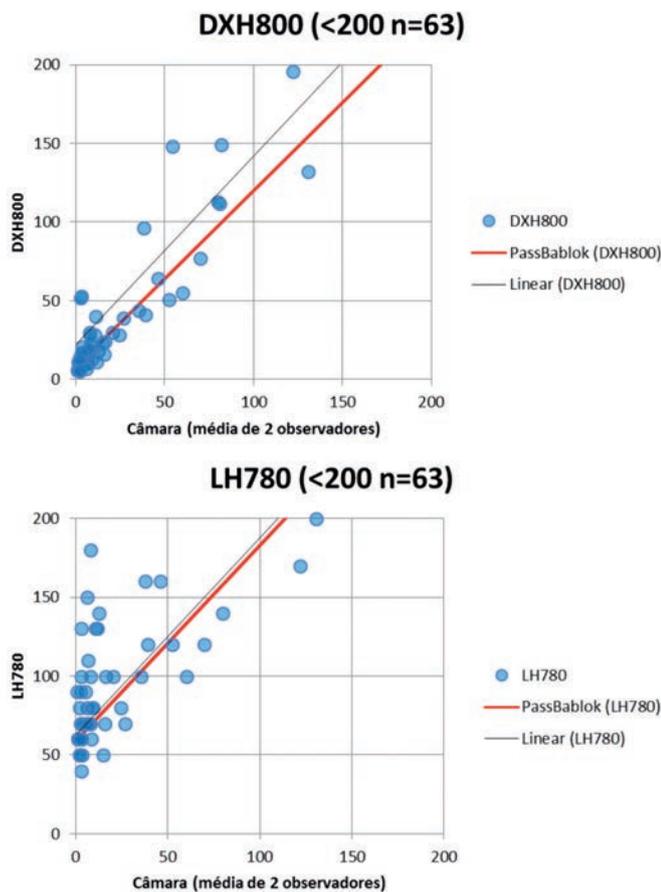


Figure 1. Células Nucleadas – Estudio Comparativo

**PC-120**

**UTILIDAD DE LA ESCALA SAME-TT2R2 EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR Y QUE PRESENTAN UN INR LÁBIL Pese A UNA BUENA ADHERENCIA A DICUMARÍNICOS**

Iturbe T<sup>\*1</sup>, Carrión F<sup>\*</sup>, Castillo JA<sup>^</sup>, Gil I<sup>^</sup>, Consuegra L<sup>^</sup>, Romera M<sup>\*</sup>, Gutiérrez Maria D<sup>\*</sup>, Martínez A<sup>\*</sup>

<sup>1</sup>Servicios de Hematología\* y Cardiología<sup>^</sup> del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena

**Objetivos:** Evaluar la utilidad de la escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> aplicada a una muestra de pacientes con Fibrilación Auricular no valvular (FANV) y con un INR lábil a pesar de una correcta adherencia al tratamiento con Antivitaminas K (AVK).

**Método:** Entre los meses de enero y abril de 2015 y mediante el sistema informático que gestiona todos los pacientes tratados con AVK de nues-

tra Area, se detectaron a pacientes con FANV que tras un mínimo de 6 meses de terapia ininterrumpida con AVK presentaban un Tiempo en Rango Terapéutico (TRT)  $\leq 30\%$ . Los enfermos con historia en Cardiología fueron encuestados por vía telefónica empleando el test de Morinsky-Green, de forma voluntaria y confidencial, para establecer su adherencia a los AVK. Los pacientes adherentes fueron derivados a Consultas de Cardiología para su paso a Anticoagulantes Directos Orales (ADOs). En ellos se valoró posteriormente la escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>.

**Resultados:** Se reclutaron un total de 50 pacientes caucásicos (52% fueron mujeres). La media de edad fue de 75,6 años. El tiempo medio de terapia con AVK fue de 56,3 meses. La muestra estudiada presentaba una puntuación media para la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC de 3,8, mientras que la puntuación media de la escala HAS-BLED fue de 3,2. Todos los pacientes contestaron satisfactoriamente a la encuesta de Morinsky-Green. La máxima puntuación obtenida con la escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> fue de 4 puntos. Un total de 38 pacientes (76%) obtuvieron una puntuación en la escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> entre 0 y 1, mientras que únicamente 12 casos (24%) presentaron una puntuación  $\geq 2$ .

**Discusión:** La escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> cuando alcanza una puntuación entre 0 y 1 pretende diferenciar de manera prospectiva a los pacientes que tendrán buena calidad de anticoagulación con AVK (TRT  $\geq 65\%$ ), de aquellos que, cuando la puntuación de dicha escala sea  $\geq 2$ , presentarán un TRT  $< 65\%$  y podrán requerir de reeducación o de paso a ADOs. Los pacientes de nuestro estudio se autorreferenciaron como adherentes a los AVK y presentaron un TRT muy inferior al 65%, sin embargo, al aplicar la escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, en únicamente el 24% de ellos se alcanzó una puntuación  $\geq 2$  que permitiera pronosticar un TRT tan bajo ( $\leq 30\%$ ). Varias son las explicaciones para dichos resultados. En primer lugar, la población de referencia que sirvió para confeccionar la escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> es diferente a la de nuestra muestra en cuanto a su composición étnica y también en lo escasamente que en aquella está representada el grupo con un TRT  $< 30\%$ . Finalmente, el hecho de que todos nuestros pacientes fueran adherentes a los AVK puede introducir algún tipo de sesgo, al soslayar el efecto que sobre la falta de adherencia a la terapia con AVK pudiera tener alguna de las variables incluidas en la escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>.

**Conclusiones:** la escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> demostró tener escasa utilidad en una muestra de pacientes de nuestra Area con FANV y un TRT  $\leq 30\%$  pese a tener una adecuada adherencia a los AVK.

**PC-121**

**PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD EN HEMATOLOGÍA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA. RESUMEN ANUAL DE LOS RESULTADOS DE LOS MÓDULOS DE HEMOSTASIA DE 2014**

Gutierrez Bassini G<sup>1</sup>, Reverter JC<sup>1</sup>, Jou JM<sup>1</sup>, Tàssies D<sup>1</sup>, Beneitez D<sup>2</sup>, Merino A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic Barcelona; <sup>2</sup>Hospital Vall d'Hebron

En el módulo de coagulación participaron 527 laboratorios, con un total de 645 analizadores.

**Tiempo de protrombina:** Se enviaron 11 controles de nivel normal (Ratio $\approx$ 1), 7 de nivel patológico 1 (Ratio $\approx$ 3) y 6 de nivel patológico 2 (ratio $\approx$ 6). Se constituyeron 6 grupos de intercomparación que mostraron diferencias en los ratios de los niveles patológicos, con valores entre 3,06 y 3,43 para el nivel 1 y entre 5,48 y 6,34 para el nivel 3, correspondiendo a los grupos IL ACL+ Hemosil PT Fib HS Plus y Siemens Thromborel respectivamente. El grupo Stago Neoplastin obtuvo los CV% más bajos para los niveles normal y patológico 1 (3,42 y 5,87%) y el grupo IL ACL Top+Hemosil Recombiplastin para el Nivel patológico 2 (6,84%).

**Tiempo de trombolastina parcial:** Los valores extremos de Ratios de los plasmas de nivel patológico 1 oscilaron entre 1,39 (IL Hemosil Synthasil) y 2,00 (Siemens Pathromtin) mientras que los de nivel patológico 2 lo hicieron entre 1,77 (IL Hemosil aPTT SP) y 2,76 Siemens Pathromtin). Los CV% más bajos correspondieron al grupo IL Hemosil Synthasil, con valores de 4,48; 3,81 y 3,77% para los niveles normal y patológicos 1 y 2 respectivamente.

**Fibrinógeno:** Se consideraron 8 grupos de comparación, 4 de los cuales corresponden a fibrinógeno derivado. La variación en la concentración de fibrinógeno entre los distintos niveles de muestra es muy baja, entre 2,4 y 2,5 g/L. Los Cv% extremos correspondieron a los grupos Stago STA Fib (7,08%) y Derivado II Hemosil PT Fib HS Plus (18,5%).

**Factor viii:** Se enviaron 4 muestras de nivel normal (90-100 UI/mL) y 4 de patológico (23-30 UI/mL). Los resultados se valoran de acuerdo con el método utilizado (cromogénico o coagulativo). No se observaron di-

ferencias ni en los valores de media ni en los CV% (13%) entre ambos grupos de comparación.

**Tao:** En 2014 se inscribieron 143 laboratorios. Se enviaron dos muestras con valores de INR entre 1 y 5. Las muestras con INR inferior a 3 tuvieron CV del 5%, mientras que las que tenían valores entre 3 y 5 tuvieron CV del 10-15%.

**Proteína C:** Este programa se inició en 2014 con 30 laboratorios inscritos. Se enviaron 5 controles con nivel cercano al 30% y 3 con nivel de 100%. Los CV globales fueron de 13 y 8% respectivamente.

## PC-122

### MANUAL O DIGITAL? DESEMPEÑO DO CELLAVISION DM1200

Brizado H, Paramés F, Carriço F, Miranda A, Melo Cristino J

Centro Hospitalar Lisboa Norte

**Introducción:** La observación de frotis de sangre periférica es una importante prueba en el laboratorio, muchas veces obligatoria para la correcta reclasificación de los leucocitos. CellaVision DM1200 es un sistema automatizado, que realiza dicha prueba, permitiendo la adquisición de imágenes digitales de los leucocitos, su clasificación y muestra dichas imágenes para su observación y validación por parte del facultativo. Las ventajas del método digital en relación con la microscopía clásica incluyen: capacidad de almacenamiento de imágenes para su posterior revisión, control de calidad, herramientas para formación y un gran potencial de ahorro en recursos.

**Objetivos:** Comparación del método de ensayo (analizador hematológico automatizado CellaVision DM1200AB, Lund, Sweden) con el método de referencia (recuento diferencial de leucocitos con microscopio óptico) en relación a la especificidad y sensibilidad clínicas.

**Material y Métodos:** Se seleccionaron 219 muestras de sangre periférica a partir de los valores obtenidos por los analizadores de hematología, clasificados en normales y patológicos según el recuento de leucocitos, el punto de corte se estableció en  $c 1.000 \times 10^9 / L$ . Para cada muestra se realizaron dos frotis de sangre periférica, posteriormente analizados independientemente por dos operadores, por el método de ensayo (100 leucocitos para cada frotis) y el método de referencia (recuento diferencial de 200 leucocitos por observador). Fueron excluidos, de acuerdo con el protocolo utilizado, las muestras con recuentos de leucocitos por debajo de 100 (suma de dos frotis) realizadas con el método de ensayo; resultando al final 201 muestras. Se obtuvo para cada tipo de células la correlación entre los resultados del método de ensayo y el método de referencia.

**Resultados:** Se analizaron 201 muestras, 94 normales y 107 patológicas. La desviación estándar entre los dos observadores para cada tipo de células osciló entre el 2% y 0% para el recuento manual y 4,3% y 0% para el método de ensayo. Los coeficientes de correlación entre los dos métodos variaron de 0.964 (neutrófilos) y 0.483 (basófilos). Con el método de ensayo no fueron identificadas un promedio de 4% de las células (que van del 29% al 0%). Después de la clasificación de estas células y verificación de todas las tipos, se obtuvieron los siguientes coeficientes de correlación ( $r^2$ ): 0.964 (neutrófilos), 0.949 (linfocitos), 0.777 (monocitos), 0.921 (eosinófilos) y 0.483 (basófilos). La especificidad y sensibilidad para granulocitos inmaduros fueron, respectivamente, 97% y 83%; para blastos fue 99% y 100%; para los eritroblastos fue de 98% y 100%.

**Conclusiones:** Los coeficientes de correlación en los diferentes tipos de células fueron similares o mejores que los publicados anteriormente. Este estudio confirma, una vez más la capacidad de este equipo para integrarse en un laboratorio de Hematología.

## PC-123

### MACROFAGOS CON HEMOSIDERINA: PAPEL EN LA DETECCIÓN DE SOBRECARGA FERRICA

Alonso Alvarez S, Sendín MP\*, Davila J, Caballero JC, González V, López F, García L, Ferré Ó, Arratibel N, Baile M, Veiga A, Pérez E, Caballero MD, Sánchez-Guijo F, López O, Martín A, Vidriales MB, Puig N, Del Cañizo MC, Díez-Campelo M

Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL; IBMCC (USAL-CSIC)

**Introducción:** La sobrecarga férrica es una complicación de las enfermedades hematológicas como la leucemia mieloblástica aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SMD). Se asocia con pronóstico desfavorable. En el contexto del trasplante de progenitores de médula ósea (TPH) se ha confirmado también su impacto en supervivencia, disminuyéndola,

al asociarse con aumento de las infecciones, toxicidad hepática y alteraciones del injerto, entre otras complicaciones. La determinación de la sobrecarga férrica se realiza con marcadores séricos (ferritina, transferrina), con técnicas de imagen (RMN) y con técnicas de inmunohistoquímica (Perls); las tinciones rutinarias (H&E, Giemsa) también permiten detectar en muchos casos depósitos de hemosiderina<sup>1</sup>

**Objetivos:** Analizar la correlación entre los macrófagos con acúmulos de hemosiderina (MCH) en el aspirado de MO (AMO), utilizando las técnicas de rutina, y los marcadores séricos de sobrecarga férrica en una serie de pacientes de nuestro centro.

**Métodos:** Se revisaron las MO de 27 pacientes de nuestro centro (11 mujeres, 16 varones) y se analizó la presencia de macrófagos con hemosiderina en el AMO de reevaluación de la enfermedad. De forma concomitante, se revisó el nivel de ferritina en el momento del AMO. Se realizó el análisis estadístico con la herramienta informática SPSS versión 20.0.

**Resultados:** La media de edad fue 45 años (DT 18,8 años). La distribución de patologías fue: LMA n=11, SMD n=2, mieloma múltiple (MM) n=2, leucemia linfobástica aguda (LLA) n= 3, leucemia linfática crónica (LLC) n=1, leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) n=2, linfoma no Hodgkin (LNH) n= 1, micosis fungoide (MF) n=1, adrenoleucodistrofia n=1, talasemia n=1, leucemia de células plasmáticas n=1. De 27 pacientes, 21 (78%) fueron evaluados preTPH: 5 no presentaban acúmulos de hemosiderina en macrófagos (24%) y 15 sí (74%) y en 1 el AMO no fue valorable por ausencia de grumo. Los 27 fueron reevaluados en el postTPH: 4 (17%) no presentaban MCH y 20 (83%) sí. En los otros 3 la técnica no fue valorable por no aspirarse grumo. La mediana del valor de ferritina fue 1322 ng/ml ( $P_{25}-P_{75}= 490-2490$ ); en las determinaciones pre TPH fue 1206 ng/ml (24-3596), y en el post TPH fue 1542 ng/ml (521-3415). En el preTPH, 12/15(80%) con MCH en el AMO tenían ferritina >1000ng/ml, y en los que no se observaron MCH, sólo 1/5 tenía niveles de ferritina >1000 ng/ml ( $p=0,03$ ). En el postTPH, de 16 pacientes con MCH, 13(81%) tenían ferritina >1000 ng/ml y 3(9%)no. Del grupo que no tuvo MCH, ninguno tuvo ferritina>1000 ng/ml ( $p=0,007$ ). Los niveles de ferritina fueron significativamente inferiores ( $p=0,02$ ) en los pacientes sin MCH (637 ng/ml vs 2395 ng/ml). Ver gráfico 1.

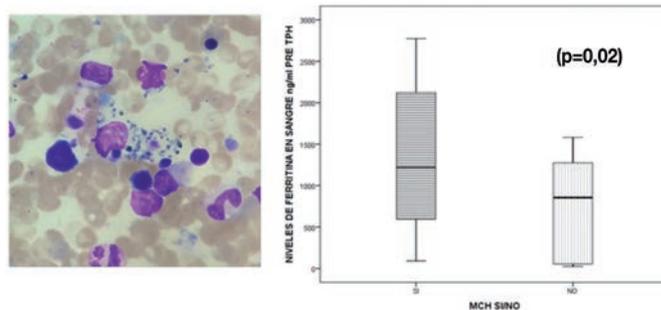


Figure 1.

**Conclusiones:** La determinación de MCH en el AMO preTPH, utilizando las técnicas rutinarias, constituye una prueba sencilla y económica. Hemos observado una asociación entre la presencia de MCH y los niveles de ferritina en los pacientes con sobrecarga férrica sometidos a TPH. La observación de MCH en la reevaluación previa a TPH debe alertar al hematólogo de la presencia de sobrecarga férrica, y podría tener valor incluso en la ausencia de niveles elevados de ferritina.

## Bibliografía

1. J Clin Pathol 2005; 58:269-272

## PC-124

### PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD EN HEMATOLOGÍA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA. RESUMEN ANUAL DE LOS RESULTADOS DE LOS MÓDULOS DE HEMATIMETRÍA, HEMOGLOBINAS A2 Y FETAL Y VSG DE 2014

Gutierrez Bassini G<sup>1</sup>, Reverter JC<sup>1</sup>, Jou Josep M<sup>1</sup>, Tàssies D<sup>1</sup>, Beneitez D<sup>2</sup>, Merino A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic Barcelona; <sup>2</sup>Hospital Vall d'Hebron

**Hemograma:** En 2014 se inscribieron 527 laboratorios al programa Hematología General y se controlaron un total de 787 analizadores de he-

mograma. Las muestras enviadas tuvieron el siguiente rango de valores: leucocitos (Leu): 0,9 a 24,5x10<sup>9</sup>/L; hemoglobina (Hb): 70 a 170 g/L, hematocrito (Hto): 0,20 a 0,54 L/L y plaquetas (Plq): 15 a 275x10<sup>9</sup>/L. El número de grupos de comparación fue de 13. Los CV% medios oscilaron entre 2,7% (Sysmex XN) y 15,1% (Abbott Cell Dyn 3200+Ruby) para Leu; entre 1,1% (Sysmex XT1800 - XT2000) y 2,8% (Coulter ACT) para Hb; entre 1,9% (Sysmex XE) y 5,3% (Coulter ACT) para Hto y entre 4,5% (Sysmex XE) y 12,4% (Coulter ACT) para Plq.

**Recuento diferencial leucocitario:** Se envían muestras específicas para cada tipo de analizador por lo que los resultados no pueden valorarse conjuntamente. Se incorporaron los analizadores Sysmex XN a este programa y requirieron de instrucciones específicas del fabricante para el procesamiento de los controles. Las matrices de muestras correspondientes a los analizadores Siemens, Sysmex y Horiba se deben procesar en modo control de calidad. Los resultados de los analizadores Coulter y Sysmex se valoran teniendo en cuenta el modelo del analizador. Los CV% medios tuvieron los siguientes valores extremos: Neutrófilos: 2% (Abbott y Siemens) y 6% (Coulter); Linfocitos: 4% (Sysmex) y 13% (Horiba). Monocitos, Eosinófilos y Basófilos presentan importantes variaciones de recuento entre las distintas matrices, con el consiguiente rango amplio de CV%.

**Recuento automático de reticulocitos:** Los valores extremos de los 3 niveles de muestras enviados estuvieron entre 1 y 10%. Los resultados se valoraron en 5 grupos de comparación, Abbott+Horiba, Siemens, Coulter, Sysmex XE+XN y Sysmex XT. Los CV% medios oscilaron entre 9% (Sysmex XE+XN) y 20% (Siemens).

**Hemoglobinas A2 y fetal:** Los controles que se utilizan en este programa no son aptos para los analizadores de electroforesis capilar. Se constituyeron 3 grupos de intercomparación de resultados: Menarini Adams, BioRad D10 y BioRad Variant. En la dosificación de la Hemoglobina A2, el grupo BioRad Variant obtuvo los CV% más bajos (5,2 y 4,9%) para los niveles de muestra 1 y 2 respectivamente, frente a 11,6 y 7,9% obtenidos por el grupo Menarini Adams. En la dosificación de la Hemoglobina Fetal, BioRad D10 mostró los CV% más bajos (5,4 y 3,3%), frente a 12,4% (BioRad Variant) y 7,4% (Menarini Adams) también para los niveles 1 y 2 respectivamente.

**Vsg:** Se utilizaron 3 niveles de muestra de la matriz específica para analizadores Alifax y 2 niveles de las muestras aptas para el resto de analizadores. El grupo Alifax presenta pocas diferencias en los CV% entre los distintos niveles de muestra (16,9; 14,9 y 13,5%). El resto de analizadores se agruparon en 4 grupos de intercomparación de resultados, de los cuales tres corresponden a equipos Menarini y el cuarto es un grupo miscelánea. Los CV% de las muestras de nivel bajo (7-10 mm/h) oscilaban entre 24,6 y 36,4% y el de las muestras altas (75-90 mm/h) entre 11,9 y 25,4%.

## PC-125

### SENSIBILIDAD DE LA ALARMA DE AGREGADOS DE PLAQUETAS EN EL CANAL PLT-F SYSMEX XN

Marull Arnall A<sup>1</sup>, Ruiz Fernández M<sup>1</sup>, Pérez del Campo D<sup>1</sup>, Tejerina Fontaña P<sup>1</sup>, Puig Pey Comas I<sup>1</sup>, Bayo Ramírez M<sup>2</sup>, Morales-Indiano C<sup>3</sup>, Serrando Querol M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Clínic ICS. Hospital Dr. Josep Trueta. Girona; <sup>2</sup>Roche Diagnostics. Sant Cugat del Vallés, Barcelona; <sup>3</sup>Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

**Introducción:** La detección de citopenias en el hemograma es de vital importancia para el diagnóstico de un amplio grupo de patologías. La trombocitopenia es uno de los criterios más relevantes en el proceso de selección de hemogramas para revisión del frotis de sangre periférica (SP), método considerado de confirmación de la alteración citológica detectada. Para el cribado de estas citopenias se usan criterios numéricos (recuento de plaquetas <100x10<sup>9</sup>/ml) así como la aparición de alarmas. El analizador Sysmex-XN dispone de tres canales de medida para plaquetas: impedancia; método óptico (canal de medida de Reticulocitos RET) y mediante fluorescencia (canal de medida PLT-F). La aparición de la alarma de agregados (*Clumps*) en las muestras con o sin trombopenia requiere confirmación morfológica para descartar pseudotrombopenia. El objetivo de nuestro estudio es conocer sensibilidad y especificidad de la alarma de agregados de plaquetas del canal PLT-F.

**Pacientes y Métodos:** En nuestro laboratorio se analizan aproximadamente 1300 hemogramas/día; la muestra usada fue sangre total EDTA-K<sub>3</sub>. Realizamos frotis SP mediante extensor-teñidor Sysmex SP1000

(May-Grünwald-Giemsa). Seleccionamos 26.993 hemogramas (enero 2015); las muestras con plaquetas <100x10<sup>9</sup>/ml fueron analizadas adicionalmente en el canal PLT-F. La alarma de agregados de plaquetas se mide de forma semicuantitativa (positiva en el analizador en el intervalo 100-300); en los hemogramas en los que aparece esta alarma se realiza también la medida PLT-F independientemente de la cifra de plaquetas. El número total de muestras analizadas en el canal PLT-F fue de 755: 686 con trombopenia periférica y 77 con alarma de agregados de plaquetas y/o trombopenia. En todos los casos se usó como método de referencia para el recuento de plaquetas análisis del frotis SP mediante microscopía digital (CellaVision DM96).

**Resultados:** La prevalencia de la alarma de agregados de plaquetas es del 2,81%. De las 678 muestras analizadas con cifras de plaquetas inferiores a <100x10<sup>9</sup>/ml, 667 mostraban en trombocitopenia sin agregados en el frotis SP. Se comprobaron 11 falsos negativos (FN), presentando en SP agregados de plaquetas sin la correspondiente alarma en el analizador. De 77 muestras con la alarma *Clumps* analizadas, 7 mostraron ausencia de agregados siendo clasificadas después del análisis del frotis SP como trombocitopenia (falsos positivos, FP). La sensibilidad de la alarma de agregados de plaquetas del canal PLT-F del Sysmex XN es del 86% (intervalo de confianza 95%, 0.79-0.94) y especificidad del 99% (intervalo de confianza 95%, 0.98-1). El valor predictivo negativo (VPN) de la alarma es 98% (intervalo de confianza 95%, 0.97-0.99).

**Conclusión:** La elaboración de reglas expertas es imprescindible en laboratorios de hematimetría para poder cribar aquellas muestras que por criterios cuantitativos y/o cualitativos requieren la observación del frotis de SP. En el Sysmex XN la aparición de la alarma de agregados de plaquetas presenta un buen VPN que junto con una elevada sensibilidad y especificidad del canal PLT-F nos permite usarlo en el proceso de selección de muestras a revisar al microscopio. La observación de FN no nos permite usar esta alarma como criterio para descartar en muestras en las que aparece la observación del frotis de SP aunque es orientativa.

## PC-126

### PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD: REVISIÓN DEL FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DURANTE CUATRO AÑOS DE EXPERIENCIA

Merino González A, Gutiérrez Bassini G, Reverter Calatayud JC  
Hospital Clínic de Barcelona

**Introducción:** El examen microscópico de las células de sangre periférica (SP) es una importante herramienta diagnóstica. Por esta razón la SEHH decidió establecer un programa de evaluación morfológica del frotis de SP. Se han evaluado los resultados obtenidos después de 4 años de experiencia (2011-2014) en el Programa sobre Revisión del Frotis de SP.

**Métodos:** Un total de 24 extensiones de SP se tiñeron con MGG y se enviaron a los participantes (116) cada 2 meses: 2 leucemia mielocítica aguda (LPA), 4 tricoleucemias (HCL), 1 anemia de células falciformes (SCA), 2 linfomas de células del manto (LCM), 1 linfoma folicular (LF), 1 síndrome de Sézary (SS), 1 mononucleosis infecciosa, 6 leucemias mieloides agudas (LMA), 1 linfoma-linfoblástico B (LLA-B), 1 mielofibrosis primaria (MFP), 2 leucemia mieloide crónica (LMC), 1 síndrome de Bernard-Soulier (SBS) y 1 *Plasmodium falciparum* (PF). Se incluyó edad, sexo, datos clínicos, hemoglobina, recuento de leucocitos, hematíes y plaquetas del paciente. Se seleccionaron hasta 4 alteraciones morfológicas utilizando una lista de codificación, orientación diagnóstica morfológica y las anomalías citogenéticas/inmunofenotípicas esperadas. Posteriormente se emitió un informe con: 1) alteraciones morfológicas identificadas y las de referencia, 2) frecuencia de las alteraciones y diagnósticos más seleccionados, 3) resumen de la historia clínica y resultados de las pruebas complementarias, 4) fotografías de las células diana y 5) discusión integrada del caso.

**Resultados:** En los envíos de LPA, un 87% y 97% de los participantes informaron el diagnóstico correcto. Los tricoleucocitos fueron detectados por un 81%, 83%, 94% y 86% de los participantes. Asimismo, un total de 94% de ellos informo drepanocitos en el frotis correspondiente a SCA. En los casos de LCM, LF y SS, los porcentajes de aciertos no fueron tan buenos: 51 y 34% para el LCM, 17% para el SS y 45% para el LF, lo que confirma que las células linfoides atípicas son las más difíciles de clasificar por morfología. A resaltar los buenos resultados obtenidos en los frotis con células linfoides reactivas (99%) y con neoplasias de células precursoras, ya que los participantes que informaron la presencia de blas-

tos fueron de 99/97/96/93/90/97% para la LMA y del 97% para la LLA. Un 68% de los participantes sugirieron el diagnóstico correcto de MFP, y un 87 y 94% el de LMC mediante la observación del frotis. Finalmente, las plaquetas anormales en el SBS fueron vistas por el 96%, y los parásitos intraeritrocitarios tipo *Plasmodium* por el 98%.

**Conclusión:** El Programa de Revisión del frotis de SP constituye un instrumento útil de valoración de competencias en morfología sanguínea, primer paso en el diagnóstico morfológico de enfermedades hematológicas y de gran ayuda para la indicación de otras pruebas complementarias.

## PC-127

### ESTUDIO POBLACIONAL DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN EL ÁREA DE GIRONA (2012-2014)

Marull Arnall A<sup>1</sup>, Coll Jordà R<sup>2</sup>, Ruiz Fernández M<sup>3</sup>, Ramírez Malagón M<sup>4</sup>, Queralt Moles X<sup>3</sup>, Serrando Querol M<sup>4,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Clínico ICS Girona.Hospital Dr. Josep Trueta.; <sup>2</sup>Laboratorio Hematología. Institut Català Oncologia; <sup>3</sup>Laboratorio Clínic ICS; <sup>4</sup>Hospital Dr. Josep Trueta; Girona

**Introducción:** Las hemoglobinopatías son alteraciones cualitativas o cuantitativas de la globina secundarias a mutaciones genéticas, cuya consecuencia puede ser una modificación estructural (hemoglobinopatías estructurales) o una disminución de la síntesis de una cadena globínica estructuralmente normal (talasemias). Es importante hacer un diagnóstico precoz de estas enfermedades así como un screening prenatal para identificarlas en la fase pre-sintomática y poder tratarlas cuando sea necesario, como por ejemplo en la drepanocitosis. El objetivo del estudio es determinar la incidencia de los diferentes tipos de hemoglobinopatías en nuestra población y su distribución entre los diferentes grupos étnicos.

**Material y Métodos:** Durante 2012-2014, 2444 muestras del Hospital Trueta de Girona fueron analizadas por cromatografía líquida de alta resolución (BioRad D 10). Esta prueba era procesada según criterio médico o facultativo del laboratorio teniendo en cuenta edad, hemograma, ferritina y morfología eritrocitaria.

**Resultados:** De las 2444 muestras analizadas, 42% (1079) tuvieron una hemoglobinopatía. La más común fue la hemoglobina S con 388 muestras, seguida de la  $\beta$ -talasemia menor, con 358. En relación a las hemoglobinopatías variantes, la más frecuente fue  $\alpha$ -talasemia (que no se detecta por HPLC) seguida de  $\beta\delta$ -talasemia.

Tabla 1.

	2012	2013	2014	Total
$\beta$ -talasemia menor	68	145	145	358
Hemoglobina S	102	158	128	388
Hemoglobina F	5	25	38	68
Hemoglobina C	12	31	35	78
Hemoglobinas variantes	7	32	10	49
Anemia ferropénica	87	212	226	525
No hemoglobinopatía	285	389	304	978
Total	566	992	886	2444

**Conclusión:** Debido al incremento de la inmigración en los últimos años en nuestra área se observa un aumento de hemoglobina S superando a la  $\beta$ -talasemia menor como hemoglobinopatía más prevalente en nuestra población. Sería útil un diagnóstico más preciso para prevenir estas enfermedades hereditarias y aumentar la efectividad de la HPLC.

## PC-128

### UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA EXTENSIÓN DE SANGRE PERIFÉRICA COMO PRUEBA COMPLEMENTARIA AL HEMOGRAMA

García-Alcalá Hernández M, Varo Sánchez Gema M, Da Silva Cabañero B, Juncos Tobarra MdlA, Juan García P, Vicente Gutiérrez L, Pico Rico L, Gómez García JC, Navarro Casado L  
Complejo Hospitalario Universitario De Albacete

**Introducción:** La correcta interpretación del hemograma y de la extensión de sangre periférica constituye una prueba con frecuencia determinante en el diagnóstico de múltiples enfermedades hematológicas, entre otras patologías. En el laboratorio tiene especial importancia llevar a cabo un correcto cribado en la petición de la extensión de sangre periférica como herramienta diagnóstica, con el fin de aportar información complementaria clave para un diagnóstico precoz.

**Objetivos:** El objetivo planteado es evaluar la utilidad diagnóstica de la revisión del frotis de sangre periférica en la identificación de las principales patologías hematológicas en nuestro hospital.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo de todos los hemogramas con revisión microscópica de extensión en sangre periférica realizados en el laboratorio de urgencias durante un periodo de seis meses. El protocolo de actuación en el laboratorio se basa en las recomendaciones del 2005 propuestas por el grupo Internacional en Hematología. Este protocolo considera dentro de los valores aceptados un límite inferior a 5% de células grandes no identificadas (LUC) y un conteo de plaquetas (PLT) superior a  $10^5/\mu\text{L}$ . En el caso de que dichos parámetros del hemograma superen estos puntos de corte, se recomienda proceder a la realización del frotis para descartar una posible patología hematológica.

**Resultados:** Se procesaron un total de 47.875 hemogramas y, complementando a los que lo precisaron, 731 frotis. Las dos causas mayoritarias por las que se llevó a cabo la realización de frotis fueron un LUC por encima del 5% (lo que supuso un 24,5% de los casos) y unas plaquetas por debajo de  $10^5/\mu\text{L}$  (22,7%). El resto de los frotis fue debido a diversas causas entre las que se encuentran: fórmula leucocitaria invertida, petición facultativa, monocitosis, déficit de mieloperoxidasa y alteraciones de varios parámetros. Los resultados de la revisión microscópica de las causas más frecuentes (LUC >5% y PLT < $10^5/\mu\text{L}$ ) se muestran en la tabla siguiente:

Tabla 1.

Frotis	Revisión microscópica	VPP
LUC >5%(n=186)	131 frotis patológicos confirmados	70.4%
Plaquetas <105/ L (n=166)	152 frotis patológicos confirmados	91.6%

**Conclusiones:** Nuestros hallazgos muestran un elevado VPP para el examen del frotis en sangre periférica, lo que confirma su utilidad diagnóstica así como su gran aplicabilidad en el seguimiento de las alteraciones hematológicas más frecuentemente encontradas en el laboratorio clínico.

## PC-129

### ACREDITACIÓN MEDIANTE LA VERIFICACIÓN DE PRUEBAS DE COAGULACIÓN EN EL LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA DEL AGSEM-AXARQUÍA

Ballesteros Martín I, Arribas Arnaiz AI, Romero Alcántara MJ  
Hospital Comarcal Axarquía

La norma ISO 15189 especifica que los métodos empleados por el laboratorio deben estar perfectamente validados y que toda la información referida a su rendimiento (precisión, veracidad, exactitud, etc.) ha de estar registrada. El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) define verificación como "confirmación del cumplimiento de los requisitos especificados por medio del examen y aporte de evidencia objetiva".

**Objetivo:** Verificación de técnicas de coagulación y su incorporación en la lista de análisis acreditados para garantizar el cumplimiento de la norma ISO 1589:2013 en nuestro laboratorio.

Tabla 1.

	I (%) C1	ES C1	I (%) C2	ES C2	I (%) C3	ES C3
TP	4.11	0.79	7.19	1.88	6.8	1.77
FIB	4.09	3.8	1.83	0.75	2.03	1.4

C1: control bajo; C2: control normal; C3: control alto

**Métodos:** Las magnitudes evaluadas fueron el tiempo de protrombina (TP) y fibrinógeno (FIB). El método utilizado es el establecido por la guía EP10-A2 de la CLSI. Se compararon los indicadores analíticos imprecisión y error sistemático con las especificaciones de calidad (EC) establecidas por la Comisión de Calidad Analítica (CCA) de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC). El cálculo de los indicadores analíticos se hizo con tres niveles de control: normal (1), alto (2) y muy alto (3) para el TP y bajo (1), normal (2) y alto (3) para el FIB. Las muestras se analizaron cinco días seguidos con el coagulómetro BCS-XP de Siemens S.L., con la misma secuencia para ambos: 2-2-3-1-2-2-1-1-3-3-2. Los datos basados en la variabilidad biológica (VB) son válidos para evaluar el efecto en la prestación analítica sobre las decisiones clínicas generales. Según la cuantía de la VB y de las prestaciones de la tecnología actualmente empleada, se aplican tres niveles de exigencia: mínimo, deseable y óptimo.

Tabla 2.

	IC95% I	ES CI	IC95% I	ES CI	IC95% I	ES CI
TP	4.11	0.79	7.19	1.88	4.8	1.27
FIB	4.09	3.5	1.83	0.75	2.03	1.4

D1: control base; D2: control normal; D3: control ale

**Resultado:** En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos para los indicadores analíticos de imprecisión (I) y error sistemático (ES) para cada una de las magnitudes evaluadas. Al comparar los resultados con las EC establecidas por la CCA y teniendo en cuenta el nivel de exigencia para cada magnitud, los grados de cumplimiento óptimo, deseable y mínimo para cada parámetro fueron:

- Imprecisión (%):
- Deseable: FIB.
- No cumple: TP. Deseable: TP (INSERT reactivos)
- Para error sistemático:
- Deseable: TP y FIB

**Conclusiones:** La calidad analítica de los resultados de un laboratorio se pueden estimar por indicadores como la I y el ES comparándolos con las EC establecidas. El grado de cumplimiento de dichas especificaciones asegura que los resultados satisfarán las necesidades médicas. Las magnitudes responsables del incumplimiento de las EC suelen ser aquellas con una VB muy baja, o las que la metodología utilizada tiene una variación propia de la técnica como ocurre con el TP. Para la verificación de esta técnica, en cuanto a la I, utilizamos las EC del proveedor, reflejadas en los INSERT de los reactivos. El método para la evaluación preliminar de técnicas analíticas, establecido por la guía EP10-A2 de la CLSI, nos permite la evaluación y la adecuación de las mismas, para poder incorporarlas a la lista de análisis acreditados, según los requerimientos de la norma ISO 15189:2013 y es rápido y sencillo. El autoanalizador BCS-XP cumple los criterios de calidad para la determinación de técnicas de coagulación programada.

**PC-130**  
**ANÁLISIS DE LA ALARMA BLASTOS SYSMEX XN EN HEMATIMETRIA; UTILIDAD DIAGNÓSTICA EN EL CRIBADO POBLACIONAL**

Perez Del Campo D<sup>1</sup>, Marull Arnal A<sup>1</sup>, Ruiz Fernandez M<sup>1</sup>, Puig-Pey Comas I<sup>1</sup>, Tejerina Fontañá P<sup>1</sup>, Morales-Indiano C<sup>2</sup>, Queralt I Moles FX<sup>1</sup>, Serrano Querol M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Clínico Ics Girona. Hospital Dr. Josep Trueta.; <sup>2</sup>Laboratorio Clínico. Hospital Germans Trias I Pujol.

**Introducción:** Los analizadores hematológicos Sysmex XN utilizan la citometría de flujo para medir el diferencial leucocitario WDF (*White Differential Channel*). Adicionalmente disponen de un canal WPC (*White Precursor Cell*) para la detección de precursores inmaduros mieloides y/o linfoides. La aparición de alarmas en el hemograma es una herramienta sensible e útil para la elaboración de criterios de revisión de frotis de sangre periférica (SP) en hemogramas sugestivos de patología. La presencia de precursores inmaduros en SP puede ser indicativa de hemopatías; en este grupo de patologías la cifra total de leucocitos puede ser relevante en la detección de blastos en los autoanalizadores, siendo más frecuente en procesos proliferativos con leucocitosis. El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad del canal WPC en la detección de células precursoras leucocitarias (blastos).

**Métodos:** En nuestro laboratorio se analizan aproximadamente 1300 hemogramas/día; se usan muestras de sangre total EDTA-K<sub>3</sub> en el autoanalizador Sysmex XN. Se analizaron 27500 hemogramas correspondientes a un periodo de un mes (marzo 2015); se realizó el análisis en el canal WPC de 741 muestras en las que apareció la alarma *Blast/abnormal lympho* positiva en el diferencial leucocitario WDF (valor ≥100, límite superior 300). Se consideraron hemogramas patológicos aquellos en los que tras el análisis WPC la alarma *Blasts* se mantuvo positiva. Se confirmaron los casos positivos mediante el análisis citomorfológico. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS v.22 (*Statistical Package for the Social Sciences*).

**Resultados:** En la población estudiada se analizó mediante el canal

WPC un 2.7% del total de las muestras (741 muestras positivas en canal WDF). La proporción de casos en los que se obtuvo la alarma *Blasts* positiva en el WPC fue del 30.5% (IC95%: 27.2%-33.8%). En estas muestras fue necesaria la confirmación en el frotis de SP. En un 69.5% de los casos, el canal WPC no detectó precursores inmaduros leucocitarios; estas muestras fueron consideradas no patológicas confirmando en frotis de SP la ausencia de blastos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el número de leucocitos y la alarma *Blasts*. El número medio de leucocitos [10.507/mcL (IC95%: 9.120-11.893)] en el grupo con alarma *Blasts* negativa fue significativamente menor que en el grupo con alarma *Blasts* positiva [14.149/mcL (IC95%: 10.988-17.310)] (p=0.0192), confirmando así la mayor probabilidad de detectar células inmaduras con cifras de leucocitos más elevadas.

**Conclusiones:** La presencia de precursores inmaduros en el hemograma puede indicar hemopatía; dada la importancia y gravedad de este grupo de patologías es necesaria la elaboración de algoritmos diagnósticos para la detección precoz de este tipo de enfermedades. La medida de precursores del canal WPC es muy útil para elaborar criterios de revisión de frotis de SP. A su vez la detección de blastos en el canal WPC es un buen criterio de selección para la observación del frotis de SP. La confirmación citológica de blastos en SP es de vital importancia para el diagnóstico precoz de procesos malignos.

**PC-131**  
**SISTEMA PARA LA CLASIFICACIÓN AUTOMÁTICA DE LINFOCITOS REACTIVOS Y CÉLULAS LINFÓIDES NEoplásicas**

Alferez Baquero S<sup>1</sup>, Merino A<sup>2</sup>, Bigorra L<sup>3</sup>, Rodellar J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitat Politècnica de Catalunya. CoDALab.; <sup>2</sup>Hospital Clínic de Barcelona; <sup>3</sup>Universitat Politècnica de Catalunya. CoDALab

**Introducción y Objetivos:** Los análisis morfológicos son un punto de partida para la orientación diagnóstica de más del 80% de las enfermedades hematológicas. Sin embargo, no existen valores objetivos para definir variables citológicas. El objetivo de este trabajo es aplicar una nueva metodología para la clasificación automática de diferentes tipos de células linfoides usando imágenes digitales de sangre periférica (SP), incluyendo linfocitos normales, linfocitos reactivos y células linfoides neoplásicas.

Tabla 1.

Tabla 1: Resultados numéricos de la clasificación obtenida mediante el clasificador y diagnóstico integrado comprobado. N: normales, HCL: Tricoleucemia, CLL: Leucemia linfática crónica, FL: Linfoma folicular, MCL: Linfoma de células del manto, BPL: Prolinfocitos B; LR: Linfocitos reactivos.

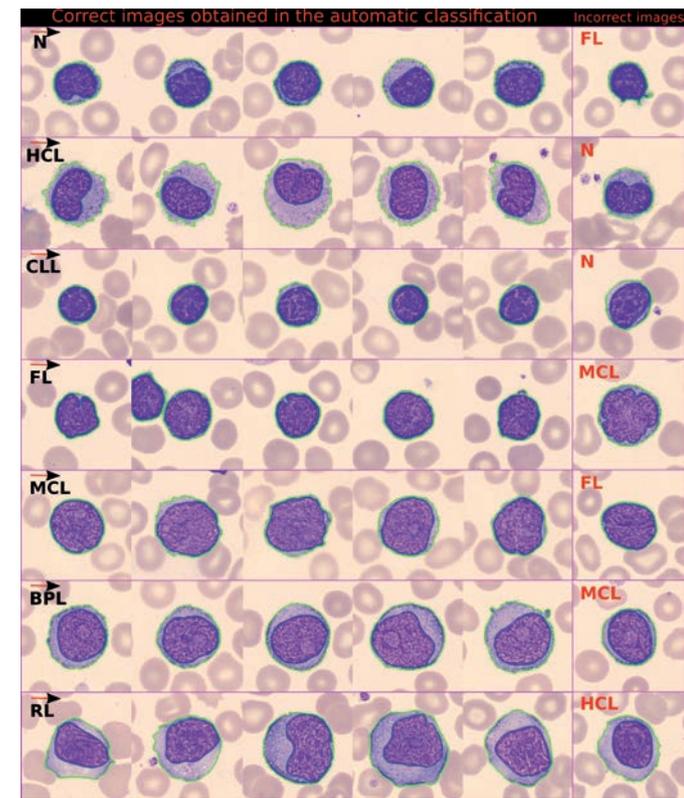
	N	Clasificadas						
		HCL	CLL	FL	MCL	BPL	LR	
Diagnóstico comprobado	N	85.94	1.56	6.88	0.94	1.25	0.94	2.5
	HCL	1.70	94.33	0.57	0	0.57	0.57	2.27
	CLL	1.85	0.35	96.18	0.93	0.23	0.23	0.23
	FL	0.36	0.36	2.54	90.93	5.63	0.00	0.18
	MCL	0.27	0.27	0.41	5.19	90.71	1.78	1.37
	BPL	0.00	0.93	0.00	0.47	3.74	89.25	5.61
	RL	0.49	3.43	0.25	0.00	1.72	0.98	93.14

**Métodos:** Analizamos un total de 3617 imágenes digitales de células linfoides obtenidas a partir de frotis de SP teñidas mediante May Grünwald-Giemsa y obtenidas en el analizador CellaVision DM96. Del total, 320 imágenes correspondieron a linfocitos normales (N), 408 a linfocitos reactivos (LR), 529 a linfocitos vellosos obtenidos de pacientes diagnosticados de tricoleucemia (HCL), 732 de linfoma de células del manto (LCM), 551 de linfoma folicular, 863 de leucemia linfática crónica (LLC) y 214 prolinfocitos B (PLB) obtenidos de pacientes con LLC. Las imágenes se segmentaron en 3 regiones mediante agrupación de color: núcleo, citoplasma y región externa de la célula linfoide y se calcularon 6499 descriptores para obtener información geométrica, de color y de textura de dicha célula. Posteriormente, se seleccionaron los 95 descriptores más relevantes para la clasificación mediante teoría de información. Los descriptores seleccionados fueron utilizados para construir un clasificador usando máquinas de soporte vectorial (SVM) para reconocer automáticamente los diferentes subtipos de células linfoides.

**Resultados:** El clasificador fue evaluado mediante validación cruzada de 10 iteraciones. La exactitud promedio de la clasificación de este procedimiento fue del 92,34%. La Tabla 1 muestra la matriz de confusión para la evaluación del clasificador, en la que cada valor ha sido normalizado por

el número total (verdadero) de células de cada tipo. Las filas representan el verdadero diagnóstico integrado, mientras las columnas representan el diagnóstico predicho por la clasificación. Ejemplos de la clasificación obtenida en los diferentes grupos se muestran en la Figura 1.

**Conclusiones:** El sistema desarrollado ha sido capaz de clasificar automáticamente hasta 7 tipos de células linfoides diferentes: linfocitos normales, reactivos y 5 subtipos de células linfoides neoplásicas. El reconocimiento automático de tan elevado número de tipos de células linfoides distintas no ha sido previamente publicado. En la actualidad se están desarrollando estrategias adicionales para poder incluir en la clasificación automática a otros tipos de células linfoides atípicas B y T, así como células blásticas de diferentes estirpes. El sistema pudiera constituir en el futuro una herramienta de apoyo al diagnóstico diferencial morfológico inicial de los pacientes.



**Figura 1:** Se muestran los resultados de la clasificación. Las diferentes filas corresponden a ejemplos de una correcta clasificación para los 7 grupos de células linfoides analizadas. La última columna muestra algunas de las células clasificadas incorrectamente.

### PC-132

#### CITOPENIAS EN HEPATOPATÍA O MIELODISPLASIA. ¿SON DE AYUDA LOS PARÁMETROS AVANZADOS DE IDENTIFICACIÓN LEUCOCITARIA DE SYSMEX XN?

Teixido Amoros M<sup>1</sup>, Galan Lacoba B<sup>1</sup>, Gomez Arbones J<sup>2</sup>, Rivero Arango E<sup>1</sup>, Gallart Blanco MA<sup>1</sup>, Prieto Labiano J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Arnau De Vilanova; Lleida; <sup>2</sup>Universitat De Lleida

**Fundamento:** Son diversas las causas de citopenia en sangre periférica. Una de las más comunes es la hepatopatía, que puede plantear diagnóstico diferencial con mielodisplasia (SMD). Los analizadores hematológicos de la serie XN de Sysmex proporcionan resultados de investigación de la serie blanca relacionados con la complejidad o dispersión lateral de luz (NEUT-X: canal [NE-SSC (ch)], con el contenido en ácidos nucleicos y proteínas de los neutrófilos (NEUT-Y: canal [NE-SFL (ch)] y otros resultados relacionados con la dispersión frontal de la luz, densidad y tamaño celular (NEUT-Z: canal [NE-FSC (ch)]. Con anterioridad hemos objetivado que estos parámetros, en los pacientes con SMD, son inferiores a los obtenidos en la población normal.

**Objetivos:** Determinar si existen diferencias en los valores de NEUT-X, NEUT-Y y NEUT-Z entre pacientes con hepatopatía y citopenia,

muestras con hemograma normal y pacientes con SMD, así como si pueden ser una herramienta útil para discriminar aquellas citopenias por enfermedad hepática o mielodisplasia.

**Métodos:** Hemos analizado y comparado los resultados, obtenidos con Sysmex XN (versión 18), de los parámetros NEUT-X, NEUT-Y y NEUT-Z de 24 pacientes con hepatopatía y citopenia, 60 pacientes con SMD y 546 muestras de pacientes sin alteraciones en el hemograma.

**Resultados:** La cifra media de WBC, neutrófilos, Hb y plaquetas de los hepatópatas fue de 3524 cels/uL, 1797 cels/uL, 11,4 g/dL y 117000 cels/uL respectivamente. Los valores obtenidos de NEUT-X, NEUT-Y y NEUT-Z se muestran en la tabla:

**Tabla 1.**

		media	mín-máx	SD	IC media 95% (inf-sup)
NEUT-X	Hepatopatía	151,9	144,6-159,7	4,7	150,0-153,9
	Normal	151,0	138,4-162,7	4,0	150,6-151,3
	SMD	145,4	109,4-163,6	11,1	142,5-148,3
NEUT-Y	Hepatopatía	50,2	42,6-64,8	4,4	48,3-52,0
	Normal	47,9	41,9-55,1	2,3	47,7-48,1
	SMD	47,4	35,0-57,6	5,6	46,0-48,9
NEUT-Z	Hepatopatía	90,2	78,6-98,3	4,2	88,5-92,0
	Normal	90,6	80,6-99,6	3,4	90,3-90,9
	SMD	83,0	60,6-98,9	8,4	80,9-85,2

Las muestras de pacientes con hepatopatía presentan valores superiores de NEUT-Y que las normales ( $p=0,007$ ) y superiores de NEUT-X y NEUT-Z que las de SMD ( $p=0,004$  y  $p<0,001$  respectivamente). Por otra parte, las muestras de los pacientes con SMD presentan valores inferiores de NEUT-X y NEUT-Z que las normales ( $p<0,001$  en ambos casos). Las curvas ROC muestran un área bajo la curva de 0,66 para NEUT-X ( $p<0,001$ ) y 0,80 para NEUT-Z ( $p<0,001$ ) que permite distinguir los casos con hepatopatía y citopenia de los SMD.

**Conclusiones:** Los valores de los parámetros avanzados de identificación leucocitaria que proporcionan los analizadores hematológicos de la serie Sysmex XN, junto con la valoración cito-morfológica del frotis, pueden ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial de pacientes con citopenias.

### PC-133

#### DETECCIÓN DE INCLUSIONES EN LOS NEUTRÓFILOS MEDIANTE IMÁGENES DIGITALES OBTENIDAS EN EL CELLAVISION DM96

Merino González A, Bigorra López L, Ortiz Maldonado V  
Hospital Clínic de Barcelona

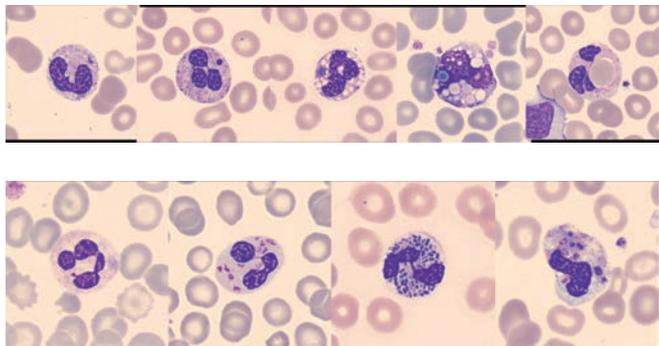
**Introducción:** El análisis morfológico tiene un papel muy importante en el diagnóstico de más del 80% de las enfermedades hematológicas. El objetivo del presente trabajo es evaluar si las imágenes digitales de SP obtenidas en el CellaVision DM96 fueron de utilidad para la detección de inclusiones en los neutrófilos relevantes en el diagnóstico morfológico de los pacientes.

**Material y métodos:** Las muestras de SP se obtuvieron a partir de extracciones realizadas a pacientes del Hospital Clínic de Barcelona y analizadas el Laboratorio Core durante el período 2010-2014. La obtención de los parámetros hematológicos básicos se realizó utilizando el analizador Advia 2120, y en aquellos casos en los que se cumplieron los criterios establecidos, se realizaron frotis de SP que se tiñeron con May Grünwald-Giemsa (MGG). El análisis morfológico del frotis se realizó en el equipo CellaVision DM96 mediante imágenes digitales (x 1000), que fueron examinadas y clasificadas por el citólogo.

**Resultados:** El análisis morfológico de los frotis utilizando imágenes digitales de SP (Figuras) puso de manifiesto el hallazgo en los neutrófilos de los siguientes tipos de inclusiones: 1) cuerpos de Döhle, mayoritariamente en pacientes (P) con síndromes mielodisplásicos (SMD); 2) inclusiones denominadas "pseudo Howell-Jolly" o fragmentos del núcleo en el citoplasma de los neutrófilos en 95 P que habían recibido terapia antiviral, quimioterapia o terapia inmunosupresora, o ambas; 3) vacuolas citoplasmáticas en 3 P con sepsis; 4) inclusiones redondeadas con compresión y desplazamiento del núcleo asociadas a crioglobulinemia en 2 P con neoplasia linfocítica B madura; 5) eritrofagocitosis asociada a anemia hemolítica autoinmune mediada por anticuerpos en 2 P; 6) inclusiones únicas o dobles, azuladas y de forma alargada en 1 P con anomalía de May-Hegglin; 7) inclusiones o gránulos gigantes en 1 P con síndrome de

Chédiak-Higasi; 8) detección de microorganismos intracitoplasmáticos en 1 P en el que los cultivos sanguíneos fueron positivos para *Streptococcus gallolyticus* y 9) fagocitosis plaquetaria en los neutrófilos EDTA dependiente en 1 P con SMD.

**Conclusión:** Mediante la utilización de imágenes digitales obtenidas en el CellaVision DM96, y con una adecuada tinción del frotis de sangre periférica con MGG, es posible la detección de inclusiones en el citoplasma de los neutrófilos que proporcionan información clave para el diagnóstico morfológico de los pacientes.



**Figuras 1 y 2** que muestran neutrófilos con diferentes tipos de inclusiones.

## Leucemias Agudas

### PC-134

#### AZACITIDINA (AZA) VS. TRATAMIENTO CONVENCIONAL (TC) EN PACIENTE ANCIANO CON LMA NUEVO DIAGNÓSTICO (>30% BLASTOS MO) CON CAMBIOS RELACIONADOS CON MIELODISPLASIA: SUB-ANÁLISIS DEL AZA-AML-001

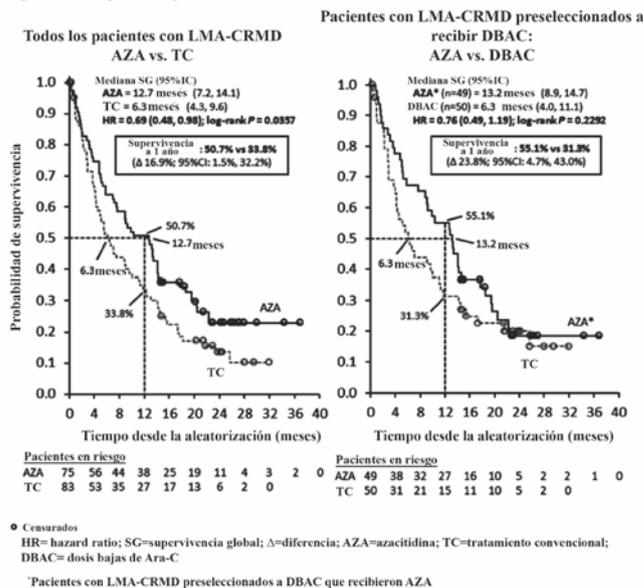
Bernal T<sup>1</sup>, Dombret H<sup>2</sup>, Döhner H<sup>3</sup>, Lucy Lela M<sup>4</sup>, Beach CL<sup>4</sup>, McCallum P<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Central Asturias; <sup>2</sup>Hospital Sant Louis; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Ulm; <sup>4</sup>Celgene Corporation; Summit NJ; <sup>5</sup>Cancer centre, east Melbourne

**Introducción:** La morfología y las alteraciones genéticas son factores pronósticos importantes en LMA. El estudio fase 3 internacional AZA-AML-001 comparó AZA (75 mg/m<sup>2</sup>/d x 7d/28d) con TC en pacientes (pts) ancianos con LMA de nuevo diagnóstico (>30% blastos MO). Antes de la aleatorización los pts fueron preseleccionados a recibir TC a elección del investigador: Quimioterapia de inducción (QI, 7+3, estándar), dosis bajas de Ara-C (DBAC, 20 mg SC BID x 10d/28d) o mejor tratamiento de soporte (MTS). Los pts fueron aleatorizados a AZA o TC recibiendo su tratamiento (Tx) preseleccionado. Este análisis se llevó a cabo para evaluar los efectos de AZA vs TC en la supervivencia global (SG) y en la supervivencia a un año (S1a) en subgrupo de pts del AZA-AML-001 con LMA con cambios relacionados con mielodisplasia (LMA-CRMD).

**Métodos:** Los pts elegibles fueron ≥65 años, estado funcional ECOG 0-2, recuento de leucocitos ≤15x10<sup>9</sup>/L y citogenética de riesgo intermedio o alto. LMA-CRMD fue evaluado según criterios WHO. La mediana de la SG (Kaplan-Meier) y la S1a fueron comparadas entre AZA y TC para todos los pts con LMA-CRMD y entre AZA y DBAC en pts con LMA-CRMD preseleccionados a DBAC antes de la aleatorización mediante el test log-rank. Los Hazard Ratios (HR) y los IC95% fueron generados mediante regresión de Cox.

#### Supervivencia global en pacientes con LMA-CRMD



**Figura 1.**

**Resultados:** 158 pts del AZA-AML-001 tenían LMA-CRMD (AZA n=75, TC n=83). La mayoría de los pts con LMA-CRMD fueron preseleccionados para recibir DBAC (n=99, 63% [AZA n=49, DBAC n=50]). Las características basales estuvieron en general equilibradas entre AZA y TC: la mediana (rango) de edades fueron 76 (65-86) y 74 (66-87) años, respectivamente, el 43% y el 47% de los pts eran de alto riesgo citogenético, el 24% y el 25% tenían un ECOG de 2 y la mediana (rango) del % blastos MO fue de 67% (4-99) y 73% (9-100). La mediana (rango) del número de ciclos de Tx con AZA, BDAC y QI fueron 6 (1-28), 3 (1-23) y 1 (1-3), respectivamente, y la exposición al MTS fue 79d (3-535). La mediana de SG se multiplico por 2 con AZA vs TC (12,7m vs 6,3m;

HR=0,69 [IC95% 0.48, 0.98], p=0,0357) (Figura). S1a con AZA vs TC fue 50,7% vs 33,8%, un incremento del 16,9% (IC95% 1.5, 32.2) con AZA en los pts con LMA-CRMD. Igualmente, la mediana de SG se dobló con AZA vs DBAC (13.2m vs 6.3m; HR=0.76 [95%IC 0.49, 1.19], p=0.229) en el grupo pre-seleccionado para recibir DBAC y la S1a fue del 55.1% vs 31.3%, un 23.8% de incremento [95%IC 4.7%, 43.0%]) con AZA (Figura).

**Conclusión:** AZA multiplica por 2 la SG vs TC, superando el año en esta población anciana de alto riesgo con LMA-CRMD. La SG en pts preseleccionados a DBAC pero aleatorizados a AZA dobló la mediana de SG en los pts que recibieron DBAC. Estos datos sugieren que AZA puede ser un Tx beneficioso como alternativa a DBAC en pts con LMA-CRMD.

### PC-135

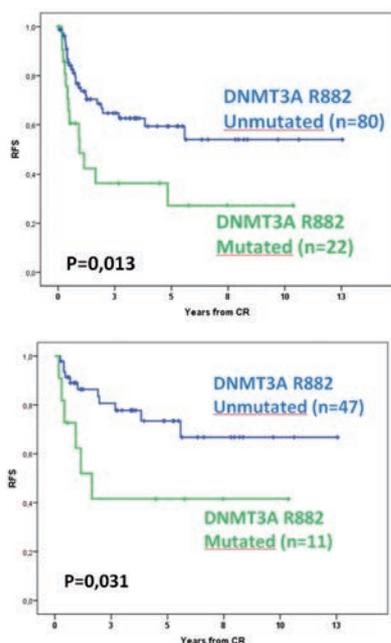
#### PAPEL DE LAS MUTACIONES EN EL GEN DNMT3A EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA DE RIESGO INTERMEDIO: ASOCIACIÓN CON EL PRONÓSTICO Y LAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Prieto-Conde MI<sup>1</sup>, Alcoceba M<sup>1</sup>, Jiménez C<sup>1</sup>, García-Álvarez M<sup>1</sup>, Sarasquete ME<sup>1</sup>, Balanzategui A<sup>1</sup>, Hernández-Ruano M<sup>1</sup>, Sebastián E<sup>1</sup>, Corral R<sup>1</sup>, Marín L<sup>1</sup>, Ramos F<sup>2</sup>, Rubio A<sup>3</sup>, Báez A<sup>4</sup>, García de Coca A<sup>5</sup>, Cantalapiedra A<sup>6</sup>, Labrador J<sup>7</sup>, Queizán JA<sup>8</sup>, Gutiérrez NC<sup>1</sup>, García-Sanz R<sup>1</sup>, González-Díaz M<sup>1</sup>, Chillón MC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca-Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL); <sup>2</sup>Complejo Hospitalario de León-Ibimed; Universidad de León; <sup>3</sup>Hospital Miguel Servet de Zaragoza; <sup>4</sup>Hospital Nuestra Sra. de Sonsoles de Ávila; <sup>5</sup>Hospital Clínico de Valladolid; <sup>6</sup>Hospital Río Hortega de Valladolid; <sup>7</sup>Hospital General Yagüe de Burgos; <sup>8</sup>Hospital General de Segovia

**Introducción:** Las mutaciones que afectan a genes implicados en mecanismos epigenéticos, como DNMT3A, son frecuentes en la leucemia mieloblástica aguda con cariotipo de riesgo intermedio (LMA-RI), aunque su valor pronóstico aún no está claro. La determinación prospectiva de mutaciones en DNMT3A puede suponer un paso importante hacia las terapias individualizadas empleando agentes hipometilantes o dosis altas de daunorrubicina. Sin embargo, aún no se ha establecido la utilidad clínica del trasplante alogénico en estos pacientes.

**Objetivos:** 1) Evaluar la incidencia de las mutaciones en DNMT3A, su valor pronóstico y su interacción con otros marcadores moleculares en pacientes con LMA-RI. 2) Determinar si el trasplante alogénico en primera remisión completa (RC) mejora el pronóstico de los pacientes con mutaciones en DNMT3A.



**Figura 1.** Influencia de las mutaciones de DNMT3A en la SLR en pacientes con LMA de cariotipo de riesgo intermedio (LMA-RI) A) serie total; B) pacientes que reciben trasplante alogénico en 1ª remisión completa.

**Métodos:** Se estudiaron 127 pacientes con LMA y cariotipo intermedio en el momento del diagnóstico (mediana de edad: 55 años) (PETHEMA LMA 99-2010). Se analizaron las mutaciones en el gen DNMT3A (exones: 10-23) en muestras de médula ósea (MO) mediante secuenciación. De los 127 pacientes, 113 alcanzaron RC (89%) y 72 pacientes fueron sometidos a trasplante alogénico, 58 de ellos en primera RC.

**Resultados:** De los 127 pacientes incluidos en el estudio, 36 (28%) presentaron mutaciones en DNMT3A (25 tenían mutaciones en R882 y 11 otras mutaciones). Las mutaciones en DNMT3A se correlacionaron con la presencia de FLT3-ITD (48% vs 21%, p=0,007) y no se asociaron con edad, cifra de leucocitos ni porcentaje de blastos en MO. La mediana de seguimiento en los 113 pacientes que alcanzaron RC fue de 693 días (rango, 28-4.610). Los pacientes con mutaciones en R882 (n=22) presentaron una supervivencia libre de recaída (SLR) más corta a los 5 años (21% vs. 78%, p=0,013) que el grupo no mutado (n=80) (Figura 1); no se incluyeron los pacientes con mutaciones en otras posiciones del gen DNMT3A (n=11). Igualmente, en el grupo de pacientes sometidos a trasplante alogénico en primera RC, las mutaciones en R882 del DNMT3A identificaron un subgrupo de pacientes con una SLR significativamente más corta a 5 años (42% vs. 73%, p=0,031) (Figura 1). En el análisis multivariante sólo las mutaciones FLT3-ITD (p<0,0001) tuvieron un impacto pronóstico negativo en la SLR.

**Conclusiones:** 1) En la LMA-RI, las mutaciones R882 del gen DNMT3A permiten identificar un subgrupo de pacientes con mal pronóstico. 2) En nuestra serie, el mal pronóstico de las mutaciones DNMT3A R882 no fue revertido por el trasplante alogénico convencional, por lo que otras alternativas terapéuticas adicionales deben ser consideradas en estos pacientes. Soporte económico: RTICC RD12/0036/0069; HUS327U14; P112/02321 ISCIII.

### PC-136

#### CONSIDERAR EL PORCENTAJE DE BLASTOS EN BASE A LA CELULARIDAD NO ERITROIDE PODRÍA MEJORAR LA CLASIFICACIÓN Y EVALUACIÓN PRONÓSTICA DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD) CON EXCESO DE BLASTOS

Arenillas Rocha L<sup>1</sup>, Calvo González X<sup>1</sup>, Tormo Díaz M<sup>2</sup>, Valcárcel Ferreira D<sup>3</sup>, Luño Fernández E<sup>4</sup>, Alonso Sanz E<sup>5</sup>, Del Cañizo C<sup>6</sup>, Ramos Ortega F<sup>7</sup>, Pedro Olivé C<sup>8</sup>, Arrizabalaga Amuchastegui B<sup>9</sup>, Bailen García A<sup>10</sup>, Raya Sánchez JM<sup>11</sup>, Ardanaz Eguilaz MT<sup>12</sup>, Sanz Santillana G<sup>13</sup>, Florensa Brichs L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Citología Hematológica. Servicio Patología; IMIM-Hospital del Mar; Barcelona; <sup>2</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario Clínico Valencia; <sup>3</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario Vall-Hebron; Barcelona; <sup>4</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario Central Asturias; Oviedo; <sup>5</sup>Servicio hematología; Hospital Duran i Reynals; Hospitalet de Llobregat; <sup>6</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario Salamanca; <sup>7</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario León; <sup>8</sup>Servicio hematología; IMIM-Hospital del Mar; Barcelona; <sup>9</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario Cruces; Baracaldo; <sup>10</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario Carlos Haya; Málaga; <sup>11</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario Canarias; <sup>12</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario Txangorritxu; <sup>13</sup>Servicio hematología; Hospital Universitario La Fe; Valencia

**Introducción:** El porcentaje (%) de blastos en SF y MO son, junto a la displasia, las citopenias, y el cariotipo, los datos utilizados en la clasificación OMS de los SMD. El IPSS-R establece subgrupos de blastos en MO ( $\leq 2\%$ ,  $2 < 5\%$ ,  $5\% - 10\%$ ,  $> 10\%$ ) con impacto pronóstico independiente para la supervivencia global (SG). La hiperplasia eritroide ( $\geq 50\%$  del total de células de MO) es común en los SMD. En los SMD con hiperplasia eritroide no existe consenso sobre como establecer el% de blastos, en base a todas las células nucleadas (enfoque A) o en base a la celularidad no eritroide (enfoque B). Para dilucidar esta cuestión, evaluamos el% de blastos en MO de los SMD con eritropoyesis  $\geq 50\%$  incluidos en el GESMD mediante ambos enfoques.

**Pacientes:** Análisis retrospectivo de 507 SMD *de novo* con hiperplasia eritroide diagnosticados según OMS 2008. 10,4% de los pacientes presentaron eritropoyesis  $\geq 50\%$ . Se excluyeron los pacientes con eritropoyesis  $> 80\%$ , asumiendo el diagnóstico de leucemia eritroide pura. Edad mediana: 74 años (25-94); 63% hombres; mediana seguimiento: 29,4m; SG mediana 47,14m.

**Resultados:** La Tabla 1 muestra la distribución de las categorías OMS de la serie de acuerdo a ambos enfoques. Siguiendo las recomendaciones de la OMS, no es posible establecer el diagnóstico de AREB-2 cuando existe hiperplasia eritroide, ya que todos los pacientes con  $> 10\%$  blastos en MO

deben ser diagnosticados de eritroleucemia. La Tabla 2 muestra la distribución de pacientes según las categorías de blastos del IPSS-R mediante ambos métodos. 14/389 pacientes (3,6%) con blastos <5% utilizando el enfoque-A, se reclasificaron en la categoría 10-20% (AREB-2) cuando se aplicó el enfoque-B. Sin embargo, su supervivencia no difirió significativamente del resto de pacientes de las categorías con bajo recuento de blastos (<5%). Mediante el enfoque-A, las categorías de blastos del IPSS-R permitían discriminar significativamente la SG de los pacientes incluidos en los subgrupos con <5% blastos (0-2%vs2- <5%, 81vs44 meses, p=0,011). Sin embargo, las categorías con  $\geq 5\%$  blastos no mostraron diferencias (5-10%vs10-20%; 18vs13m, p=0,39). Con el enfoque-B, no se observaron diferencias significativas entre las categorías con <10% blastos (0-2%vs2- <5%vs5-10%; 82vs65vs41 meses, p= 0,032). Como en el IPSS-R, no se observaron diferencias en los subgrupos de >10% blastos (10-20%vs>20%; 20vs14meses, p=0,53), Figura 1. Aplicando el enfoque-A, se observaron diferencias significativas en la proporción de pacientes con cariotipo de alto riesgo definido por IPSS entre los subgrupos de  $\geq 5\%$  blastos y <5%, pero no entre 5- <10% y 10-20%. Usando el enfoque-B, estas diferencias se observaron a partir del 10% blastos (<10%vs $\geq 10\%$ ). El segundo enfoque permitiría definir más adecuadamente los pacientes de alto riesgo (>10% blastos y citogenética de alto riesgo).

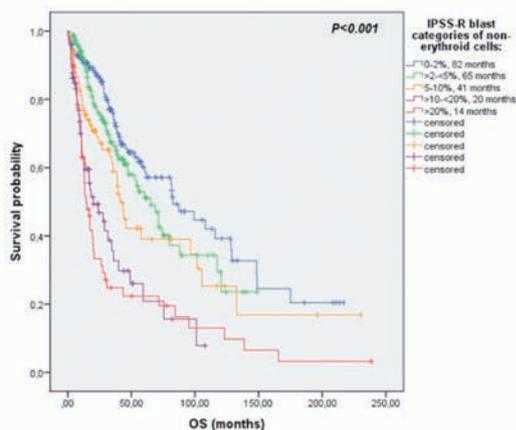


Figura 1.

Tabla 1.

Tabla 1	CRD1 ARSA CRDM	AREB-1	AREB-2	Eritroleucemia
Blastos en base a todas las células nucleadas (enfoque A)	309 (76%)	67 (13%)	0*	51 (11%)
Blastos en base a la celularidad no eritroide (enfoque A)	299 (59%)	76 (15%)	73 (14%)	59 (12%)

\* No existen pacientes diagnosticados de AREB-2 en este subgrupo de pacientes porque cuando el número de blastos es  $\geq 10\%$  el recuento de blastos sin celularidad no eritroide es  $\geq 20\%$  y formalmente diagnosticados de eritroleucemia. Siguiendo la recomendación de la OMS, 9 AREB-1 fueron clasificados de eritroleucemia.

Tabla 2	$\leq 2$	2-5	5-10	>10-20	>20
Blastos en base a todas las células nucleadas (enfoque A)	268 (53%)	121 (24%)	67 (13%)	51 (11%)	0
Blastos en base a la celularidad no eritroide (enfoque A)	155 (31%)	144 (28%)	76 (15%)	73 (14%)	59 (12%)

14/389 pacientes (3,6%) con blastos <5% fueron reclasificados en categorías de 10-20% (AREB-2)

**Conclusiones:** En la línea de las recomendaciones de la OMS, nuestros resultados sugieren que no hay un criterio uniforme para la evaluación del % de blastos en MO. Considerar el % de blastos en base al compartimiento no eritroide podría mejorar la clasificación y el pronóstico de los SMD con exceso de blastos ( $\geq 5\%$ ). Sin embargo, en pacientes con bajo recuento de blastos, este enfoque podría sobrestimar su riesgo.

**PC-137**

**PAPEL DEL GENOTIPADO EXHAUSTIVO EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE NOVO CON CARIOTIPO NORMAL**

Ibañez M<sup>1</sup>, Doria S<sup>1</sup>, Sanchez-Izquierdo D<sup>2</sup>, Gómez-Seguí I<sup>1</sup>, Such E<sup>1</sup>, Barragán E<sup>3</sup>, Llop M<sup>3</sup>, López-Pavia M<sup>4</sup>, Villamón E<sup>1</sup>, De Matteo B<sup>1</sup>, Baldominos P<sup>1</sup>, Andreu R<sup>1</sup>, Senent L<sup>1</sup>, Montesinos P<sup>1</sup>, Sanz M<sup>Á</sup><sup>1</sup>, Cervera J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Valencia;

<sup>2</sup>Servicio de Arrays; Instituto de Investigación Sanitaria La Fe; <sup>3</sup>Laboratorio de Biología Molecular; Departamento de Análisis Clínicos; Hospital Universitario La Fe; Valencia; <sup>4</sup>Servicio de Hematología; Hospital General Universitari de Valencia

**Introducción:** La leucemia mieloide aguda (LMA) es la forma más común de leucemia aguda que afecta a los adultos, donde casi el 50% de los pacientes presentan un cariotipo normal (CN) con un riesgo citogenético intermedio. El análisis genómico del TCGA ha demostrado recientemente la recurrencia de alteraciones crípticas que han manifestado la heterogeneidad genómica de este subgrupo de pacientes.

**Objetivos:** Identificar mediante secuenciación masiva dirigida y arrays de SNP (SNP-A) la frecuencia de anomalías moleculares crípticas no detectadas con métodos de diagnóstico convencionales en pacientes con CN.

**Métodos:** Se estudiaron 5 pacientes con LMA-CN *de novo* al diagnóstico mediante secuenciación masiva dirigida y SNP-A. Se diseñó un panel de secuenciación masiva para amplificar la región codificante completa de 23 genes (NPM1, FLT3, ASXL1, BCOR, CEBPA, DNMT3A, EZH2, IDH1, IDH2, KDM6A, KIT, KRAS, NRAS, PTPN11, RAD21, RUNX1, STAG2, SMC1A, SMC3, TET2, TP53, U2AF1 y WT1) mediante SureDesign Tool (Agilent). El análisis de las variantes se hizo mediante el empleo del programa IonReporter® (Life Technologies). Además se analizaron las muestras pareadas (somática/germinal) de estos pacientes mediante el array Cytoscan HD (Affymetrix, Santa Clara, CA). Para el análisis pareado de las muestras se empleó el programa Chromosome Analysis Suite® utilizando como genoma de referencia para las anotaciones el GRCh33/hg19. Los criterios de detección para CNV fueron un mínimo de 20 sondas consecutivas en 100 Kb y para LOH, 100 sondas en 5000 Kb. Las alteraciones en la línea germinal se excluyeron del análisis mediante inspección visual y por comparación con las variaciones polimórficas reportadas en la Database of Genomic Variants (<http://projects.tcag.ca/variation/>). Las muestras las proporcionó el Biobanco La Fe.

**Resultados:** Se hallaron alteraciones en el 100% de los pacientes. Por secuenciación masiva dirigida observamos una media de 3,5 mutaciones por paciente (rango: 1 - 6) en 14 de los 23 genes analizados [ASXL1 (n=3), TP53 (n=2), NPM1 (n=1), FLT3 (n=1), CEBPA (n=1), DNMT3A (n=1), EZH2 (n=1), IDH2 (n=1), KDM6A (n=1), PTPN11 (n=1), RUNX1 (n=1), STAG2 (n=1), TET2 (n=1), y U2AF1 (n=1)]. El análisis de SNP-A mostró la presencia de un total de 34 anomalías crípticas en el cariotipo, afectando a los cromosomas: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 19, 20 y 21. Los dos pacientes con mutaciones en el gen TP53 presentaron también una ganancia de 475kb en 18q21.32. No se observaron más pacientes con anomalías crípticas en el cromosoma 18. Se presentarán los resultados ampliados a un mayor número de pacientes.

**Conclusiones:** Un análisis exhaustivo de los pacientes con LMA proporciona nuevos conocimientos sobre la biología de este tumor, nuevos marcadores pronósticos precisos así como, herramientas útiles para la selección de la mejor opción terapéutica.

*Estudio financiado por Fundación Española de Hematología (FEHH); Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RD12/0036/0014); Instituto de Salud Carlos III PI12/01047, PI12/01087, PI13/01640, PT13/0010/0026 y PIE13/00046.*

**PC-138**

**RESULTADOS INICIALES DEL PROTOCOLO LMA-12 DEL GRUPO CETLAM SOBRE TRATAMIENTO INTENSIVO ADAPTADO AL RIESGO CITOGÉNICO Y MOLECULAR EN ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)**

Garrido Diaz A<sup>1</sup>, Brunet S<sup>1</sup>, Esteve J<sup>2</sup>, Queipo de Llano MP<sup>3</sup>, Vives S<sup>4</sup>, Arnan M<sup>5</sup>, Gallardo D<sup>6</sup>, Tormo M<sup>7</sup>, Cervera M<sup>8</sup>, García A<sup>9</sup>, Sampol A<sup>10</sup>, Salamero O<sup>11</sup>, Martí JM<sup>12</sup>, Bargay J<sup>13</sup>, Pedro C<sup>14</sup>, Font L<sup>15</sup>, Hoyos M<sup>1</sup>, Diaz-Beyá M<sup>2</sup>, Talam C<sup>3</sup>, Guardia R<sup>6</sup>, Calabuig M<sup>7</sup>, Pratorcorona M<sup>2</sup>, Ribera JM<sup>4</sup>, Nomdedeu J<sup>1</sup>, Sierra J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. UAB; <sup>2</sup>Hospital Clínic de Barcelona. UB; <sup>3</sup>Hospital Virgen de la Victoria de Málaga; <sup>4</sup>Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona; <sup>5</sup>Hospital Duran i Reynals. Barcelona; <sup>6</sup>Hospital Josep Trueta. Girona; <sup>7</sup>Hospital Clínico de Valencia; <sup>8</sup>Hospital Joan XXIII. Tarragona; <sup>9</sup>Hospital Arnau de Vilanova. Lleida; <sup>10</sup>Hospital Son Espases. Mallorca; <sup>11</sup>Hospital de la Vall d'Hebrón. Barcelona; <sup>12</sup>Hospital Mutua de Terrassa; <sup>13</sup>Hospital Son Llàtzer. Mallorca; <sup>14</sup>Hospital del Mar. Barcelona; <sup>15</sup>Hospital Verge de la Cinta. Tortosa

**Introducción y Objetivo:** La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad genéticamente heterogénea que precisa de tratamiento adap-

tado al riesgo. Se analizan los resultados iniciales del protocolo LMA-12 entre 2012 y la actualidad.

**Métodos:** Se incluyeron los pacientes adultos con LMA primaria tratados de forma intensiva en 15 hospitales del grupo CETLAM. La inducción fue 1 ó 2 ciclos de idarubicina 12 mg/m<sup>2</sup>×3 días y citarabina (AraC) 200 mg/m<sup>2</sup>×7 días±G-CSF. Los pacientes en remisión completa (RC) recibieron consolidación con citarabina en dosis alta (ADAC). El tratamiento posterior fue según los factores pronóstico. Grupo de pronóstico favorable (PF), recibieron 2 ciclos de ADAC: a) citogenética favorable según MRC, b) intermedia con mutación bialélica de *CEBPA*, mutación de *NPM1* sin *DIT-FLT3* o con una ratio *DIT-FLT3/FLT3wt*<0.5; pronóstico intermedio (PI), se indicó autotrasplante o trasplante alogénico (allo-TPH, si no emparejado, según la opción del centro): pacientes con citogenética intermedia con ausencia de mutaciones de *NPM1*, *CEBPA*, *DIT-FLT3* o reordenamiento *MLL*; pronóstico adverso (PA), allo-TPH: citogenética adversa, *DIT-FLT3*, reordenamiento *MLL* y pacientes de los otros grupos pronósticos con enfermedad residual mínima positiva tras la consolidación.

**Resultados:** Se registraron 283 pacientes, 153 varones (54%), con una mediana de edad de 57 años (18-71). Citogenética MRC: favorable en 32 pacientes (11%), intermedia en 178 (63%), adversa en 49 (17%) y pendiente o no mitosis en 25 (9%). En el grupo de citogenética intermedia, se detectó *DIT-FLT3* en 50 (29%), mutación de *NPM1* en 78 (47%) (en 13 pacientes la mutación se asoció a *DIT-FLT3/FLT3wt*<0.5, en 20 a *DIT-FLT3/FLT3wt*>0.5 y en 45 a ninguna otra mutación), mutación bialélica de *CEBPA* en 4 (2,5%) y 62 fueron triples negativos (34,8%). Un paciente falleció pre-tratamiento y 282 pacientes recibieron la inducción. De ellos, 209 (78%) alcanzaron la RC (el 87,6% con un ciclo), 29 (10,8%) fueron refractarios, 30 (11,2%) fallecieron durante la inducción y 14 no se han evaluado todavía. Se administró la consolidación en 197 pacientes. La supervivencia global (SG), libre de enfermedad (SLE) y la incidencia de recaída (IR) fue a los 3 años del 50±4%, 52±4% y 41±4% respectivamente. La SG, SLE e IR a los 3 años en los grupos pronóstico (por intención de tratamiento) fueron: PF (n=81, 42%): 78±5%, 76±5% y 24±5%, respectivamente. En el análisis multivariado, el único factor adverso en este grupo fue la asociación de *NPM1* con *DIT-FLT3/FLT3wt*<0.5; PI (n=61, 32%): 61±7%, 48±8% y 44±8%; PA (n=49, 26%): 41±8%, 29±7% y 65±8% respectivamente.

**Conclusiones:** Con el protocolo LMA-12 se consigue una alta tasa de RC, del 78% en una serie hasta 70 años, la mayoría con un solo ciclo. Los resultados observados en los pacientes con PF son muy destacados y con una mediana de seguimiento de 15 meses la SG del grupo de PI es superior al 60%. Es necesario ampliar la serie para confirmar los hallazgos en los pacientes con mutación de *NPM1* y baja ratio alélica de *DIT/FLT3*.

### PC-139

#### ESTUDIO RETROSPECTIVO DE AZACITIDINA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA). RESULTADOS DE LA COHORTE ALMA/PETHEMA EN COMPARACIÓN CON EL MRC RISK INDEX SCORE

Falantes J<sup>1</sup>, Martínez Robles V<sup>2</sup>, Márquez-Malaver FJ<sup>1</sup>, Bargay J<sup>3</sup>, Debén G<sup>4</sup>, Garrido A<sup>5</sup>, Casañó J<sup>6</sup>, Salamero O<sup>7</sup>, Bergua JM<sup>8</sup>, Colado E<sup>9</sup>, García R<sup>10</sup>, Pedro C<sup>11</sup>, Redondo S<sup>12</sup>, Tormo M<sup>13</sup>, Bonanad S<sup>14</sup>, Díez-Campelo M<sup>15</sup>, Pérez-Encinas M<sup>16</sup>, De la Fuente A<sup>17</sup>, Xicoy B<sup>18</sup>, Font P<sup>19</sup>, González-López TJ<sup>20</sup>, Martín-Núñez G<sup>21</sup>, Montesinos P<sup>22</sup>, Ramos F<sup>23</sup>

<sup>1</sup>Hospital Virgen del Rocío/Instituto de BioMedicina de Sevilla; <sup>2</sup>Hospital Universitario de León; <sup>3</sup>Hospital Son Llatzer; Palma de Mallorca; <sup>4</sup>Hospital Universitario; A Coruña; <sup>5</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Barcelona; <sup>6</sup>Hospital Universitario Reina Sofía; Córdoba; <sup>7</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron; Barcelona; <sup>8</sup>Hospital Universitario San Pedro de Alcántara; Cáceres; <sup>9</sup>Hospital Universitario Central de Asturias; Oviedo; <sup>10</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria; Málaga; <sup>11</sup>Hospital del Mar; Barcelona; <sup>12</sup>Complejo Hospitalario de Ávila; Ávila; <sup>13</sup>Hospital Clínico Universitario; Valencia; <sup>14</sup>Hospital Universitario La Ribera; Alzira; <sup>15</sup>Hospital Universitario de Salamanca; <sup>16</sup>Hospital Clínico Universitario; Santiago de Compostela; <sup>17</sup>MD Anderson Cancer Center; Madrid; <sup>18</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; Badalona; <sup>19</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón; Madrid; <sup>20</sup>Hospital Universitario de Burgos; Burgos; <sup>21</sup>Hospital Virgen del Puerto; Plasencia; <sup>22</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe; Valencia; <sup>23</sup>Hospital Universitario de León and Instituto de Biomedicina (IBIOMED)

**Introducción:** Diferentes parámetros clínicos han resultado eficaces en la elaboración y validación de un modelo pronóstico para supervivencia por parte del Medical Research Council (MRC) y la Leukemia Research Foundation (LRF) en pts con LMA de edad avanzada (protocolos AML11, AML14, AML14NI) que recibieron quimioterapia intensiva (QI) y no intensiva (NI), identificando 3 grupos con diferente estimación de riesgo<sup>1</sup>. Recientemente, azacitidina (AZA) ha demostrado aumento de supervivencia global frente a esquemas convencionales en LMA de edad avanzada (AZA-AML-001 trial)<sup>2</sup>. Sin embargo, la comparación entre AZA y QI es limitada por el reducido número de pts randomizados a AZA ó QI.

**Objetivo:** Evaluar el impacto de AZA en una cohorte retrospectiva de pts con LMA y edad avanzada, no candidatos a QI y estratificados según el MRC/LRF risk score.

**Método:** Se han analizado los pts con LMA procedentes del estudio ALMA<sup>3</sup> (n=110) y del registro PETHEMA (n=85) y que recibieron AZA como primera línea de tratamiento diferentes centros españoles. Cariotipo, edad, recuento de leucocitos, performance status (PS) y tipo de LMA se emplearon para categorizar a los pts en 3 grupos de riesgo (good, standard, poor) según el score de Wheatley y cols.

**Resultados:** Las características de la cohorte ALMA/PETHEMA (n=195) y su estratificación por las categorías de riesgo de MCR/LRF se describen en la tabla 1. Tras estratificación por los parámetros referidos, la cohorte ALMA/PETHEMA incluyó más pts con PS ≥2, LMA secundaria, pts de edad >75 años y menos con ≥10×10<sup>9</sup> leucocitos/L al inicio de AZA. La proporción de pts con cariotipo adverso fue similar a los registros del MRC (Tabla 2). Tras una mediana de seguimiento de 22 meses (rango: 16-27), la probabilidad de supervivencia a 1 año (SG-1a) para los pts analizados fue de 80%, 45% y 29% respectivamente, para los grupos de pronóstico bueno, estándar y malo del MRC. La tabla 3 muestra la comparación de la estimación de la SG-1a vs protocolos con QI (AML11, AML14I) y NI (AML14NI). Las diferencias favorables en SG-1a con potencial significación clínica son particularmente evidentes en el grupo de pts de peor pronóstico según el MRC y que fueron tratados con AZA. La aplicación del e-ALMA score mantuvo asimismo su significación pronóstica en la serie global ALMA/PETHEMA (p=0.012).

**Tabla 1. Cohorte estudio ALMA/PETHEMA. Características basales.**

Parámetro	N (%)
Edad (mediana)	75 (56-89)
PS	0-1: 128 (66%) 2: 51 (26%) >2: 14 (7%)
Leucocitos (<10 <sup>9</sup> /L)	143 (73%)
Enfermedad (LMA) secundaria	61 (31.3%)
Cariotipo (MRC)	Favorable: 0 Intermedio: 134 (78.4%) Desfavorable: 37 (21.6%) NA: 24 (12.3%)
Categorías riesgo (AML11 risk)	Good: 12 (6.2%) Standard: 67 (34.4%) Poor: 116 (59.5%)

**Conclusión:** A pesar de ser un estudio retrospectivo, los pts con LMA no candidatos a QI del registro ALMA/PETHEMA y tratados con AZA y estratificados según el MRC score, parecen beneficiarse en términos de SG-1a de una forma similar a los pts que recibieron QI. Más aún, en el grupo de pts catalogados como de peor pronóstico (n=116), la SG-1a en los tratados con AZA parece superior a los datos históricos del MRC, incluso cuando se compara con los pacientes que recibieron QI.

**Referencias:** Wheatley K et al. Prognostic factors analysis of the survival of the elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 trials. *Br J Haematol* 2009;145(5):598-605. Dombret H et al. Results of a phase 3, multicenter, randomized, open-label study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. 19<sup>th</sup> Congress of the European Hematology Association, 2014. 99(s1): 789 (LBA2433). Ramos F et al. Azacitidine frontline therapy for unfit acute myeloid leukemia patients: Clinical use and outcome prediction. *Leuk Res.* 2015;39(3):296-3.

**Tabla 2. Comparación cohorte ALMA/PETHEMA y diferentes protocolos MRC.**

Parámetro	ALMA/PETHEMA	AML11	AML14I	AML14NI
ECOG/PS				
0-1	128 (66%)	84%	90%	78%
2	51 (26%)	8%	6%	12%
>2	14 (7%)	8%	4%	9%
Edad				
60-64	7%	32%	29%	6%
65-69	13%	36%	41%	12%
70-74	26%	24%	22%	28%
>75	54%	7%	8%	54%
Leucocitos <sup>1</sup>				
<10	73%	50%	53%	52%
10-49	23%	26%	26%	27%
50-99	1%	13%	11%	13%
>100	3%	12%	11%	7%
Cariotipo <sup>2</sup>				
Intermedio	68%	59%	59%	52%
Adverso	20%	16%	17%	24%
ND	12%	21%	21%	23%
Tipo LMA				
de novo	69%	78%	80%	72%
Secundaria <sup>3</sup>	31%	22%	20%	28%

<sup>1</sup>x10<sup>9</sup>/L,

<sup>2</sup>Adverso: -5, -7, del(5q), alt 3q, complejo (>5 alt). Intermedio: Diploide, otras

<sup>3</sup>Antecedente de SMD, quimio/radioterapia

**Tabla 3.**

MRC/LR F Risk group	Estimación supervivencia 1 año (%)					
	AML11	AML14I	AML14NI	AML14NIA	AML14 (all)	ALMA PETHEM A
Good	53	60	25	36	59	80
Standard	43	48	33	42	45	45.6
Poor	16	30	10	14	24	29

**PC-140**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS DE LAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS EN FUNCIÓN DEL ESTADIO MADURATIVO DE LAS CÉLULAS TUMORALES**

Martín Martín L<sup>1</sup>, López A<sup>1</sup>, Vidriales B<sup>2</sup>, Caballero MD<sup>2</sup>, Silva Rodrigues A<sup>3</sup>, Ferreira SI<sup>4</sup>, Lima M<sup>5</sup>, Almeida S<sup>6</sup>, Valverde B<sup>7</sup>, Martínez P<sup>8</sup>, Ferrer A<sup>9</sup>, Candeias J<sup>10</sup>, Ruíz-Cabello F<sup>11</sup>, Marco Buadesa J<sup>12</sup>, Sempere A<sup>13</sup>, Villamor N<sup>14</sup>, Orfao A<sup>1</sup>, Almeida J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC; USAL-CSIC); Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL); Departamento de Medicina y Servicio de Citometría; Universidad de Salamanca (USAL); Salamanca; <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca; Salamanca; <sup>3</sup>Hospital de Santo António dos Capuchos; Lisboa; Portugal; <sup>4</sup>Santa Luzia; Florianópolis; SC; Brasil; <sup>5</sup>Hospital de Santo António; Porto; Portugal; <sup>6</sup>Hospital Universidade de Coimbra; Coimbra; Portugal; <sup>7</sup>Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera; San José; Costa Rica; <sup>8</sup>Hospital 12 de Octubre; Madrid; <sup>9</sup>Hospital del Mar; Barcelona; <sup>10</sup>Hospital São João; Porto; Portugal; <sup>11</sup>Hospital Virgen de las Nieves; Granada; <sup>12</sup>Hospital General de Castellón; <sup>13</sup>Hospital Universitario La Fé; Valencia; <sup>14</sup>Hospital Clínic; Barcelona.

**Introducción:** Las neoplasias de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB) constituyen una entidad poco frecuente de leucemias/linfomas de difícil diagnóstico debido a su heterogeneidad, tanto clínica como biológica, así como por el hecho de que tienen características comunes con otras enfermedades hematológicas. En este trabajo analizamos si el estadio madurativo de la célula tumoral de las NCDPB podría estar relacionado con las características clínico-biológicas de esta enfermedad y, su evolución y pronóstico.

**Métodos:** Se incluyeron un total de 46 casos de NCDPB que se clasificaron por citometría de flujo en tres subgrupos madurativos de acuerdo con su perfil fenotípico de CD34 y CD117: 1) NCDPB inmadura (con expresión de CD34 en la menos parte de los blastos); 2) NCDPB inter-

media (con positividad parcial de CD117 en ausencia de CD34), y 3) casos maduros (blastos CD34<sup>-</sup> CD117<sup>-</sup>).

**Resultados:** Los blastos de los casos en los que la célula dendrítica plasmocitoide (CDp) presentaba un mayor grado de inmadurez fenotípica mostraron un fenotipo atípico, con ausencia de CD56, acompañados sistemáticamente de otra población CD34<sup>+</sup> distinta de la de línea de CDp; además, generalmente no presentaban afectación extramedular (ej. piel) al diagnóstico. Por el contrario, los pacientes cuyos blastos eran fenotípicamente más maduros mostraron mayor afectación de piel/extramedular y mayor frecuencia de infiltración a órganos linfoides secundarios. A pesar de la baja supervivencia, los únicos tratamientos que resultaron eficaces fueron los de tipo leucemia linfoblástica aguda (con profilaxis del sistema nervioso central -SNC-) y/o el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

**Conclusión:** Nuestros resultados muestran que el perfil madurativo de las CDp blásticas en las NCDPB es muy heterogéneo, y podría contribuir a explicar el comportamiento clínico tan variable -desde formas "tipo leucemia aguda" a formas más "linfomatosas"- de las NCDPB. Sería necesario redefinir los criterios diagnósticos de esta entidad y mejorar las estrategias terapéuticas (por ej. con regímenes más agresivos que incluyan profilaxis del SNC) para alcanzar remisiones más prolongadas.

**Financiación:** Este trabajo ha sido posible gracias a los siguientes proyectos/becas, RD06/0020/0035 y RD12/0036/0048 de la RETICS (Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad y Fondos FEDER) y EDU/878/2004 de la Junta de Castilla y León y Fondo Social Europeo.

**PC-141**

**EL PATRÓN DE EXPRESIÓN DE HISTONAS DEACETILASA (HDAC) SE ASOCIA A FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN LA LEUCEMIA AGUDA PEDIÁTRICA**

Vega-García N<sup>1</sup>, Malatesta R<sup>1</sup>, Rives Solà S<sup>2</sup>, Català Temprano A<sup>2</sup>, Berruoco Moreno R<sup>2</sup>, Torredadell Burriel M<sup>3</sup>, Estella Aguado C<sup>1</sup>, Barneda-Zahonero B<sup>4</sup>, Alonso Saladrígues A<sup>5</sup>, Trabazo del Castillo M<sup>5</sup>, Ruiz-Llobet A, Parra Bola M<sup>4</sup>, Bigas Salvans A<sup>6</sup>, Camós Guijosa M<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Hematología. Hospital Sant Joan de Déu; Universidad de Barcelona; Barcelona; <sup>2</sup>Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu; Universidad de Barcelona; Barcelona/Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBER ER); Instituto de Salud Carlos III; Madrid; <sup>3</sup>Laboratorio de Hematología. Hospital Sant Joan de Déu; Universidad de Barcelona; Barcelona/Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBER ER); Instituto de Salud Carlos III; Madrid; <sup>4</sup>Grupo de Diferenciación Celular; Programa de Epigenética y Biología de Cáncer; (PEBC) Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL); Barcelona; <sup>5</sup>Laboratorio de Hematología y Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu; Universidad de Barcelona; Barcelona; <sup>6</sup>Cancer and Stem Cells Research Group. Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM); Barcelona

**Introducción:** se ha descrito una desregulación de la expresión de las diferentes histonas deacetilasa (HDAC) en múltiples tipos de cáncer, incluyendo las leucemias agudas. Estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento dirigido con fármacos inhibidores de estas proteínas (HDACi). No obstante, el patrón de expresión de las HDAC en leucemias agudas pediátricas no está bien definido.

**Objetivo:** analizar la expresión de las distintas HDAC en diferentes subtipos de leucemia pediátrica y correlacionarla con características clínico-biológicas y pronóstico.

**Métodos:** analizamos los niveles de expresión de las HDAC de clase I, II y IV (HDAC1-11) mediante RT-PCR cuantitativa en 73 pacientes pediátricos con leucemia diagnosticados desde 2003 en un solo centro y en un pool de muestras no-neoplásicas como control. Los niveles de expresión de HDAC en los diferentes grupos fueron comparados mediante tests no paramétricos y los análisis de supervivencia se estudiaron mediante Kaplan-Meier y el test log-rank (valores significativos p<0,05).

**Resultados:** incluimos 73 pacientes pediátricos con leucemia aguda (47 niños/26 niñas, edad mediana 4,8 años, rango 0-16,7), tratados según los protocolos de la Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica. Treinta y ocho (52%) casos fueron leucemia aguda linfoblástica B precursora (LAL-B), 22 casos LAL-T y 13 pacientes presentaron leucemia aguda mieloblástica (LAM). En general, se observaron niveles altos de expresión de las HDAC de clase I (HDAC1, 2, 3 y 8) en las muestras leucémicas en relación a las muestras no-neoplásicas, de acuerdo con la literatura. También hallamos una menor expresión de HDAC10 en todos

los subtipos de leucemias, mientras que las LAM sobre-expresaron significativamente HDAC11. La expresión de HDAC1 y HDAC3 se correlacionó con la edad, siendo los pacientes mayores de 10 de años los que expresaban niveles más altos. Por contra, los lactantes (<1 año) presentaron significativamente menor expresión de HDAC7 (p=0,0126). Además, 3/4 casos con fenotipo pro-B presentaron niveles bajos de HDAC7, de acuerdo con datos publicados recientemente (Barneda-Zahonero, 2015). Finalmente, los pacientes con reordenamiento del gen MLL presentaron niveles significativamente superiores de HDAC9 (p<0,001) y niveles inferiores de HDAC1 (p=0,02). Los niños presentaron niveles más altos de HDAC4 que las niñas (p=0,008). No se encontró correlación entre los niveles de expresión de las HDAC y la cifra de leucocitos al diagnóstico. En cuanto a la supervivencia, en general, la elevada expresión de HDAC se asoció a una peor evolución. Los pacientes con LAL-T y niveles elevados (>tercer cuartil) de HDAC1 y HDAC5 presentaron una supervivencia global (SG) inferior (p=NS).

**Conclusiones:** en nuestra serie observamos que, en general, una expresión elevada de las HDAC correlaciona con mayor edad y peor pronóstico. Además, hemos hallado diferentes patrones de las HDAC que identifican subtipos de leucemia pediátrica de alto riesgo: LAL-T, lactantes y leucemias con reordenamiento del gen MLL, que podrían beneficiarse de los tratamientos dirigidos con HDACi. Trabajo financiado por el proyecto PI12/2417, Plan Nacional de I+D+I, cofinanciado por ISCIII-SGE y FIS- y el FEDER, por la Fundación AECC-Convocatoria-Cáncer Infantil-2012, la Fundación Sandra Ibarra, la Fundación Cris contra el cáncer y los proyectos "Força Miquel" y "Candela, pulsera solidaria".

#### PC-142

#### ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL PACIENTE HEMATOLÓGICO CRÍTICO, EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Sanchez Raga JM<sup>1</sup>, Garcia Recio M<sup>1</sup>, Vazquez Fernandez P<sup>2</sup>, Romero Carratala M<sup>1</sup>, Talavera Orenga C<sup>1</sup>, Garcia Cuadrado I<sup>1</sup>, Bento L<sup>1</sup>, Colomar A<sup>1</sup>, Raurich Joan M<sup>1</sup>, Gutierrez A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Son Espases; <sup>2</sup>Hospital Son Llatzer

**Introducción:** La indicación del ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos es en ocasiones controvertida debido a la negativa del médico intensivista a asumir al paciente por el pronóstico de su enfermedad de base. Con el desarrollo de nuevas terapias, menos tóxicas, ha mejorado el pronóstico y la supervivencia de nuestros pacientes. El objetivo principal del estudio es conocer la casuística de los pacientes que ingresan en UCI de nuestro centro, así como discernir posibles factores de impacto en la tasa de supervivencia intraUCI y al año de haber ingresado.

**Métodos:** Se ha realizado un análisis retrospectivo revisando todas las historias clínicas, registros de constantes y analíticas de los pacientes ingresados a cargo de hematología y/o con tratamiento activo en seguimiento en hospital de día o consultas que han ingresado en la unidad de cuidados intensivos entre enero de 2011 y diciembre de 2014. Se han registrado las variables de interés (sexo, edad, diagnóstico hematológico, motivo de ingreso, tiempo hospitalario pre-ingreso, tiempo de estancia en UCI, necesidad de drogas vasoactivas, intubación orotraqueal y hemofiltración en las primeras 24h, cifra de plaquetas, neutrófilos y hemoglobina al ingreso, mortalidad UCI, mortalidad hospitalaria y mortalidad al año de ingreso). La comparación de las variables categóricas se ha realizado con el test de Fisher o Chi cuadrado según corresponda.

**Resultados:** En este tiempo se han producido un total de 117 ingresos de un total de 101 pacientes. Las características de la muestra se resumen en la tabla 1. El grupo de pacientes que más frecuentemente precisaron de ingreso en UCI fueron las leucemias aguda (45 ingresos, 38.5%), siendo la insuficiencia respiratoria (44.5%) el motivo de ingreso más frecuente, seguido del shock séptico (35%). En algún momento de su estancia precisaron de ventilación mecánica invasiva, drogas vasoactivas y hemofiltración el 56.4%, 67.5% y 20.5% de los ingresos, respectivamente. La estancia media fue de 3 días (rango de 1-39 días). La mortalidad intraUCI, intrahospitalaria y al año del ingreso ha sido de 47.4%, 62.9% y 75.4% respectivamente. En la tabla 2 realizamos análisis de mortalidad según diferentes variables categóricas. Destaca la gran relevancia pronóstica del estado o no de intubación del paciente en las primeras 24h, el número de líneas recibidas y el estado de respuesta al tratamiento antes del ingreso. Así mismo, se observa una gran correlación entre los índices pronósticos de mortalidad APACHE-II y SAPS-II y los resultados de supervivencia, resultando significativo el incremento

de mortalidad en los pacientes con APACHE-II superiores a 16 puntos y SAPS-II mayores de 35 puntos.

Tabla 1.

Tabla 1. Características de los ingresos	
Edad (mediana, rango)	53 (21-80)
Número de líneas de tratamiento	1.5 (0-8)
Diagnóstico hematológico	
- Leucemia aguda	45 (38.5%)
- Linfoma	37 (32%)
- Mieloma múltiple	19 (16%)
- Síndrome mielodisplásico	10 (8.5%)
- Otros	6 (5%)
Status de la enfermedad	
- 1ª remisión completa (RC)	32 (27%)
- ≥2 RC	4 (3%)
- 1ª RP	6 (5%)
- Refractaria	47 (40%)
- No evaluable	28 (25%)
Pacientes trasplantados	
- No trasplantados	71 (61%)
- Trasplante autólogo	20 (17%)
- Trasplante alogénico	26 (22%)
Motivo de ingreso en UCI	
- Insuficiencia respiratoria	52 (44.5%)
o Infecciosa	22 (19%)
o Insuficiencia cardiaca	9 (8%)
o Hemorragia pulmonar	5 (4%)
o Otras	16 (59%)
- Shock séptico	42 (35%)
- Otros	6 (20.5%)

Tabla 2.

Tabla 2. Análisis de mortalidad intra-UCI y al año de ingreso en UCI.		
	Mortalidad UCI	Mortalidad al año
Edad cuantitativa	P=0.42	P=0.62
Edad categorizada 25 años	0% vs 49% (p=0.03)	60% vs 76% (P=0.41)
Diagnóstico (*):	(P=0.44)	(P=0.019)
- Leucemia aguda	58%	91%
- Linfomas	43.2%	63.9%
- MM	36.8%	57.9%
- SMD	50%	77.8%
- Otros	33.3%	83.3%
Estatus al ingreso en UCI (1ªRC vs resto)	28% vs 55% (p=0.013)	59% vs 81% (p=0.023)
Líneas recibidas: 0-1 vs ≥2	40% vs 54% (p=0.14)	66% vs 84% (p=0.03)
ECOG: 0-2 vs 3-4	47% vs 48% (p=0.95)	72% vs 88% (p=0.1)
Sobrecarga hídrica vs resto	33% vs 59% (p=0.27)	78% vs 79% (p=1)
Tiempo estancia UCI categorizada en 3 vs >3	45% vs 49% (p=0.71)	75% vs 76% (p=1)
Tiempo pre UCI en función de mediana (13 días)	39% vs 56% (p=0.067)	72% vs 80% (p=0.32)
Requerir drogas vasoactivas en primeras 24h: No vs si	36% vs 56% (p=0.029)	74% vs 75% (p=0.91)
Intubación en primeras 24h: No vs si	28% vs 71% (p=0.001)	63% vs 90% (p=0.001)
Hemofiltración en primeras 24h: no vs si	43% vs 92% (p=0.001)	73% vs 92% (p=0.16)
Neutrófilos en las primeras 24h: <500/uL vs >500/uL	62% vs 40% (p=0.035)	77% vs 71% (p=0.46)
Plaquetas en las primeras 24h: <25.000/uL vs >25.000/uL	55% vs 38% (p=0.08)	83% vs 68% (p=0.059)
Apache-2 > o igual 30 puntos	34% vs 2% (<0.001)	22% vs 4% (0.029)
Apache-2 (percentiles): ≤25, 25-75 vs ≥75%	14% vs 44% vs 42% (<0.001)	17% vs 42% vs 30% (0.02)
SAPS-2 > =61 puntos	47% vs 8% (<0.001)	33% vs 11% (0.029)

**Conclusiones:** La tasa de mortalidad intra-UCI e intrahospitalaria de nuestros pacientes sigue siendo elevada, mayor a la de otro tipo de pacientes, pero es similar a la reportada en otros centros. Podemos seguir defendiendo la aceptación de nuestros pacientes en estas unidades. Algunos de los factores de mal pronóstico en nuestra serie son: La intubación orotraqueal en las primeras 24h, APACHE-II y SAPS-II altos, más de 2 líneas de tratamiento previo y estados de trombocitopenia grado IV.

#### PC-143

#### TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN CON QUIMIOTERAPIA INTENSIVA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA MAYORES DE 60 AÑOS: EFICACIA Y TOXICIDAD. EXPERIENCIA EN 43 PACIENTES

Santos Rodríguez M, Cancio Jimenez S, Amigo Lozano ML, Heras Fernando I, Pérez Ceballos E, Iniesta López-Matencio P, Vicente García V

<sup>4</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

**Objetivo:** Analizar respuesta y tolerancia a la quimioterapia (QT) intensiva de inducción en pacientes >60 años con leucemia aguda mieloide (LMA) de nuevo diagnóstico. Identificar factores que pueden influir en estas.

**Métodos:** Se revisaron de forma retrospectiva las historias de los pacientes >60 años diagnosticados de LMA en nuestro centro entre Enero/07 y Abril/15. Se recogieron datos clínicos, analíticos, estado general (ECOG, Karnofsky), funcionalidad (ADL<sup>1</sup>), comorbilidades (Sorrer<sup>2</sup>), índice de masa corporal (IMC), medicación y escalas de riesgo de Rollig<sup>3</sup> y Wheatley<sup>4</sup>.

**Resultados:** Se incluyeron 43 pacientes, 18 hombres y 25 mujeres con una mediana de edad de 66 años (rango 60-74). En 42 casos se trataba de una LMA primaria y en 1 de una LMA secundaria. Presentaban citogenética y alteraciones moleculares de mal pronóstico el 26% y 42% respectivamente. El esquema de QT administrado fue IDICE (idarrubicina, citarabina, etopósido) en 15 casos, 3+7 (idarrubicina y citarabina) en 26 y FLAGIDA (fludarabina, citarabina, idarrubicina) en 2. En 42 de los 43 pacientes el ECOG era ≤2, Karnofsky ≥70% y la puntuación ADL 0. Se produjo toxicidad no hematológica grado 3-4 de la OMS en 17 pacientes (39%). Mucositis en 7, intestinal en 7, hepática en 2, renal en 2, neurológica en 2 y hemorrágica en 1. En 21 pacientes (49%) hubo una infección microbiológicamente documentada y en 19 (44%) infección clínica. La mediana de días para recuperar neutrófilos >0,5x10<sup>9</sup>/L y plaquetas >20,000x10<sup>9</sup>/L fue de 23 (rango 10-47) y 19 (rango 3-39) respectivamente. No se objetivaron diferencias en toxicidad en función de edad, esquema de QT, IMC, comorbilidades y escalas Rollig y Wheatley. En los pacientes del grupo de riesgo pobre según escala Wheatley la duración del ingreso fue superior a los de riesgo moderado y estándar (43,5 vs 34,9 días; p= 0,042). Alcanzaron remisión completa 30 pacientes (75%), 5 de estos tras 2 ciclos de inducción, 4 (10%) respuesta parcial y 6 (15%) no respondieron. Fallecieron en inducción 3 pacientes (7%), por shock séptico. Tras inducción 3 pacientes recibieron hipometilantes, 36 continuaron con QT seguida de trasplante autólogo en 5 casos y alogénico en 11. La mediana de supervivencia fue de 17 meses, con supervivencia global a 3 años del 38%. La supervivencia fue inferior en pacientes >70 años (9,3 vs 20,6 meses; p=0,034) y en los pacientes que tomaban >4 medicaciones (20,6 vs 13 meses; p=0,033). No hubo diferencias en supervivencia al comparar los grupos de <65 y >65 años.

**Conclusiones:** Nuestra experiencia confirma que en pacientes mayores de 60 años con LMA sin comorbilidades relevantes, la QT intensiva, pese a ser un tratamiento no exento de toxicidad, ofrece expectativas de aumento de supervivencia y/o curación a una proporción bastante aceptable de pacientes. Es necesario seguir profundizando en la identificación de factores clínico-biológicos que ayuden a decidir que pacientes pueden beneficiarse del mismo.

## Bibliografía

- Morris et al; Journal of Gerontology; 1999; 54(11): 546-553
- Sorrer et al; Blood. 2005;106(8):2912-2919.
- Rollig et al. Blood. 2010;116: 971-978
- Wheatley et al; British Journal of Haematology. 2009; 145, 598-605

## PC-144

### LOS PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON FIBROSIS NO PRESENTAN MUTACIONES EN EL GEN DE LA CALRETICULINA

Montoro Gómez J<sup>1</sup>, Robledo C<sup>2</sup>, Zamora L<sup>3</sup>, Fuentes M<sup>4</sup>  
 Sánchez Del Real J<sup>4</sup>, Benito R<sup>2</sup>, Del Rey M<sup>2</sup>, Isunza A<sup>5</sup>, Pedro C<sup>6</sup>,  
 Salido E<sup>7</sup>, Díez Campelo M<sup>8</sup>, Xicoy B<sup>9</sup>, Blanco A<sup>1</sup>, Merchán B<sup>1</sup>,  
 Molero A<sup>1</sup>, Gallur L<sup>1</sup>, Ortega M<sup>1</sup>, Barragán E<sup>10</sup>, Sanz G<sup>11</sup>,  
 Hernández-Rivas JM<sup>12</sup>, Valcárcel D<sup>1</sup>, Ramos F<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Servei d'Hematologia; Hospital Universitari Vall d'Hebron; Barcelona; <sup>2</sup>Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer; IBSAL; IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer (USAL-CSIC); Salamanca; <sup>3</sup>Laboratori d'Hematologia; Unitat de Biologia Molecular; ICO-Hospital Germans Trias i Pujol; Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras; Badalona; <sup>4</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario de León; <sup>5</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; Santander; <sup>6</sup>Servei d'Hematologia; Hospital del Mar; Barcelona; <sup>7</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; Murcia; <sup>8</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario de Salamanca; <sup>9</sup>Servei

d'Hematologia; ICO-Hospital Germans Trias i Pujol; Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras; Badalona; <sup>10</sup>Laboratorio de Patología Molecular; Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Valencia; <sup>11</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Valencia; <sup>12</sup>Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer; IBSAL; IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer (USAL-CSIC); Salamanca. Servicio de Hematología; Hospital Universitario de Salamanca; <sup>13</sup>Servicio de Hematología; Hospital Universitario de León. Instituto de Biomedicina (IBIOMED); Universidad de León

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos (SMD) y los neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMP) son dos entidades bien diferenciadas entre sí pero con un origen mieloide común. En ocasiones las características de ambas enfermedades pueden coexistir dando lugar a las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas. Se ha demostrado que entre un 67%-82% y un 80%-88% de los pacientes con trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria (MFI), respectivamente, y sin mutación de JAK2 o MPL, presentan mutaciones somáticas en el exón 9 del gen de la calreticulina (CARL). Un 15% de los SMD presentan fibrosis medular (SMD-F), que se asocia a una peor supervivencia global y a una mayor transformación a leucemia mieloide aguda. El diagnóstico diferencial entre un SMD-F y una MFI puede ser difícil en ausencia de esplenomegalia, debido a la ausencia de un marcador molecular específico. El objetivo de este estudio es analizar la frecuencia de las mutaciones CARL en los pacientes con SMD-F y su posible utilidad en el diagnóstico diferencial.

**Material y métodos:** Se estudiaron pacientes diagnosticados de SMD según la FAB que presentaban mielofibrosis grados 2 ó 3 (MF-2, MF-3) según el Consenso Europeo de 2005. Se obtuvo ADN genómico de los granulocitos de sangre periférica y se amplificaron las muestras mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa utilizando un primer marcado con 6-FAM, complementario al exón 9 del gen de la CALR. El producto amplificado se visualizó mediante el programa análisis de fragmentos. Los casos que presentaron más de un pico se secuenciaron por el método Sanger para definir la mutación.

**Resultados:** Se incluyeron 21 pacientes con SMD-F primario con una mediana de seguimiento de 14.6 meses (1.5-81). La mediana de edad fue 72 años (35-88) y un 76% fueron hombres. Se clasificaron en: anemia refractaria 52%, anemia refractaria con sideroblastos en anillo 14%, anemia refractaria con exceso de blastos 24%, anemia refractaria con exceso de blastos en transformación 5% y SMD inclasificable 5%. La mediana de hemoglobina fue 9.5 g/dL (5.9-14), neutrófilos 1.2 x10<sup>9</sup>/L (0.1-7.4), plaquetas 112 x10<sup>9</sup>/L (27-562) y blastos en médula 2% (0-15). El riesgo citogenético fue: favorable 67%, intermedio 28% y desfavorable 5%. El IPSS-R fue: muy bueno 10%, bueno 58%, intermedio 21%, alto 21%, muy alto 0%. El 86% presentaban MF-2 y el 14% MF-3. Se analizó la presencia de CALRmut y JAK2mut en 18 pacientes y fueron negativas en todos los casos.

**Conclusiones:** Los SMD-F son una entidad que combina la presencia de dishemopoyesis y de fibrosis medular, pero que no comparte la presencia de esplenomegalia ni la mutación de CALR con la MFI, por lo que el análisis de esta última puede contribuir al diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades al ser la CALRmut excepcional en los SMD-F.

## PC-145

### ALTERACIONES CITOGENÉTICAS EN EL MOMENTO DE LA RECAÍDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE (LAM) CON CARIOTIPO NORMAL, DUPLICACIÓN INTERNA EN TÁNDEM DEL GEN FLT3 (DT- FLT3) Y NPM1WT AL DIAGNÓSTICO

Linares M<sup>1</sup>, Grau J<sup>1</sup>, Gracia O<sup>1</sup>, Zamora L<sup>1</sup>, Marcé S<sup>1</sup>, Cabezón M<sup>1</sup>,  
 Granada I<sup>1</sup>, Cisneros A<sup>1</sup>, Ruiz-Xivillé Ns<sup>1</sup>, Coll R<sup>2</sup>, Aman M<sup>3</sup>,  
 Ferrà C<sup>1</sup>, Vives S<sup>1</sup>, Sancho J-M<sup>1</sup>, Xandri M<sup>1</sup>, Gassiot S<sup>1</sup>, Pineda A<sup>1</sup>,  
 Sorigué M<sup>1</sup>, Maluquer C<sup>1</sup>, Abril L<sup>1</sup>, Sarrate E<sup>1</sup>, Triguero A<sup>1</sup>, Millà F<sup>1</sup>,  
 Ribera J-M<sup>1</sup>, Feliu E<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Clínica. ICO Badalona. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. IJC.; <sup>2</sup>Servicio de Hematología Clínica. ICO Girona. Hospital Doctor Josep Trueta.; <sup>3</sup>Servicio de Hematología Clínica. ICO Hospitalet de Llobregat. Hospital Duran i Reynals.

**Introducción:** La DT-FLT3 está presente en el 30% de las LAM, asociada con frecuencia a cariotipo normal y a un mayor riesgo de recaída. Su presencia se ha relacionado con aumento de la inestabilidad genómica y mayor riesgo de presentar alteraciones citogenéticas en el momento de la recaída. El objetivo del estudio es analizar la incidencia de alteraciones citogenéticas en el momento de la recaída en pacientes con LAM, DT-FLT3, NPM1wt y cariotipo normal al diagnóstico.

**Métodos:** Entre los años 2004 y 2014 se ha realizado el estudio genético de 984 LAM diagnosticadas en tres centros diferentes. Retrospectivamente se han analizado a 17 pacientes (1,7%) que presentan cariotipo normal, DT-*FLT3* y *NPM1wt*. Como grupo control se han estudiado 22 pacientes con citogenética normal, *NPM1wt* y *FLT3wt* diagnosticados durante el mismo período. Se determinaron las siguientes variables: edad, sexo, fecha de diagnóstico, tratamiento, fecha de recaída y citogenética y estado mutacional del gen *FLT3* en la recaída.

**Resultados:** Los dos grupos fueron equiparables en relación a las características clínico-biológicas. Los pacientes con DT-*FLT3* recibieron tratamiento según los protocolos asistenciales CETLAM03 (15 pacientes) y CETLAM12 (1) y un paciente se trató según el ensayo clínico PKC412 (citarabina, daunorubicina +/- midostaurina). Posteriormente, 7 pacientes se consolidaron con un alo-TPH: DE (4 casos), DNE (2), TSCU (1). El grupo control recibió tratamiento según los protocolos CETLAM03 (19 pacientes), CETLAM04 >70 (2) y CETLAM12 (1) y, posteriormente, 9 pacientes recibieron un trasplante: TAPH (4), DE (2), DNE (2) y TSCU (1). En el grupo con DT-*FLT3* recayeron 8 pacientes y en el grupo control 4. En el grupo con DT-*FLT3* se observaron alteraciones citogenéticas en 4 de los pacientes recaídos: cariotipo complejo (2), del16(q12.1q24) (1), t(1;4)(q21;p16) (1), del(16)(p13.1) (1), cariotipo normal (2) y estudio no realizado (2). En el grupo control un paciente presentó una inv2(5)(q13q33) y los 3 restantes un cariotipo normal. De los 8 pacientes recaídos en el grupo de estudio, 6 presentaron la DT-*FLT3* en la recaída.

**Conclusiones:** La frecuencia de LAM con DT-*FLT3*, *NPM1wt* y citogenética normal es muy baja. En nuestra serie estos pacientes presentan con más frecuencia cariotipos alterados en el momento de la recaída. Subvencionando en parte por la beca RD12/0036/0029 de la RTICC, Instituto Carlos III

#### PC-146

##### VALOR PRONÓSTICO DE LA CUANTIFICACIÓN DE CÉLULAS MADRE TOTALES/LEUCÉMICAS AL DIAGNÓSTICO EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA (LAM)

Pérez López O<sup>1</sup>, Caballero Velázquez T<sup>2</sup>, González Campos J<sup>2</sup>, Álvarez Laderas I<sup>3</sup>, Calderón Cabrera C<sup>2</sup>, Prats Martín C<sup>2</sup>, Pérez Simón José A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; Instituto de biomedicina de Sevilla (IBIS); Hospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla;

<sup>2</sup>Servicio de Hematología; Instituto de biomedicina de Sevilla (IBIS); Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena/CSIC/Universidad de Sevilla;

<sup>3</sup>Servicio de Hematología; Instituto de biomedicina de Sevilla (IBIS)/CSIC/Universidad de Sevilla

**Introducción:** Existe una evidencia escasa pero creciente acerca del valor pronóstico de la presencia de células stem cell leucémicas (LSC) al diagnóstico en pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LAM). Las stem cells (SC) se identifican inmunofenotípicamente por la expresión de CD34 en ausencia de CD38 y otros marcadores de línea. Se describen así mismo diversos marcadores que podrían estar relacionados con la leucemogénesis, como la expresión de CD123 aunque ninguno de ellos es patognomónico.

**Material y métodos:** Se evaluó de manera prospectiva y consecutiva mediante citometría de flujo la presencia de SC (línea-CD34+CD38-) y LSC (consideradas por su expresión de CD123+) en médula ósea en 45 pacientes diagnosticados de LAM entre mayo13-marzo15. De ellos 23 eran menores de 65 años y recibieron quimioterapia intensiva (QT). La respuesta, recaída y supervivencia libre de evento (SLE) se evaluó en estos 23 pacientes que recibieron QT mientras que la SG se evaluó en estos 23 y en el total de la serie.

**Resultados:** Entre los 23 pacientes que recibieron QT 18 (78%) presentaban SC al diagnóstico. De ellos 8 (44%) alcanzaron remisión inmunofenotípica (RI) frente a 4 de 5 pacientes (80%) sin SC (p=0.18). Con respecto a las LSC, 8 de 23 las presentaban, alcanzando RI tan sólo 1 de ellos (12.5%) frente a 11/15 (73.3%) de los que no presentaron LSC al diagnóstico (p=0.008). De 18 pacientes con SC al diagnóstico 5 (27.8%) recayeron, frente a ninguno en el grupo sin SC (p=0.25). De los 8 pacientes con LSC, 2 recaen (25%) frente a 3 de 15 sin LSC (20%), p=0.58. La SLE a 9 meses fue del 46% vs 80% entre los pacientes con vs sin SC (p=0.6) mientras que fue del 50 vs 80% para pacientes con vs sin LSC (p=0.06) al diagnóstico La supervivencia global (SG) a 9 meses para los 45 pacientes fue del 100% vs 46% entre los que no vs sí presentaban SC (p=0.043) mientras que en <65 años estos datos fueron del 100% vs 70%

(p=0.33). En cuanto a las LSC, la SG a 9 meses para todos los pacientes fue de 58% vs 35% en los que no vs sí presentaban LSC (p=0.66) mientras que en los tratados con QT intensiva estas cifras fueron del 84% vs 51% (p=0.6).

**Conclusiones:** Es posible identificar SC en pacientes con LAM al diagnóstico. Su presencia permite identificar subgrupos de enfermos con un pronóstico significativamente diferente en términos de respuesta y supervivencia global. En cuanto a la SLE, también permite discriminar dos subgrupos pronósticos aunque las diferencias no fueron significativas debido al número de pacientes que recibió QT intensiva

#### PC-147

##### TRATAMIENTO DE RESCATE EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON EL ESQUEMA AZA-MEC

Morales de la Plaza A, De Laiglesia LA, Forés Cachón R, Bautista Carrascosa G, Navarro Matilla B, Fernandez Maqueda C, Llorente Gonzalez L, Anze G, Martinez Muñoz ME, Lario Arribas A, Vázquez Ramo A, Losa Maroto A, De Miguel Jimenez C, Bueno Cabrera JL, Krsnik Castello I, Ojeda Gutierrez E, Pérez de Camino B, Lerma A, Cabrera Marín JR

Hospital Puerta de Hierro Majadahonda

**Introducción:** Hasta en un 20-30% de adultos jóvenes y en un 50% de los pacientes mayores con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) no se consigue una Remisión Completa (RC) con regímenes de inducción con quimioterapia intensiva. Además, un porcentaje de pacientes en los que inicialmente se consigue una RC, recaen. Para estos pacientes, la mejor terapia para obtener la curación es un trasplante hematopoyético alogénico (TH) tras la obtención de una nueva RC. La elección del régimen de reinducción dependerá de la edad, comorbilidades, riesgo citogenético, la duración de la primera RC. En pacientes que obtuvieron una primera RC durante más de 6 meses, la probabilidad de obtener una segunda RC se encuentra en torno al 50%. Pacientes inicialmente refractarios o en los que la RC previa ha durado menos de 6 meses, tan solo el 20% obtiene respuesta. El empleo de agentes hipometilantes inmediatamente antes de una quimioterapia convencional, como agentes sensibilizantes, podría mejorar los resultados de esta.

**Objetivo:** Describir nuestra experiencia en el tratamiento de rescate con Aza-MEC en 12 pacientes con LMA.

**Pacientes y Métodos:** Entre 2008 y 2014 en nuestro centro hemos tratado con Aza-MEC a 12 pacientes con diagnóstico inicial de LMA, tanto de novo como secundarias, con edades comprendidas entre 40 y 69 años (mediana de 57.5 años), 10 varones y 2 mujeres. Los pacientes han recibido Aza-MEC en diferentes situaciones: 1) LMA como tratamiento de inducción: 6 (3 LMA secundaria a SMPc, 2 secundarias a SMD, 1 secundaria a LNH); 2) LMA en recaída postquimioterapia: 2; 3) LMA en recaída post trasplante alogénico: 3 pacientes, 1 de ellos en recaída tardía (+13 años). Los pacientes recibieron un ciclo según esquema Aza-MEC: Azacitidina 100mg/m<sup>2</sup>/día días 1 a 5 seguido de Mitoxantrone 8mg/m<sup>2</sup>/día, Etopósido 100mg/m<sup>2</sup>/día, Citarabina 1000mg/m<sup>2</sup>/día, días 6 a 10.

**Resultados:** De los 12 pacientes tratados, 8 (67%) alcanzaron RC. El tratamiento fue bien tolerado, presentando como principales efectos secundarios neutropenia febril, estomatitis y alteración del perfil hepático. Dos pacientes fallecieron durante el tratamiento de inducción (hemorragia cerebral y fallo hepático). Tres pacientes recibieron posteriormente un TH y 6 azacitidina de mantenimiento. La mediana de supervivencia global de los pacientes tratados con Aza-MEC ha sido de 9.5 meses (1-30meses) y la mediana de supervivencia libre de enfermedad 7 meses (1-30meses).

**Conclusión:** El empleo del esquema Aza-MEC en LMA de muy mal pronóstico permite obtener un alto porcentaje de RC y en ocasiones servir de puente para el trasplante alogénico u otros tratamientos.

#### PC-148

##### CAUSAS DE INGRESO Y MORTALIDAD EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI) EN PACIENTE HEMATOLÓGICO. EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO

Vázquez Fernández I, Romero Carratalá M, Rialp G, Del Campo R, Ibañez P, Bargay J

Hospital Son Llàtzer

**Introducción:** A menudo el ingreso del paciente hematológico en UCI se ve dificultado por la tendencia a asumir un mal pronóstico en estas patologías. La supervivencia hematológica ha mejorado a lo largo de los

últimos años gracias a los avances en los regímenes de quimioterapia, por lo que consideramos necesaria la identificación de complicaciones y causas de mortalidad más frecuentes de cara a la prevención de éstas.

**Métodos:** Recogemos los motivos de ingreso y mortalidad en UCI en pacientes hematológicos y complicaciones con riesgo vital. Análisis retrospectivo desde Enero de 2011 hasta Noviembre 2014.

**Resultados:** De 2915 episodios de ingreso en UCI se registran 45 pacientes hematológicos con 55 episodios (18.8%) y una mediana de 4 días (1-49). 69% (31/45) son varones y la mediana de edad es de 60 años (17-83). Como patología hematológica clasifican 5 casos de patología benigna y 40 de maligna: 11 Mieloma Múltiple (MM, 27.5%), 11 Leucemia Mieloide Aguda (LMA, 27.5%), 10 Linfoma No Hodgkin (LNH, 25%), 2 Enfermedad de Hodgkin, 2 Síndromes Mielodisplásicos, una Leucemia Linfática Crónica, un Síndrome de Bing-Neel, una Aplasia Medular y una Enfermedad de Rosai-Dorfman. El motivo más común de traslado ha sido sepsis grave en 50.9% (28/55) de casos, de origen respiratorio en 35.7% (10/28) y criterios de shock séptico en 85% (24/28). Seguido de Insuficiencia Respiratoria Aguda en 32.7% (18/55) secundaria a sepsis en 66.6% (12/18). Se obtiene aislamiento microbiológico en 25/55 casos (45%): Bacilos Gram Negativos (BGN) 52% con mortalidad de 35.7% (5/14); Cocos Gram Positivos 16%; Aspergillus 12% y 20% virus. Las multirresistencias ascienden a 36% (9/25) con calculo de mortalidad de 42.8% (6/14). La mortalidad intra-UCI global es de 9.5% (279/2915), 5% (14/2915) en patología hematológica. Entre éstos, mortalidad del 31% (14/45) por shock séptico en 71.4% (10/14), seguido de fracaso multiorgánico (dos paradas cardio-respiratorias y un distress respiratorio agudo) y una hemorragia intracraneal por trombocitopenia grave de origen hematológico. La mortalidad por motivo de ingreso es de 27% (5/18) en insuficiencia respiratoria aguda y 28.5% (8/28) en sepsis grave. En mortalidad ajustada por patología hematológica: 42% (6/14) LMA (fase de inducción); 28% (4/14) MM (2 autotransplantes: una mortalidad temprana y otra por shock séptico tardío); una Leucemia Mielo-Monocítica Crónica en progresión, un LNH difuso de célula grande B al debut, una EH con múltiples líneas de tratamiento, y una leucemia de linfocitos grandes granulares. El 25% (10/40) de malignidad ingresa al debut (6 LNH, 1 EH, 2 LMA y 1 SMD), de ellos el 40% fallece durante el ingreso. Dos (LNH) debutan con síndrome hemofagocítico con buena evolución y supervivencia al año. La supervivencia global al año es de 31.1% (14/45).

**Conclusiones:** El motivo de ingreso más frecuente es la sepsis grave de origen respiratorio seguido por la insuficiencia respiratoria aguda con un porcentaje mayoritario de aislamientos por BGN. La patología con más mortalidad asociada es la LMA en fase de inducción seguida del MM. La causa más frecuente de mortalidad es el shock séptico refractario con un papel importante de patógenos multirresistentes. Debido al tamaño de la muestra se recomienda la ampliación de estudios.

## PC-149

### CRITERIOS DE GRAVEDAD Y FACTORES PRONÓSTICOS AL INGRESO DEL PACIENTE HEMATOLÓGICO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI). EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO

Vázquez Fernández I, Romero Carratalá M, Rialp G, Del Campo R, Ibañez P, Bargay J

Hospital Son Llätzer

**Introducción:** A menudo el ingreso del paciente hematológico en UCI se ve dificultado por la tendencia a asumir un mal pronóstico en este tipo de pacientes. La supervivencia en enfermedades hematológicas ha mejorado a lo largo de los últimos años gracias a los avances en los regímenes de quimioterapia, por lo que consideramos necesaria la identificación de factores de riesgo con los que predecir evolución y pronóstico de estos pacientes.

**Métodos:** Hemos evaluado criterios de gravedad y factores pronósticos en pacientes con patología hematológica ingresados en UCI debido a complicaciones con riesgo vital, realizando un análisis retrospectivo desde Enero de 2011 hasta Noviembre 2014.

**Resultados:** De 2915 episodios de ingreso en UCI se registran 45 pacientes hematológicos con 55 episodios (18.8%) y una mediana de 4 días (1-49). Un 69% (31/45) de varones y una mediana de edad al ingreso de 60 años (17-83). Como patología hematológica, 5 casos de patología benigna y 40 de maligna: 11 Mieloma Múltiple (MM, 27.5%), 11 Leucemia Mieloide Aguda (LMA, 27.5%), 10 Linfoma No Hodgkin (LNH, 25%), 2 Enfermedad de Hodgkin, 2 Síndromes Mielodisplásicos y otros 4 casos. El motivo más común de traslado a UCI ha sido la sepsis grave con

50.9% (28/55) de casos, requerimiento de drogas vaso-activas en 24/28 (85%) y una mortalidad del 28.5% (8/28). Seguido de insuficiencia respiratoria aguda con mortalidad de 27% (5/18). En las primeras 24 horas, 16% (9/55) requieren Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI) con mortalidad asociada del 57% (4/7) y un 29% (16/55) y precisan intubación orotraqueal (IOT) con una mortalidad asociada del 62% (10/16). La mediana de neutrófilos al ingreso ha sido  $1,3 \times 10^3/uL$  (0-18.500). Se recoge positividad de Proteína-C Reactiva en 96% (48/50) y procalcitonina en 83% (41/49) y una mediana de APACHE de 23 puntos (3-55), con mortalidad del 15% (7/45) sobre estos parámetros. Un 50.9% (28/55) presentan fracaso renal agudo de los que 50% (14/28) requieren hemodiafiltración veno-venosa continua, 28% (8/28) en las primeras 24 horas, alcanzando una mortalidad del 37.5% (3/8). Los niveles de Lactato sérico son elevados en 21.8% (12/55) con mortalidad del 41% (5/12). El pronóstico de mortalidad ajustado a diagnóstico hematológico muestra un 54% (6/11) de LMA ingresadas fallecidas (fase de inducción) y un 36% (4/11) de MM (dos autotransplantados). Los pacientes con LNH evolucionan bien con una mortalidad de 7.1% (1/14), de éstos un 60% (6/10) ingresa al debut. La supervivencia global al año es de un 31.1% (14/45), con una progresión de enfermedad del 35.5% (16/45).

**Conclusiones:** Nuestra mortalidad intra-UCI es de un 31%, principalmente secundaria a shock séptico y con diagnóstico de LMA. Los LNH de nuestro estudio resulta la patología con mejor supervivencia. Valores de neutropenia grave, altos niveles de PCR, procalcitonina y lactato sérico deberían ser considerados como variables de peso a la hora de estandarizar la gravedad de la infección. En nuestro centro la evolución y mortalidades en función de IOT o VMNI en las primeras 24h son similares, aunque debido al tamaño de la muestra se recomienda la ampliación de estudios.

## PC-150

### LOS RNAs NO CODIFICANTES LARGOS MUESTRAN UN PERFIL DE EXPRESIÓN DISTINTIVO ENTRE DIFERENTES SUBTIPOS DE LMA, COMO LA LMA CON T(8;16)(P11;P13)/MYST3-CREBBP

Díaz Beyá M<sup>1</sup>, Navarro A<sup>2</sup>, Cordeiro A<sup>3</sup>, Castellano JJ<sup>3</sup>, Torrente MÁ, Pratorcena M<sup>4</sup>, Nomdedeu M<sup>5</sup>, Risueño R<sup>6</sup>, Camós M<sup>7</sup>, Monzo M<sup>3</sup>, Esteve J

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; Hospital Clínic; IDIBAPS; Barcelona. IJC; <sup>2</sup>Anatomía Humanat; Facultad de Medicina; Universidad de Barcelona; <sup>3</sup>Anatomía Humanat; Facultad de Medicina; Universidad de Barcelona; <sup>4</sup>Servicio de Hematología. Hospital de Sant Pau; Barcelona; <sup>5</sup>Servicio de Hematología; Hospital Clínic; IDIBAPS; Barcelona. IJCS; <sup>6</sup>Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras; <sup>7</sup>Hospital Sant Joan de Déu; Esplugues de Llobregat

**Introducción:** Los RNAs no codificantes largos (lncRNAs) son importantes reguladores epigenéticos cuya desregulación parece implicada en el desarrollo tumoral. Su especificidad tisular los convierte en atractivas dianas terapéuticas. Su patrón de expresión es todavía desconocido en múltiples tumores, incluyendo la leucemia mieloide aguda (LMA). Por ello, nos propusimos: 1) analizar si el patrón de expresión lncRNAs permite diferenciar subgrupos citogenéticos de LMA y 2) caracterizar el patrón de expresión de lncRNAs en la LMA t(8;16)(p13;16)/MYST3-CREBBP.

**Métodos:** Se analizaron 46 muestras de LMA de diversos subtipos citogenético: t(15;17) (n=4), t(8;21) (n=4), inv(16) (n=2), 7 t(6;9), cariotipo monosómico (n=4), t(3;3) (n=1), t(9;11) (n=1), t(8;16) (n=5), y muestras de riesgo citogenético intermedio (n=18). Además se estudiaron 7 controles: 4 médulas óseas normales (MON) y 3 CD34+ de MON. Se estudió la expresión de lncRNAs con el *array* Affymetrix® Human Gene 2.1 ST (9698 lncRNAs) y se analizaron los resultados con R (Bioconductor), TiGR, BRB Arraytools, y The Transcription factor Affinity Prediction Web Tool (TRAP).

**Resultados:** El análisis no supervisado mostró que las 4 MONs se agrupaban en un *cluster* en base a la expresión de lncRNAs, así como las 3 CD34+ De manera remarcable, algunos subtipos de LMA se agrupaban en *clusters* independientes, como las 4 LMAs t(15;17), la mayoría de LMAs t(6;9), 5 de las 7 LMA con CEBPA mutado, y las 5 LMAs t(8;16). A continuación, centramos nuestro estudio en la LMA t(8;16). El análisis supervisado identificó una firma de 113 lncRNAs característica de esta entidad. Cuatro de los lncRNAs de la firma, linc-HOXA11, HOXA11-AS, HOTTIP y NR\_038120, se localizan en la región genómica del *cluster* HOXA, típicamente sobreexpresado en esta leucemia. Para identificar interacciones regulatorias entre microRNAs y lncRNAs correlacionamos

su expresión en estas muestras. Así, observamos correlación entre: linc-HOXA11 y miR-222\* ( $R^2=0.996$ ,  $p=0.003$ ), HOXA11-AS y miR-let-7c ( $R^2=0.994$ ,  $p=0.006$ ), HOTTIP y miR-196b\* ( $R^2=0.958$ ,  $p=0.041$ ), NR\_038120 y miR-486-3p ( $R^2=0.999$ ,  $p=0.0004$ ), y miR-19a ( $R^2=0.953$ ,  $p=0.04$ ). Finalmente, para explicar el mecanismo de desregulación de los lncRNAs de la firma, estudiamos mediante el programa de predicción *insilico* TRAP los posibles factores de transcripción que podrían regular esta firma de lncRNAs. De manera interesante, observamos que el motivo de unión de GATA2 ( $p<0,001$ ) estaba sobrerrepresentado en las zonas promotoras de los lncRNAs de la firma; dicho factor de transcripción interacciona con CREBBP uno de los *partners* de la translocación t(8;16). Además, observamos que la expresión de GATA2 era inferior en los casos de LMA t(8;16) en comparación con otros subtipos, lo cual apuntaría que la infraexpresión de GATA2 podría contribuir a la desregulación de algunos de los lncRNA característicos de este subtipo leucémico ( $p<0,001$ ).

**Conclusiones:** La expresión de lncRNAs varía entre diferentes tipos de LMA, incluyendo la LMA t(8;16). Esta última entidad presenta una firma de lncRNA característica, que podría estar parcialmente desregulada por el factor de transcripción de GATA2.

### PC-151

#### VALORACION DE LA FACTIBILIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DOMICILIARIA DE 5-AZACITIDINA

Tormo M<sup>1</sup>, Calabuig M<sup>1</sup>, Gimeno V<sup>2</sup>, Goterris R<sup>1</sup>, García Fornieles M<sup>2</sup>, Clavijo M<sup>2</sup>, Solano C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valencia; <sup>2</sup>Unidad de Hospitalización a Domicilio. Hospital Clínico Universitario de Valencia

**Introducción:** la 5-Azacitidina (5-AZA) es un agente hipometilante indicado para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos (SMD) de alto riesgo, leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con un 10 - 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo y leucemia mieloide aguda (LMA) con un 20 - 30% de blastos y displasia multilineal en pacientes no candidatos a la realización de un trasplante de células madre hematopoyéticas. La edad avanzada de la mayoría de los pacientes junto con la dificultad para acudir diariamente al hospital a recibir el tratamiento, han llevado al desarrollo de este proyecto de administración domiciliar de 5-AZA.

**Objetivos:** el objetivo principal del proyecto es realizar la administración de 5-AZA en el domicilio del paciente por parte de la Unidad de Hospitalización Domiciliaria (UHD). Otros objetivos son: 1. Evitar que el paciente, los familiares o soporte social tengan que acudir al hospital de Día (HD) durante 5-7 días al mes; 2. Facilitar el acceso al tratamiento a pacientes sin apoyo familiar o social, 3. Disminuir el número de pacientes que acuden al HD para recibir el tratamiento; 4. Mejorar la calidad de vida del paciente y la calidad asistencial.

**Material y Métodos:** inicialmente se realizaron una serie de charlas formativas al personal de la UHD acerca del fármaco. El hematólogo es el encargado de seleccionar los pacientes. El paciente que acepta por escrito su participación, se remite con un informe a la UHD donde se programa el tratamiento. El servicio de farmacia se encarga de preparar y etiquetar el fármaco. La enfermera de la UHD lo recoge y transporta en las neveras con controlador digital de temperatura hasta el domicilio del paciente. La administración se hace siguiendo las especificaciones recogidas en la ficha técnica del producto. En el caso de que se produzca alguna incidencia, el enfermero se pone en contacto directamente con el hematólogo. El paciente continúa con su régimen habitual de visitas al hematólogo.

**Resultados:** desde febrero de 2015 se han incluido 7 pacientes en el programa (4 varones y 3 mujeres) con una edad media de 75 años [65 - 82]. La distribución de pacientes según diagnóstico fue: 4 con SMD (2 con SMD riesgo intermedio transfusión dependientes y 2 de alto riesgo), 1 con LMMC tipo 2 y 2 con LMA (1 con LMA secundario a mielofibrosis y otro con LMA entre 20 y 30% de blastos). La pauta de administración de 5-AZA (75 mg/m<sup>2</sup>/sc/d) fue de 5 días en 4 y 7 días en 3. La media de ciclos recibidos hasta la fecha es de 3 ciclos. Un paciente ingresó el día +14 del 1º ciclo por una neutropenia febril que se resolvió sin complicaciones. No se ha detectado ningún acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento.

**Conclusiones:** la administración de 5-AZA en el domicilio es un procedimiento factible y seguro que permite la correcta y continua administración de la medicación en pacientes con movilidad o soporte familiar o social reducido, mejorando su calidad de vida. Además permite disminuir el número de pacientes que acuden diariamente al HD a recibir tratamiento.

### PC-152

#### PATRONES FENOTÍPICOS DE RECAIDA EN PACIENTES AFECTOS DE LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA

Yébenes Ramírez M<sup>1</sup>, Serrano López J<sup>1</sup>, Martínez Losada C<sup>1</sup>, García Torres E<sup>1</sup>, Gutiérrez Mariscal FM<sup>2</sup>, Marí Jiménez P<sup>1</sup>, Tabares Carrasco S<sup>1</sup>, Casaño Sánchez J<sup>1</sup>, Sánchez García J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H. U.Reina Sofía. UGC Hematología. Córdoba; <sup>2</sup>H. U. Reina Sofía. Córdoba.

**Introducción:** A pesar de los avances en la caracterización biológica de la Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) las tasas globales de curación en los pacientes que reciben tratamiento intensivo están en torno al 40-50%, siendo la principal causa de fallo de tratamiento la recidiva leucémica; la cual conllevaría muy mal pronóstico. El objetivo de este estudio es establecer los patrones fenotípicos de comportamiento en la recidiva leucémica identificando la aparición o la selección de nuevos clones inmunofenotípicos implicados en la misma.

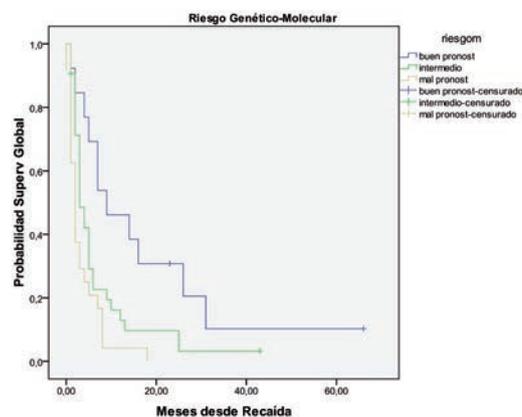


Figura 1.

**Pacientes y Métodos:** Del total de 217 pacientes con LAM-NoM3 diagnosticados en nuestro centro desde Ene-1999 a Mayo-2014, y que recibieron tratamiento intensivo con esquemas Pethema-LAM vigentes, alcanzaron la RC 76,5% de los casos. En este estudio se incluyeron de forma retrospectiva 74 pacientes que presentaron recaída medular de la enfermedad, cuyas características clínicas se recogen en la Tabla 1. Se realizó estudio citométrico multiparamétrico con adquisición en FACS-canto II empleando los siguientes AcMn conjugados con FITC, PE, PerCP o APC: CD33, CD34, CD117, CD65, CD13, CD11b, CD38, CD14, CD15, CD19, CD2, CD7, CD56. El análisis de datos fenotípicos comparando el diagnóstico y la recaída se realizó mediante Software FACS-Diva e Infinicyt.

**Resultados:** La mediana de tiempo RC a Recaída fue de 9 meses (1-52); 60% de los pacientes recibieron tratamiento de 2ª línea, incluyendo 6 AtoTPH y 3 ILD. Con una mediana de seguimiento de 13 meses (3-87 meses), la supervivencia global desde la recaída fue del 3.1%±2.1, siendo la principal causa de muerte la progresión leucémica (83.1%), mostrando significación estadística tanto el Riesgo Genético-Molecular (Figura 1) (Fav 10,3% vs Interm-Desf 3,2%,  $p<0.001$ ), como el intervalo tiempo RC-Recaída <12 m ( $p<0.001$ ). Desde el punto de vista citométrico, identificamos 3 patrones de recidiva leucémica: 43% de los pacientes presentan a la recidiva un fenotipo idéntico al diagnóstico manteniendo patrones aberrantes de expresión y porcentajes de detección de subclones (patrón 1). Sin embargo, un 57% de los pacientes presentan evolución fenotípica bien con cambio de perfil del clon principal (patrón 2) pérdida de intensidad de expresión antigénica CD56, CD15, DR o adquisición de marcadores no detectados al diagnóstico como CD34 o CD2) o con predominancia de un subclon que era minoritario al diagnóstico (patrón 3).

**Conclusiones:** La selección o evolución clonal con detección de cambios fenotípicos es un fenómeno frecuente en la LAM y parecen tener un

papel primordial en la recurrencia de la enfermedad, lo cual conlleva la necesidad de mantener un panel de fenotipo ampliado en el estudio de seguimiento de EMR. Ya que una vez que se produce la recaída clínica el pronóstico sigue siendo pésimo, especialmente en los casos con recaídas más precoces y genética Interm-Desfavorable.

**Tabla 1. Características pacientes.**

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. N= 74	
Variables	N (%)
Sexo (V/F)	39 (52.7)/ 35 (47.3)
Edad; mediana: 59 (1-76 años)	
> 60 años	35 (47.3)
Secundarias	
SMD	8 (10.8)
SMP	2 (2.7)
Neoplasia	5 (6.8)
Biol. Molecular	
npm1-/flt3-	21(52.5)
npm1+/flt3-	9 (22.5)
flt3+/npm1-	7 (9.5)
flt3 +/npm1+	3 (4.1)
Cariotipo	
Normal	37 (50.0)
del 7q/- 7	3 (3.1)
complejo	5 (6.8)
11q23	5 (6.8)
t (8;21)	4 (5.4)
inv3q26	2 (2.7)
tri 8	2 (2.7)
otros	11 (14.9)
Riesgo Genético/Molecular	
Pronóstico Favorable	13 (18.8)
Intermedio	32 (46.6)
Pronóstico Desfavorable	24 (34.8)
Transplante Médula Ósea	
AUTO	23 (31.1)
ALO	20 (27.0)
Tiempo desde RC a recaída:	
< 12 meses	47 (63.5)
>= 12 meses	27 (36.5)

**PC-153**

**LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCITICA VARIANTE. INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS REPORTADOS EN EL REGISTRO PETHEMA-LPA**

Talam Forcadell C<sup>1</sup>, Escoda Teigell L<sup>1</sup>, Montesinos Fernández P<sup>2</sup>, Amutio Díez E<sup>3</sup>, Piñán Francés MÁ<sup>3</sup>, Gimenez Pérez T<sup>1</sup>, Bru Orobal N<sup>1</sup>, Vicent Castelló A<sup>1</sup>, Zamora Plana L<sup>4</sup>, Barragán González E<sup>2</sup>, Granada Font I<sup>4</sup>, Esteve Reyner J<sup>5</sup>, Fernández Abellán P<sup>6</sup>, Martínez López J<sup>7</sup>, Brunet Mauri S<sup>8</sup>, Ribera Santasusana JM<sup>4</sup>, González-Campos J<sup>9</sup>, Sanz Alonso MA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Joan XXIII; Tarragona; <sup>2</sup>Hospital Universitari i Politècnica La Fe; Valencia; <sup>3</sup>Hospital de Cruces. Barakaldo; Vizcaya; <sup>4</sup>ICO-Hospital Germans Trias i Pujol; Badalona; <sup>5</sup>Hospital Clínic; Barcelona; <sup>6</sup>Hospital General; Alicante; <sup>7</sup>Hospital 12 de Octubre; Madrid; <sup>8</sup>Hospital Sant Pau; Barcelona; <sup>9</sup>Hospital Virgen del Rocío; Sevilla

**Introducción:** La leucemia promielocítica aguda (LPA) se caracteriza por la presencia de la t(15;17) y la fusión PML-RARa en el 98% de los casos y una excelente respuesta al ácido transretinoico (ATRA), alcanzando una respuesta completa en más del 90% de los pacientes, con larga supervivencia en el 70% de los casos. Se han descrito con baja frecuencia pacientes con alteraciones citogenéticas y reordenamientos moleculares que conducen al desarrollo de LPA variante: Aunque apenas existen casos descritos, la LPA variante con t(11;17)(q23;q21) es una entidad que podría ser resistente al tratamiento con ATRA, lo que le conferiría un peor pronóstico. Aún menos se conoce respecto a otras formas de LPA variantes.

**Table 1.**

Translocación	Reordenamiento	Sensibilidad a ATRA	Frecuencia
t(11;17)(q23;q21)	PLZF-RARA	No	0.8%
t(5;17)(q35;q21)	NPM-RARA	Si	0.4%
t(11;17)(q13;q21)	NUMA-RARA	Si	<0.1%
der(17)	STAT5b	?	<0.1%

**Objetivo y Metodos:** Se realizó una revisión de todos los pacientes diagnosticados de LPA registrados en la base de datos PETHEMA desde 1996 al 2015 con citogenética y/o biología molecular disponible con el objetivo de identificar y describir los casos de LPA variantes reportados, así como la respuesta al tratamiento.

**Resultados:** De los 1771 pacientes con citogenética valorable, solo se observó una translocación variante en 2 pacientes, representando menos del 0.1% de los casos. En ambos pacientes se trató de una t(11;17)(q23;q21). Las características de los pacientes aparecen en la tabla 2

**Table 2.**

Número de Registro de Paciente	3417032	3450026
Diagnóstico	Junio/2012	octubre/2014
Edad	50 años	67 años
Leucocitos al diagnóstico	2.9 x10 <sup>9</sup> /L	53 x10 <sup>9</sup> /L
Plaquetas al diagnóstico	26 x10 <sup>9</sup> /L	69 x10 <sup>9</sup> /L
Riesgo al diagnóstico	intermedio	alto
Tipo de translocación	t(11;17)(q23;q21)	t(11;17)(q23;q21)
Alteración molecular	PLZF-RARa	PLZF-RARa
Tratamiento administrado	ATRA + Protocolo tipo LMA: Inducción ICE Consolidación x2 Trasplante alogénico (aloTPH)	Protocolo LPA2012: Inducción AIDA 3 consolidaciones
Respuesta al tratamiento	RC	RC
Seguimiento	36 meses	8 meses

En el caso 1 al finalizar el tratamiento de inducción persistía la alteración citogenética, que se negativizó al finalizar la 1ª consolidación, siendo la biología molecular débilmente positiva, pre-trasplante alogénico se alcanzó una respuesta molecular completa. El segundo paciente recibió tratamiento según el protocolo de LPA2012 del grupo PETHEMA para alto riesgo, aunque sin ajustarlo por edad, alcanzando una respuesta completa citológica y citogenética.

**Conclusiones:** Este estudio confirma que la LPA variante es excepcional, siendo aparentemente la más frecuente aquella con t(11;17)(q23;q21). Sin embargo, no se puede conocer la prevalencia real de estas formas variantes, ya que puede haber un sesgo del registro PETHEMA a la hora de reportar casos con LPA variantes. A pesar de que en la literatura se ha descrito como resistente a ATRA, en nuestra serie los dos pacientes alcanzaron una respuesta completa molecular con regímenes basados en quimioterapia y ATRA.

**PC-154**

**SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) Y RESULTADOS CLÍNICOS EN PACIENTES MAYORES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) TRATADOS CON AZACITIDINA (AZA) O DOSIS BAJAS DE ARA-C (DBAC). AZA-LMA-001**

Bargay Lleonat J<sup>1</sup>, Dombret H<sup>2</sup>, Döhner H<sup>3</sup>, Songer S<sup>4</sup>, Lucy Lela M<sup>4</sup>, Beach CL<sup>4</sup>, Seymour John F<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hospital Son Llàtzer; Palma de Mallorca; Spain; <sup>2</sup>Hpital Saint Louis; Institut Universitari d'Hematologie; University Paris Diderot; Paris France; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Ulm; Ulm; Germany; <sup>4</sup>Celgene Corporation; Summit; United States; <sup>5</sup>Peter MacCallum Cancer Center; East Melbourne; Australia

No disponemos de tratamiento (Tx) estándar para pacientes (pts) mayores con LMA. Estos pts tienen baja SG debido a factores de riesgo como cariotipo desfavorable y mal performance status (PS). Pocos de ellos son candidatos a quimioterapia de inducción (QT) y suelen tratarse con DBAC o únicamente el mejor tratamiento de soporte (MTS) con pobres resultados. El estudio internacional Fase III AZA-LMA-001 compara la eficacia de AZA con el tratamiento convencional (TC) en pts mayores con LMA. Antes de la aleatorización los investigadores seleccionaron 1 de 3 Tx para cada pt: QT, DBAC o MTS. Posteriormente los pts se aleatorizaban a AZA o TC. Presentamos los resultados clínicos de AZA vs DBAC.

**Metodos:** Se incluyeron pacientes ≥65 años diagnosticados de LMA de novo o secundaria (>30% de blastos), ECOG 0-2, recuento de leucocitos ≤15x10<sup>9</sup>/L y citogenética de riesgo intermedio o alto. La dosis de AZA fue de 75mg/m<sup>2</sup> al día (d) s.c x7d/28d y la de DBAC 20mg s.c BID x10d/28d. La SG y supervivencia al año se estimaron utilizando métodos de Kaplan-Meier. Los hazard ratios (HRs) e IC del 95% según un modelo no estratificado de regresión de Cox. La tasa de respuestas globales (TRG) incluían la remisión completa (RC)+RC con recuperación incompleta de hemograma (iRC) (IWG 2003). Se reportaron los porcentajes de pts con eventos adversos grado 3-4 emergentes del tratamiento (TEAEs), las diferencias según Tx y las tasas de incidencia (TI) de TEAE por 100 pt-año de exposición al Tx.

**Resultados:** La mayoría de pacientes (312/488, 64%) fueron preseleccionados para recibir DBAC (AZA n=154, LDAC =158). La mediana de ciclos fue: AZA 7 (1-28) y DBAC 4 (1-25). Los datos basales para AZA y DBAC respectivamente fueron: mediana de edad 76 (64-90) y 75 (65-88); ECOG de 2 25% y 22%; blastos 70% (2-100) y 74% (4-100) y citogenética de mal pronóstico 29% y 34%. La mediana de SG en los grupos de AZA y DBAC fue de 11,2 vs 6,4 meses (HR=0,90 IC [95%: 0,70-1,16], p=0,43; Figura). La supervivencia al año fue del 48,5% con AZA vs 34,0% con DBAC (IC 95% 3,5%,-25,5%). La tasa de RG fue del 27% con AZA y 26% con DBAC. Los porcentajes de pts y TI de TEAEs grado 3-4 con AZA vs DBAC respectivamente fueron: anemia 19% vs 23% [26 vs 42]; neutropenia 25% vs 25% [33 vs 46]; neutropenia febril 27% vs 30% [36 vs 56]; trombocitopenia 25% vs 28% [34 vs 51] e infecciones 49% vs 46% [66 vs 84].

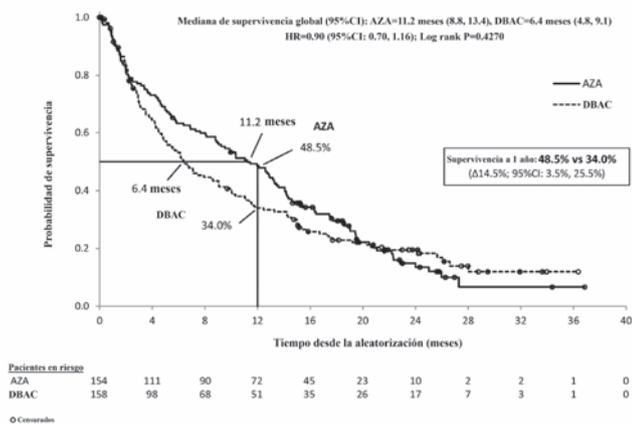


Figura 1.

**Conclusiones:** La preselección del Tx antes de la aleatorización permite la evaluación de sus efectos en pts con comparables características y pronóstico. AZA se asoció con una mediana de SG superior a DBAC. Al año casi la mitad de los tratados con AZA estaban vivos, en comparación con un tercio de los tratados con DBAC. AZA podría ofrecer ventajas potenciales sobre DBAC como primera línea de tratamiento no intensivo en pacientes mayores con LMA y alto porcentaje de blastos.

**PC-155**  
**TEST DE MEDICINA PERSONALIZADA POR FARMACOLOGÍA EX VIVO EN AMBIENTE NATIVO PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

Ballesteros J<sup>1</sup>, Martínez López J<sup>2</sup>, Martínez D<sup>3</sup>, Serrano J<sup>4</sup>, Fernández Abellán P<sup>5</sup>, García Boyero R<sup>6</sup>, Rodríguez G<sup>7</sup>, Herrera Puente P<sup>8</sup>, Vidriales M<sup>9</sup>, Fernández M<sup>10</sup>, Pérez Simón JA<sup>11</sup>, Lavilla Rubira E<sup>12</sup>, Jiménez Bravo De Laguna S<sup>13</sup>, González Fernández A<sup>14</sup>, Burgaleta Alonso De Ozalla C<sup>15</sup>, Tormo Díaz M<sup>16</sup>, Vives Polo S<sup>17</sup>, Alonso Alonso A<sup>18</sup>, Simiele A<sup>19</sup>, Llamas P<sup>20</sup>, Martínez-Sánchez P<sup>21</sup>, Hernández Rivas JÁ<sup>22</sup>, Sierra Gil J<sup>23</sup>, Pérez De Oteyza J<sup>24</sup>, Montesinos Fernández P<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Vivia Biotech; <sup>2</sup>Hospital Universitario Doce De Octubre; <sup>3</sup>Hospital Universitario I Politécnico La Fe De Valencia; <sup>4</sup>Hospital Universitario Reina Sofía; <sup>5</sup>Hospital General Universitario De Alicante; <sup>6</sup>Hospital General Universitario De Castellón; <sup>7</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón; <sup>8</sup>Hospital Universitario Ramón Y Cajal; <sup>9</sup>Hospital Clínico Universitario De Salamanca; <sup>10</sup>Hospital Xeral Cies; <sup>11</sup>Hospital Universitario Virgen Del Rocío; <sup>12</sup>Hospital Lucus Augusti; <sup>13</sup>Hospital Universitario De Gran Canaria Doctor Negrín; <sup>14</sup>Hospital Universitario Clínico San Carlos; <sup>15</sup>Hospital Universitario Príncipe De Asturias; <sup>16</sup>Hospital Clínico De Valencia; <sup>17</sup>Hospital Universitari Germans Trias I Pujol; <sup>18</sup>Hospital Universitario Quirón Madrid; <sup>19</sup>Hospital Povisa; <sup>20</sup>Hospital Fundación Jiménez Díaz; <sup>21</sup>Hospital Universitario 12 De Octubre; <sup>22</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor; <sup>23</sup>Hospital De La Santa Creu I Sant Pau; <sup>24</sup>Hospital Univeritario Madrid Norte Sancharro

**Introducción:** Vivia Biotech analiza la actividad de los protocolos de tratamiento para LMA más frecuentes en Europa en muestras de pacientes ex vivo, mediante una plataforma automatizada de citometría de flujo

(ExviTech<sup>®</sup>) preservando el Native Environment, que ha alcanzado alta (>80%) correlación clínica para la 1ª línea Citarabina mas idarubicina.

**Objetivo:** Desarrollar un test de Medicina Personalizada ex vivo que identifique para cada paciente individual los tratamientos más sensibles o más resistentes.

**Métodos y pacientes:** 283 muestras de pacientes diagnosticados de LMA fueron enviadas a Vivia Biotech desde 43 hospitales españoles del grupo PETHEMA, en menos de 24 horas. La muestra completa fue alícuotada en placas de 96 pocillos con 8 concentraciones de cada fármaco. Tras 48h de incubación, se analizaron mediante la plataforma ExviTech<sup>®</sup>. El porcentaje de muerte celular de las células leucémicas se determinó marcándolas con anticuerpos monoclonales y Anexina V-FITC. Se calcularon curvas dosis respuesta para los fármacos mostrados en la gráfica. La sinergia se calculó para 13 combinaciones entre estos fármacos que representan los protocolos de tratamiento más utilizados en Europa, mostrados en el gráfico. La representación gráfica del test se muestra al pie de este resumen. La actividad de fármacos individuales se muestra en la columna izquierda como ranking relativo respecto a la población de muestras de pacientes en percentiles. La sinergia de cada combinación se muestra en la columna derecha también como un ranking poblacional. Se indica en una barra vertical la sensibilidad de la muestra del paciente individual a cada fármaco o combinación, incluyendo una barra horizontal del error asociado. Se enfatizan los fármacos individuales o combinaciones especialmente sensibles (verde) o resistentes (rojo), definidas como el 20% de máxima o mínima sensibilidad poblacional, respectivamente.

**Resultados:** Para identificar el mejor tratamiento, el hematólogo debe conjugar, a su criterio, la actividad de los fármacos individuales con la sinergia de su combinación. En el ejemplo mostrado en la gráfica, un paciente en 4ª línea de 36 años fue especialmente resistente (rojo) a Tioguanina y por sinergia a las combinaciones CIT-IDA-FLU y CIT-CLO. Paciente especialmente sensible (verde) por sinergia a CIT-MIT, y también a CIT-MIT-ETO aunque con mayor error asociado. La sinergia de CIT-MIT-ETO se ve apoyada por las actividades de los fármacos monoterapia que son normales, por lo que se recomienda CIT-MIT-ETO. Paciente en recaída había recibido CIT-IDA-FLU siendo resistente, consistente con la predicción, recibió azacitidina progresando, y en 4ª línea se le administro la recomendación del test CIT-MIT-ETO. Paciente alcanzo remisión completa en el primer ciclo, consistente con el test. Desafortunadamente, paciente murió de una infección.

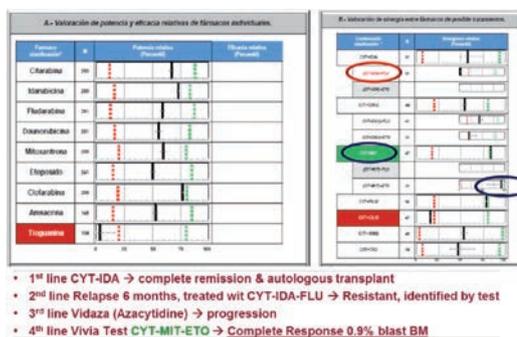


Figura 1.

**Conclusión:** El test de Medicina Personalizada ex vivo en Ambiente Nativo desarrollado para LMA podría ser útil para individualizar los tratamientos. Se está preparando un ensayo clínico en 2ª línea con PETHEMA para validar la eficacia clínica del test.

**PC-156**  
**SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LAS HIPERDIPLOIDÍAS EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LAM)**

Ruiz-Xivillé N<sup>1</sup>, Granada I<sup>1</sup>, Morgades M, Vives S, Hoyos M<sup>2</sup>, Aventin A<sup>2</sup>, Espinet B<sup>3</sup>, Costa D<sup>4</sup>, Talavera E<sup>5</sup>, Navarro B<sup>6</sup>, Guardia R<sup>7</sup>, Arnan M<sup>8</sup>, Lopez-Ferre R<sup>9</sup>, Vicent A<sup>10</sup>, Calasanz M<sup>11</sup>, Martín-Ramos M<sup>12</sup>, Perez-Juana Del Casal A<sup>13</sup>, Such E<sup>14</sup>, Perera M<sup>15</sup>, Feliu E, Millá F, Brunet S<sup>2</sup>, Sierra J<sup>2</sup>, Ribera JM

<sup>1</sup>ICO Badalona-Hospital Germans Trias i Pujol. IJC. UAB. GCECGH; <sup>2</sup>Hospital de Sant Pau de Barcelona; <sup>3</sup>Hospital de Mar, Barcelona. GCECGH; <sup>4</sup>Hospital Clínic de Barcelona. GCECGH; <sup>5</sup>Hospital Arnau de Vilanova de Lleida.

GCECGH; <sup>6</sup>Hospital Clínic de Valencia; <sup>7</sup>ICO Girona-Hospital Josep Trueta; <sup>8</sup>ICO Hospitalet-Hospital Duran i Reynals; <sup>9</sup>Hospital de Granollers; <sup>10</sup>Hospital Joan XXIII de Tarragona; <sup>11</sup>CIMA Lab Diagnostics; Universidad de Navarra. GCECGH; <sup>12</sup>H.U 12 de Octubre; Madrid. GCECGH; <sup>13</sup>Complejo Hospitalario de Navarra; Pamplona. GCECGH; <sup>14</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Valencia. GCECGH; <sup>15</sup>HUGC Dr. Negrín de Gran Canaria. GCECGH

**Fundamento y Objetivo:** Los cariotipos hiperdiploides con más de 49 cromosomas y sin alteraciones estructurales (CH) son infrecuentes en la leucemia mieloide aguda (LMA) (<2%) y sus características clínico-biológicas no están bien establecidas. Estos CH se consideran complejos (>3 alteraciones) y por lo tanto de mal pronóstico según los distintos grupos de tratamiento. El objetivo del presente estudio fue determinar el impacto pronóstico de los CH.

**Pacientes y Método:** Se han estudiado retrospectivamente 43 pacientes procedentes de 16 centros y diagnosticados de LAM con CH. Los cariotipos se clasificaron en hiperdiploidía (49-57 cromosomas), triploidía (58-80) y tetraploidía (81-103). La supervivencia global (SG) se analizó en los pacientes que recibieron tratamiento activo. Para comparación de supervivencias se utilizaron dos grupos control: cariotipo normal (CN) y cariotipo complejo (CC), con 608 y 127 pacientes, respectivamente. Todos los pacientes de los dos grupos control se trataron con protocolos CETLAM (94, 99, 03).

**Resultados:** Los pacientes con CH presentaron una mediana de edad de 67 [24; 89] y una distribución por sexo de 26 varones (61%) y 17 mujeres (39%). La ploidía se clasificó en: 25 (58%) hiperdiploidía, 3 (7%) triploidía y 15 (35%) tetraploidía. De los 43 pacientes, 32 (74%) recibieron tratamiento activo. No hubo diferencias en la SG a los 4 años entre pacientes con hiperdiploidía y tetraploidía (se excluyeron las triploidías por un número de pacientes insuficiente) (8% [0%;23%] vs 19% [0%;42%], respectivamente, p=0,704). Los datos demográficos y de SG del grupo CH y grupos control se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1.

Variable		Hiperdiploide (n=32)	Normal (n=608)	Complejo (n=127)	p
Edad	Mediana [extremos]	65 [24; 76]	50 [15; 71]	54 [17; 69]	<0,001
Sexo	Varón	18 (56%)	330 (54%)	74 (58%)	0,706
	Mujer	14 (44%)	278 (46%)	53 (42%)	
Respuesta al tratamiento	Sí	13 (41%)	481 (79%)	70 (55%)	<0,001
	No	19 (59%)	127 (21%)	57 (45%)	
Mediana (IC95%) SG, años		0,58 (0,12;1,05)	2,14 (0,15;2,75)	0,67 (0,53;0,80)	<0,001*
Probabilidad SG (IC95%) a los 6 años		14% (0%; 28%)	40% (36%; 44%)	10% (4%; 16%)	

\* La SG comparando CH y CC no mostró diferencias significativas (p=0,695)

**Conclusiones:** Según los datos de este estudio, los cariotipos hiperdiploides con más de 49 cromosomas y sin alteraciones estructurales, aunque son poco frecuentes, constituirían un subgrupo de mal pronóstico dentro de la LMA.

Financiado en parte con las becas RD12/0036/0029 y RD12/0036/0044 (RTICC, ISCIII); 2014 SGR225 (GRE) Generalitat de Catalunya.

**PC-157**

**TROMBOSIS Y OTRAS COMPLICACIONES EN NIÑOS CON LLA TRATADOS CON PEG-ASPARAGINASA**

Mesquita B<sup>1</sup>, Azevedo J<sup>1</sup>, Coucelo M<sup>1</sup>, Saturnino H<sup>1</sup>, Fortuna M<sup>1</sup>, Oliveira AC<sup>1</sup>, Silva S<sup>2</sup>, Brito Manuel J<sup>2</sup>, Ribeiro ML<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço Hematologia Clínica; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC); Portugal; <sup>2</sup>Serviço de Oncologia Pediátrica; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC); Portugal

**Introducción:** La asparaginasa es componente crítico del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA). Su forma peguilada (PEGAsp) es utilizada por facilidad de uso y eficacia. Todavía, se suele asociar con efectos secundarios: alergia, anticuerpos que limitan su eficacia y complicaciones como trombosis, pancreatitis y alteraciones del metabolismo lipídico, asociadas a morbilidad significativa, que pueden causar retrasos en el tratamiento o interrupción de su toma.

**Objetivo:** Analizar la ocurrencia de efectos adversos relacionados con la administración de PEGAsp en niños con LLA en nuestro centro.

**Material y métodos:** a) Análisis retrospectiva de datos de niños y adolescentes (<18 años) con LLA (BCRABL1 negativa) diagnosticados entre 05/07 y 06/14, tratados con protocolo DFCI (05-01/11-01); b) Análisis de efectos adversos graves relacionados con PEGAsp (EAgave): alergia, HTG extrema (TG>11mmol/L en ayuno), pancreatitis o trombosis, con retraso/interrupción de toma de PEGAsp; c) Determinación de factores genéticos conocidos de riesgo trombótico (PRT A20210G, FV Leiden) por PCR multiplex.

**Resultados preliminares y discusión:** 70 niños (32 SR, 27 HR y 11 VHR), con LLA (14% fenotipo T), 57% varones, edad mediana 6 años (1-17). La prevalencia de EAgaves fue mayor en los grupos de LLA de mayor riesgo (SR 34%, HR 85%, VHR 81%. HR/VHR vs SR: RR 2.45 [1.5-4], p<0.01). Se identificaron 58 EAgaves en 43 (61%) casos, conllevando suspensión de PEGAsp en 28, 8 de ellos por alergia, con sustitución por otra formulación o alteración de esquema quimioterápico de acuerdo con el protocolo. Entre los EAgaves no alérgicos (n=62), hubo retrasos en 15 niños (24%) y suspensión prematura en 20 (32%), sobre todo en el DFCI05-01, con 11 niños cumpliendo <8 semanas de PEGAsp. La hipertrigliceridemia (HTG) fue muy frecuente, con 22 (35%) niños con HTG extrema, con asociación con la edad (p<0.01). 14 niños con pancreatitis (SR-5/29, HR-7/23, VHR-2/10), sin relación con valores más elevados de TGs. 14 niños (22%) sufrieron trombosis (SR-1/29, HR-9/23, VHR-4/10): 4 en el sistema nervioso central (SNC), las restantes en relación con catéter central (3 intracardiacas). Se encontró asociación entre trombosis y edad (p<0.05) y score de riesgo más alto (HR/VHR vs SR: RR 11 [1.6 - 82], p<0.01), sin relación con HTG o presentación hiperleucocitaria (en los HR/VHR). De los 60 estudios de trombofilia molecular, apenas en 3 se encontró factores de riesgo: heterocigotía FV Leiden (2) y PRT (1), sin asociación con trombosis.

**Conclusión:** La prevalencia de EAgaves fue más elevada en los grupos de LLA de alto riesgo y, como previamente descrito, con relación con la edad. La prevalencia de trombosis se encuentra dentro de los intervalos reportados por diferentes grupos, pero los eventos no-SNC en nuestro centro fueran mas prevalentes que los reportados por Grace *et al* (BJH 2011) con el DFCI, aunque el tamaño reducido de nuestra imposibilita una comparación directa. El reclutamiento y observación de un número más elevado de niños posibilitará mejor identificación de factores de riesgo en nuestra población y mejor adecuación de posibles estrategias de prevención y tratamiento.

**PC-158**

**ESTUDIO EN FASE I/II DE ESCALADO DE DOSIS DE IDARUBICINA EN LA INDUCCIÓN DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PRIMARIA**

Brunet Mauri S<sup>1</sup>, Garrido A<sup>\*2</sup>, Esteve J<sup>3</sup>, Tormo M<sup>4</sup>, Salamero O<sup>5</sup>, Vives S<sup>6</sup>, Nomdedeu J<sup>2</sup>, Navarro B<sup>7</sup>, Ribera JM<sup>6</sup>, Diaz-Beyà M<sup>3</sup>, Calabuig M<sup>4</sup>, Pratorcorona M<sup>2</sup>, Sierra J<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; <sup>2</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. UAB; <sup>3</sup>Hospital Clínic de Barcelona. UB; <sup>4</sup>Hospital Clínic de Valencia; <sup>5</sup>Hospital de la Vall d'Hebron; <sup>6</sup>Hospital Germans Trias i Pujol; <sup>7</sup>Hospital Clínic de Valencia

El tratamiento de la LMA con daunorrubicina (DNR) o idarubicina (IDR) y citarabina (araC) no ha variado en las últimas décadas. Diversos estudios han demostrado una mayor supervivencia global (SG) con dosis aumentadas de DNR según edad y grupo pronóstico.

**Objetivo:** Evaluar la morbi-mortalidad tóxica a los 6 meses y la eficacia en términos de RC de las dosis crecientes de IDR en inducción (ind).

**Resultados:** Entre febrero-2013 y Abril-2015, 45 pacientes (pac) de 5 centros del grupo CETLAM, 23 (51%) hombres y 22 mujeres (49%), con una mediana de 54 años (27-69), diagnosticados de LMA y con una fracción de eyección cardiaca >50%, entraron en el ensayo. La ind consistió en 3 cohortes (coh) sucesivas de 15 pac cada una tratados con IDR a las dosis de 14,16 y 18 mg/m<sup>2</sup> día x 3 días, y araC 200 mg/m<sup>2</sup> x 7 días. En caso de precisar una 2ª ind, la dosis de IDR fue de 12 mg/m<sup>2</sup>. El tratamiento posterior siguió el protocolo LMA-12 adaptado al riesgo del grupo CETLAM. Citogenética: 4 (9%) favorable, 26 (58%) intermedia (CI), 12 (27%) adversa y no mitosis en 3 pac (6%), sin diferencias significativas entre las 3 cohortes. De los 26 pac con CI, 16 (62%) presentaron mutación del gen *NPM1*, 8 (31%) *DIT-FLT3*, no hubo mutaciones de *CEBPA* y 6 fueron triple negativos (23%). Treinta y cuatro (75,6%) pac

alcanzaron RC, 30 (88%) con 1 ciclo, sin diferencias significativas entre las 3 coh. Siete (15,6%) fallecieron en ind, 3 (20%) de la coh 1 (colitis neutropénica, sepsis bacteriana y toxicidad (tox) cardíaca grado 4 con sepsis fúngica respectivamente), 1 (6,6%) de la 2 (hemorragia alveolar) y 3 (20%) de la coh 3 (hemorragia subdural, neumonía e insuficiencia respiratoria). Tres pac (7,6%) fueron refractarios, ninguno de la coh 1, 2 (13%) de la 2 y 1 (6,6%) de la 3 (1 pendiente de evaluar). Cuatro pac de la coh 1 presentaron tox cardíaca, 3 grado 3 reversible y 1 grado 4 que falleció por infección fúngica. La mucositis grados 3-4 se presentó en 12 pac de las coh 2 y 3, sin diferencias significativas. Tampoco se observaron diferencias significativas en la recuperación de neutrófilos ni de plaquetas en las 3 coh. Cuatro pac precisaron un 2º ciclo de ind, 2 de la coh 1 y 2 de la 3. De los 26 pac en RC con 6 meses de seguimiento, 21 (80%) siguen vivos en RC, 4 (15%) han fallecido 1 por mortalidad relacionada con el alo-TPH, y 3 por recaída post alo TPH, y 1 sigue vivo en recaída, sin diferencias entre las 3 coh. No se han observado diferencias significativas en la probabilidad de SG ni en la SLE entre las 3 coh.

**Conclusiones:** El tratamiento con dosis crecientes de IDR es factible, la tasa de RC es similar a la observada con el tratamiento estándar y no se ha objetivado toxicidad cardíaca ni mortalidad significativamente superior a la asociada al incremento de IDR.

*Financiado por el MSSSI: EC11-364 \*Contribución equivalente como primer autor.*

### PC-159

#### TRATAMIENTO DE RESCATE CON FLUDARABINA, IDARRUBICINA, CITARABINA Y G-CSF EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA REFRACTARIA O EN RECAIDA. EXPERIENCIA EN 39 CASOS

Ibarra Vega NI, García Menchon A, Amigo Lozano ML, Heras Fernando I, Perez Ceballos E, Iniesta Lopez-Matencio P, Vicente Garcia V

*Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia.*

**Objetivos:** Evaluar la eficacia y toxicidad del esquema FLAG-IDA en pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LMA) refractaria o en recaída.

**Método:** Se revisaron de forma retrospectiva las historias de las LMA que recibieron tratamiento de rescate con FLAG-IDA (fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>días 1-4, idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup>días 1-3, ARA-C 2 g/m<sup>2</sup> días 1-4 y G-CSF 300 µg días 0-4) en nuestro centro entre Enero/2006 y Marzo/2015. Se recogieron datos clínicos, analíticos y de toxicidad medidos según la escala OMS.

**Resultados:** Se incluyeron 39 pacientes (26 hombres y 13 mujeres). La mediana de edad fue de 52 años (rango 12-70). El diagnóstico era LMA en recaída en 24 pacientes (62%) y refractaria en 15 (38%). La mediana de ciclos de quimioterapia administrados previamente era de 2 (rango 1-5). Dos casos habían recibido un trasplante autólogo previo y 9 un trasplante alogénico. Antes de iniciar el tratamiento con FLAG-IDA, 16 pacientes (41%) tenían un cariotipo de mal pronóstico y la mediana de blastos en medula ósea era del 27% (rango 6-42). La toxicidad principal fue hematológica. La mediana de días hasta la recuperación de neutrófilos >0,5x10<sup>9</sup>/L y plaquetas >20 x 10<sup>9</sup>/L fue de 33 (rango 13-85) y 30 (rango 5-56) respectivamente. En 24 pacientes (61%) hubo una infección microbiológicamente documentada y en 9 (44%) infección clínica. Se produjo toxicidad no hematológica grado 3-4 de la OMS en 7 pacientes (18%) que fue digestiva en 5, hepática en 1 caso y renal en 1. Un paciente falleció durante el tratamiento debido a infección por citomegalovirus. Once pacientes (28%) alcanzaron remisión completa, 10 tras un ciclo y un paciente tras 2. En 4 (10%) se obtuvo remisión completa con recuperación hematológica incompleta y 24 (61%) fueron refractarios. Posteriormente 15 pacientes recibieron otra quimioterapia y se efectuó trasplante alogénico en 8 y trasplante autólogo en 2. La mediana de supervivencia fue de 7,5 meses con una supervivencia global a los 2 y 5 años del 20% y 15% respectivamente. En el momento actual 7 pacientes están vivos en remisión y 4 con enfermedad.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, el esquema ha resultado eficaz con una tasa de remisión completa del 38% y una toxicidad aceptable, dado que se trata de una serie de pacientes con muy mal pronóstico. Sin embargo los resultados a largo plazo no son satisfactorios y obliga a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para este grupo de pacientes de pronóstico adverso.

### PC-160

#### SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA EXPRESIÓN DE VEGF EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) INCLUIDOS EN EL PROTOCOLO CETLAM2003

Calabuig Muñoz M<sup>1</sup>, Guillem V<sup>1</sup>, Brunet S<sup>2</sup>, Esteve J<sup>3</sup>, Escoda L<sup>4</sup>, Gallardo D<sup>5</sup>, Ribera JM<sup>6</sup>, Queipo de Llano M<sup>7</sup>, Aman M<sup>8</sup>, Pedro C<sup>9</sup>, Amigo ML<sup>10</sup>, Tutusaus JM<sup>11</sup>, García-Guiñón A<sup>12</sup>, Bargay J<sup>13</sup>, Sampol A<sup>14</sup>, Salamero O<sup>15</sup>, Font L<sup>16</sup>, Talam C<sup>4</sup>, Hoyos M<sup>2</sup>, Díaz-Beyá M<sup>3</sup>, Navarro B<sup>1</sup>, Nomdedeu J<sup>2</sup>, Sierra J<sup>2</sup>, Tormo M<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario. Instituto INCLIVA; <sup>2</sup>Hospital de la Sta Creu i St Pau. Barcelona; <sup>3</sup>Hospital Clínic i Provincial. Barcelona; <sup>4</sup>Hospital Joan XXIII. Tarragona; <sup>5</sup>Hospital Josep Trueta. Girona; <sup>6</sup>Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona; <sup>7</sup>Hospital Clínico. Málaga; <sup>8</sup>ICO. Hospitalet de Llobregat; <sup>9</sup>Hospital del Mar. Barcelona; <sup>10</sup>Hospital Morales Meseguer. Murcia; <sup>11</sup>Mútua de Terrasa. Terrasa; <sup>12</sup>Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida; <sup>13</sup>Hospital Son Llatzer. Palma de Mallorca; <sup>14</sup>Hospital Son Dureta. Palma de Mayorca; <sup>15</sup>Hospital de la Vall d Hebrón. Barcelona; <sup>16</sup>Hospital Verge de la Cinta. Tortosa*

**Introducción:** La búsqueda de nuevos marcadores y/o dianas moleculares con significado pronóstico o terapéutico en la LMA está siendo objeto de intensa investigación. La familia de genes del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores están implicados en los mecanismos de proliferación, supervivencia, angiogénesis y migración celular y su sobreexpresión se ha asociado con la progresión, el desarrollo de metástasis y, en general, con un peor pronóstico en numerosos tumores sólidos. La implicación de la vía VEGF/VEGFR en las LMA no está totalmente esclarecida pero se sabe que uno de los genes de la familia, el VEGF-C, estimula la proliferación y supervivencia de las células leucémicas.

**Objetivos:** 1) Estudiar la expresión del gen VEGF-C, en pacientes diagnosticados de LMA y su relación con diferentes variables clínicas, citogenéticas y moleculares con valor pronóstico establecido. 2) Estudiar la relación entre la expresión del VEGF y la tasa de remisión completa (RC), supervivencia global (SG) y supervivencia libre de evento (SLE) en pacientes con LMA.

**Material y Métodos:** Se ha analizado, mediante PCR cuantitativa en tiempo real, la expresión del gen VEGF-C en muestras de médula ósea de 436 pacientes diagnosticados de LMA entre diciembre de 2003 y junio de 2011, tratados siguiendo el protocolo asistencial CETLAM-2003.

**Resultados:** Se ha observado una fuerte correlación entre los niveles de expresión de VEGF-C y la existencia de displasia. Los pacientes con LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia presentaban unos niveles de expresión significativamente más altos (mediana del doble) que el resto de pacientes (p=0.0034). También se ha encontrado una asociación entre el nivel de expresión de VEGF-C y los grupos pronósticos del MRC, ELN y CETLAM. Los grupos con peor pronóstico presentaban mayores niveles de expresión: MRC favorable vs intermedio-adverso (p=0.0035), ELN favorable-intermedio II vs Intermedio I-adverso (p=0.032) y CETLAM bueno vs intermedio-malo (p=0.015). Los niveles de expresión de VEGF-C también se correlacionaron con marcadores moleculares como la mutación del gen CEBPA (p=0.017) y NPM1 (p=0.031). No se ha encontrado una correlación entre la expresión del VEGF-C y la SG o la tasa de recaída, ni globalmente ni cuando los pacientes fueron estratificados en función de los grupos pronósticos del MRC, ELN y CETLAM, o en los pacientes con citogenética normal sin factores pronósticos moleculares buenos o desfavorables. Se observó una mayor tendencia a la recaída en los pacientes del grupo pronóstico ELN Intermedio-II con mayor expresión de VEGF-C, aunque no alcanzó la significación estadística (p=0,076).

**Conclusiones:** La expresión de VEGF-C podría estar aumentada en las LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia y en los subgrupos de peor pronóstico, confirmando una evolución desfavorable. La vía VEGF/VEGFR podría constituir una diana terapéutica y contribuir al desarrollo de nuevos fármacos. Es necesaria la realización de más estudios para establecer el significado pronóstico de la expresión de VEGF-C en la LMA.

### PC-161

#### COMPORTAMIENTO DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) DE BUEN PRONÓSTICO. REGISTRO DE NUESTRO CENTRO

Sigüenza Salgado R, Casas Avilés I, Perez Leal Francisco de A, Ibañez Espacio F, Bermejo Vega N, Bañas Llanos H, Arcos Carmona MJ, Prieto Fernandez J, Matin Mateos ML, Carnicero Gonzalez F, Cabrera SMDC, Bergua Burgues JM

Hospital San Pedro de Alcántara

**Introducción:** El estudio de la biología molecular en LMA nos proporciona información sobre marcadores de enfermedad y que se asocia a la respuesta y eficacia al tratamiento. Estos marcadores citogenéticos y moleculares los usamos para estratificar el pronóstico de la LMA y su posterior terapia adaptada al riesgo. Nuestro objetivo es estudiar la supervivencia en aquellos pacientes clasificados como de buen pronóstico según el protocolo asistencial LMA de PETHEMA 2010 (NPM1+/FLT3- Inv(16) y t(8;21)) tratados en nuestro centro.

**Métodos:** Se analizaron los pacientes diagnosticados de LMA entre los años 1998 y 2014 con las alteraciones citogenéticas/moleculares NPM1+/FLT3-, Inv(16) y t(8;21) tratados en nuestro centro con los esquemas de quimioterapia del grupo PETHEMA para la época correspondiente y edad (menores y mayores de 65 años)

**Resultados:** Fueron incluidos un total de 35 pacientes con las alteraciones citogenéticas/moleculares de buen pronóstico (10 pacientes t(8;21), 8 pacientes Inv(16) y 17 NPM1+/FLT3-). El 57% de los pacientes eran varones. La mediana de Edad fue de 54.8 (Extremos 21 y 81.3). 11 pacientes precisaron trasplante autólogo de médula ósea (31%) y 3(8%) trasplante alogénico. La mediana de supervivencia a los 4 años para los diferentes grupos fue de 50% para t(8;21), 87.5% para Inv(16) y 39% para NPM1+/FLT3-. El análisis no mostró diferencias significativas en cuanto a sexo ni edad. Las curvas de supervivencia se calcularon por el método de Kaplan Meier usando el programa R statistic con una p=0.1.

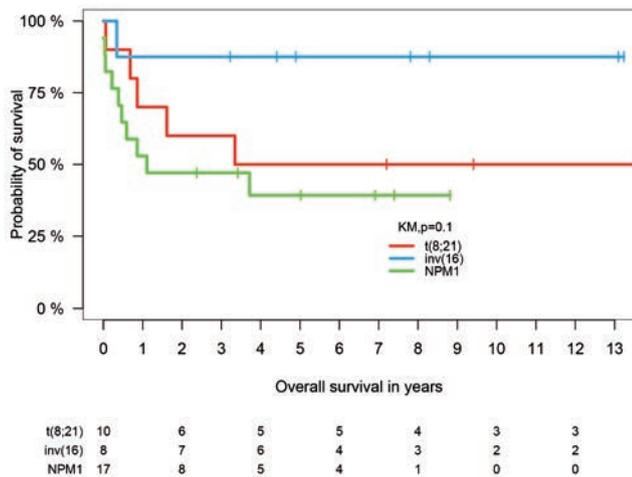


Figura 1.

**Conclusiones:** Pese a no tener significación estadística estos resultados insinúan una supervivencia global favorable para el grupo con Inv(16) respecto a los otros dos grupos (t(8;21) y NPM1+/FLT3-) que esperamos ir confirmando a lo largo de estos años incluyendo mas pacientes diagnosticados de LMA con marcadores de buen pronóstico.

PC-162

**ALTERACIONES EN EL NÚMERO DE COPIAS EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFoblástica DE PRECURSORES B EN 1ª RECAÍDA TRATADOS CON PROTOCOLOS ASISTENCIALES DEL GRUPO PETHEMA**

Ribera J<sup>1</sup>, Morgades M, Zamora L<sup>2</sup>, Granada I, Juncà J, Genescà E<sup>1</sup>, Cabezón M, Marcé S, Domínguez D, Ruiz-Xivillé N, Guardia R<sup>3</sup>, Mercadal S<sup>4</sup>, Escoda L<sup>5</sup>, Nomdedeu J<sup>6</sup>, Esteve J<sup>7</sup>, Pratcorona M<sup>7</sup>, Brunet S<sup>5</sup>, Tormo M<sup>3</sup>, Collado M<sup>8</sup>, Martínez J<sup>9</sup>, Martínez P<sup>9</sup>, Solé F<sup>1</sup>, Millà F<sup>1</sup>, Feliu E<sup>1</sup>, Ribera JM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ICO-Hospital Germans Trias i Pujol/Instituto Jose Carreras; <sup>2</sup>ICO-Hospital Germans Trias i Pujol/Instituto Jose Carreras; <sup>3</sup>ICO-Hospital Josep Trueta; <sup>4</sup>ICO-Hospital Duran i Reynals; <sup>5</sup>Hospital Joan XXIII; <sup>6</sup>Hospital de Sant Pau; <sup>7</sup>Hospital Clínic Barcelona; <sup>8</sup>Hospital Clínic Valencia; <sup>9</sup>Hospital Doce de Octubre

**Introducción:** El pronóstico de los pacientes adultos de leucemia aguda linfoblástica de precursores B (LAL-B) en primera recaída es muy desfavorable (supervivencia global del 10%). Por tanto, es imprescindible identificar que alteraciones genéticas confieren valor pronóstico en recaída para mejorar los tratamientos de rescate y la supervivencia de estos pacientes.

**Métodos:** Con el objetivo de identificar alteraciones en el número de copias (ANC) con valor pronóstico, se han analizado muestras de médula ósea de 32 pacientes de LAL-B en primera recaída. Mediante MLPA se analizaron los genes *IKZF1*, *IKZF2*, *IKZF3*, *EBF1*, *PAX5*, *CDKN2A/B*, *RB1*, *BTG1*, *ETV6*, *hsa-miR-31*, *X/Y PAR1* (*CRLF2*, *CSF2RA*, *IL3RA*, *P2RY8*) y genes de la región 14q32.33 (*IGHD*, *MTA1* and *KIAA0284*). De 22/32 pacientes se dispone de muestra al diagnóstico y muestra en recaída. Todos los pacientes han sido mayormente tratados con protocolos de rescate del grupo PETHEMA y, en menor proporción, en ensayos clínicos.

Tabla 1. Frecuencia de alteraciones en el número de copias en 1ª recaída

	Delección	Duplicación
CDKN2A/B	14/32 (44%)	-
IKZF1	11/32 (34%)	-
PAX5	7/32 (22%)	1/32 (3%)
hsa-miR-31	6/32 (19%)	-
ETV6	4/32 (12%)	1/32 (3%)
RB1	5/32 (16%)	-
Región 14q32.33	4/32 (12%)	1/32 (3%)
X/Y PAR1	3/32 (9%)	5/32 (16%)
EBF1	2/32 (6%)	2/32 (6%)
BTG1	1/32 (3%)	1/32 (3%)
IKZF2	1/32 (3%)	1/32 (3%)
IKZF3	-	2/32 (6%)

**Resultados:** La mediana de edad fue de 44 años, con predominio de varones (69%) y el cariotipo más frecuente fue la t(9;22)(q34;q11) seguido del cariotipo normal. Un 39% de los pacientes se trató con el esquema FLAG-IDA, un 19% en ensayos clínicos, un 12% con HyperCVAD y el resto con varios protocolos PETHEMA de rescate. Con una mediana de seguimiento de 12.43 meses, la supervivencia global de la serie a los 2 años fue del 12%. Las rutas metabólicas más afectadas por ANC fueron el control del ciclo celular (*CDKN2A/B* y/o *RB1*, 50% de los pacientes) y la diferenciación de los linfocitos B (*IKZF1*, *PAX5* y/o *EBF1*, 56% de los pacientes) (tabla 1). Los pacientes Ph+ tuvieron una probabilidad de supervivencia global significativamente menor que los pacientes Ph- (p=0.023). La edad inferior a 30 años mostró una tendencia a constituir un factor de buen pronóstico (p=0.100). Los pacientes con más de 3 CNA tuvieron un pronóstico más desfavorable que los pacientes con 3 o menos CNA (p=0.057). El 60% de las muestras en recaída estaban genéticamente relacionada con la muestra al diagnóstico ya que presentan ANC comunes aunque han adquirido o perdido otras ANC. Un 16% de las muestras en recaída pertenecen al mismo clon detectado en el momento del diagnóstico. Un 20% de las muestras en recaída había perdido todas las CNA detectadas al diagnóstico.

**Conclusiones:** El pronóstico de los pacientes con LAL-B en 1ª recaída es muy desfavorable. Los genes más afectados por CNA son *CDKN2A/B* e *IKZF1*. La mayoría de muestras en recaída están genéticamente relacionadas con las del diagnóstico denotando un origen leucémico común, siendo el clon recidivante más primitivo o más evolucionado que el del diagnóstico. Una elevada carga de ANC (>3) puede constituir un factor de mal pronóstico. Este proyecto ha sido financiado parcialmente por una beca de la SEHH y una beca FIS del Instituto de Salud Carlos III (PI10/1417).

PC-163

**RESULTADOS PRELIMINARES DEL ENSAYO CLINICO FASE II DE AZACITIDINA EN MANTENIMIENTO POSINDUCCION EN PACIENTE CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA**

Fernandez A<sup>1</sup>, Tormo M<sup>2</sup>, Rios E<sup>3</sup>, De la Fuente A<sup>4</sup>, Cuello R<sup>5</sup>, Terry B<sup>3</sup>, Medina A<sup>6</sup>, Serrano J<sup>7</sup>, Garcia Delgado R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga; <sup>2</sup>Hospital Clínico de Valencia; <sup>3</sup>Hospital Valme; <sup>4</sup>MD Anderson; <sup>5</sup>Hospital Clínico de Valladolid; <sup>6</sup>Hospital Costa del Sol.; <sup>7</sup>Hospital Reina Sofia.

**Introducción:** La respuesta a la quimioterapia intensiva en pacientes ancianos se sitúa entre el 30 y el 50% en comparación con una respuesta entre el 80 y el 90% en pacientes menores de 55 años. En los pacientes ancianos la duración de la hospitalización es más larga, así como la mortalidad asociada al tratamiento, del 30%. Por tanto, tratar a estos pacientes únicamente con esquemas de quimioterapia estándar se asocia, en muchos casos, a una baja probabilidad de obtener resultados satisfactorios utilizar esquemas de intensidad reducida puede disminuir la super-

vivencia global (SG) y la supervivencia libre de evento (SLE). La introducción de agentes menos tóxicos y/o más eficientes puede asociarse a esquemas de quimioterapia semiintensiva puede cambiar el curso de la enfermedad en este subgrupo de pacientes.

Tabla 1.

Tabla 33 Características basales		
Edad (años)	n	19
	Media (Desv. estándar)	73.3 (4.1)
	Mediana (Q1, Q3)	75.0 (71.0, 77.0)
	Min, Max	66, 78
	Missing	1
LMA primaria o secundaria		
Total no-missing	n	19
LMA de novo	n (%)	10 (52.6%)
LMA secundaria	n (%)	9 (47.4%)
Missing	n	1
LMA subtipo		
Total no-missing	n	19
LMA con anomalías genéticas características	n (%)	1 ( 5.3%)
LMA asociada a mielodisplasias	n (%)	8 ( 42.1%)
Neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento	n (%)	1 ( 5.3%)
Leucemia mielóide aguda no caracterizada	n (%)	9 ( 47.4%)
Missing	n	1
LMA no caracterizada		
Total no-missing	n	9
Leucemia mieloblástica aguda, mínimamente diferenciada (FAB M0)	n (%)	1 ( 11.1%)
Leucemia mieloblástica aguda sin maduración (FAB M1)	n (%)	4 ( 44.4%)
Leucemia mieloblástica aguda con maduración (FAB M2)	n (%)	1 ( 11.1%)
Leucemia mielomonocítica aguda (FAB M4)	n (%)	2 ( 22.2%)
Leucemia monocítica aguda y leucemia monocítica aguda (FAB M5a y M5b)	n (%)	1 ( 11.1%)
Missing	n	0
Respuesta tras 1 o 2 ciclos de quimioterapia de inducción		
Total no-missing	n	20
Respuesta Completa	n (%)	12 ( 60.0%)
Respuesta Parcial	n (%)	8 ( 40.0%)
Missing	n	0

**Metodos:** En este ensayo clínico fase II fase II multicéntrico, con un único brazo de tratamiento en el que se han incluido pacientes con remisión completa o parcial tras 1 o 2 ciclos de quimioterapia de inducción con citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> y una antraciclina idarrubicina 10 mg/m<sup>2</sup> citarabina y una antraciclina (esquema 5-2). El objetivo principal del estudio es determinar la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con 5-aza en pacientes con LMA en RC o RP

**Resultados:** Se han incluido en el momento actual 19 pacientes con una media de seguimiento de 7.4(7,7) meses y con las características descritas en la tabla 1. La media de supervivencia global 13,4 (3,54) meses con una mediana (IC95%) 10,25 (4.8-18.6) La media de supervivencia libre de evento fue de 5.74 (0.95) meses con una mediana 4.27(2.8-9.5). El régimen fue bien tolerado sin mortalidad en el primer y segundo ciclo. Los efectos adversos hematológicos más frecuentes fueron neutropenia y trombopenia grado III/IV de 20y 10% respectivamente. No se apreciaron EA no hematológicos GIII/IV.

**Conclusiones:** El tratamiento de mantenimiento con Azacitina es un régimen seguro y bien tolerado y los resultados preliminares demuestran datos muy prometedores en SG y SLE.

## PC-164

### ESTUDIO FASE 3 DE LENALIDOMIDA (LEN) EN PACIENTES (PTES) CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD) SIN DEL(5q) DE BAJO RIESGO Y CON DEPENDENCIA TRASFUSIONAL (DT), REFRACTARIOS O NO RESPONDEDORES A AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS

Del Cañizo MC<sup>1</sup>, Almeida A<sup>2</sup>, Giagounidis A<sup>3</sup>, Fenaux P<sup>4</sup>, Santini V<sup>5</sup>, Ozawa K<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología;<sup>4</sup>Service d'Hématologie Séniors; Hôpital Saint-Louis; <sup>2</sup>Instituto de Hematología Hospital Universitario de Salamanca; <sup>3</sup>Instituto

Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil; Lisboa; Portugal; <sup>3</sup>Marien Hospital Düsseldorf; Düsseldorf; Germany; <sup>4</sup>Service d'Hématologie Séniors; Hôpital Saint-Louis; Université Paris 7; Paris; France; <sup>5</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica; AOU Careggi; University of Florence; Florence; Italy

**Introducción:** Este estudio internacional fase 3 fue diseñado para evaluar la eficacia de LEN vs placebo (PBO) en pacientes con DT de riesgo bajo o intermedio-1 según el IPSS sin del(5q), refractarios o no respondedores a agentes estimulantes de la eritropoyesis.

**Métodos:** Los pts se randomizaron en una relación 2:1 a LEN 10 mg/día vs PBO. Los pts que alcanzasen independencia trasfusional (IT) ≥8 semanas o con respuesta eritroide en el día 168 continuaban con tratamiento doble ciego hasta recaída eritroide, progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o retirada del consentimiento. El objetivo primario era alcanzar una IT ≥8 semanas. Los objetivos secundarios eran tiempo hasta la IT, duración de la IT, IT ≥24 semanas, y seguridad. Se analizó la respuesta de expresión génica de acuerdo a la firma genética propuesta por Ebert (Ebert BL et al. PLoS Med 2008;5:e35). Identificador en ClinicalTrials.gov: NCT01029262.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 239 pts con intención de tratar (LEN, n=160; PBO, n=79). No existían diferencias significativas en las características basales entre ambos grupos. Los pacientes que recibieron LEN alcanzaron, de forma significativa, mayor IT ≥8 semanas vs PBO (26.9% vs 2.5%; P <0.001). La mayoría (90%) de los pts con IT ≥8 semanas respondieron dentro de las primeras 16 semanas. La mediana de duración de la IT ≥8 semanas fue de 32.9 semanas (95% CI 20.7-71.1). La IT ≥24 semanas se alcanzó en el 17.5% y el 0% de los pts del grupo LEN y PBO, respectivamente. El principal efecto adverso fue la mielosupresión. Se desarrolló neutropenia grado 3-4 en mayor proporción de pts del grupo LEN frente PBO (61.9% vs 12.7% de los pts.) respectivamente, y trombocitopenia grado 3-4 en el 35.6% vs 3.8% de los pts. El valor predictivo de la firma genética propuesta por Ebert no se confirmó en este estudio.

**Conclusiones:** LEN se asoció a una IT ≥8 semanas en el 26.9% de los pts con SMD de bajo riesgo no del(5q) y DT, semejante al estudio MDS-002 (Raza A, et al. Blood 2008;111:86-93). La seguridad estuvo de acuerdo con el perfil de seguridad conocido para LEN. Estos datos sugieren que LEN puede ser segura y efectiva en este grupo de pacientes.

## PC-165

### MUCORMICOSIS EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS Y RECEPTORES DE TRASPLANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. EXPERIENCIA DE LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS DE UN SOLO CENTRO

Solé Rodríguez M<sup>1</sup>, Montero Cuadrado I<sup>1</sup>, Molina J<sup>2</sup>, Espigado Tocino I<sup>1</sup>, Falantes González J<sup>1</sup>, González Campos J<sup>1</sup>, Martino Galiana ML<sup>1</sup>, Parody Porras R<sup>1</sup>, Pérez Simón JA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.G.C. Hematología y Hemoterapia. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío/Virgen Macarena. Avenida de Manuel Siurot s/n 41013; Sevilla; <sup>2</sup>Enfermedades Infecciosas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Avenida de Manuel Siurot s/n 41013; Sevilla

**Fundamentos:** Las mucormicosis son un tipo de infección fúngica invasora (IFI) emergente en pacientes con hemopatías malignas y receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH). Su pronóstico es infausto con alta mortalidad y graves secuelas pero un mejor conocimiento de estas IFI podría ayudar a mejorar su pronóstico.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda retrospectiva en 2011 de casos de mucormicosis ocurridos en nuestra unidad desde 2005 y desde 2012 se han recogido prospectivamente los nuevos casos.

**Resultados:** Se han detectado 12 casos probados mediante diagnóstico anatomopatológico (11/12) y/o cultivo (7/12). La media de edad al diagnóstico fue de 59,9 años, con un 58,3% de hombres y siendo la leucemia aguda (LA) la enfermedad subyacente más frecuente (5/12). Sólo 3 pacientes estaban en remisión de su enfermedad de base y todos tenían uno o más factores de riesgo para infección por mucor en el momento del diagnóstico: 6 recibieron tratamiento esteroideo prolongado y 6 azoles, 11 politransfundidos, y 8 con neutrófilos por debajo de 1.0x10<sup>9</sup>/L. Tres pacientes habían recibido TPH, uno de ellos autólogo. La localización inicial más frecuente fue la rinosinusal (8/12) seguida de la pulmonar (3/12). Salvo un paciente que se trató de forma paliativa, todos recibieron algún tratamiento antifúngico basado en anfotericina (3 en combinación) y en 4 de ellos se realizó cirugía radical.

Nueve fallecieron precozmente (media 15,3 días) y de los 3 supervivientes, uno presentó importantes secuelas que impidieron continuar con el tratamiento de su LA falleciendo por recaída a los 16 meses. Los otros 2 continúan vivos, a 22 meses y 44 días respectivamente. Los 2 pacientes con supervivencia superior al año recibieron tratamiento antifúngico combinado y cirugía radical en los primeros 3 días desde el inicio de los síntomas y la enfermedad de base estaba en remisión en el momento del diagnóstico. Al alta continuaron tratamiento con posaconazol y uno de ellos pudo recibir tratamiento quimioterápico sin recidiva de la mucormicosis.

**Conclusiones:** El diagnóstico de sospecha basado en la presencia de factores de riesgo que permita instaurar un tratamiento precoz basado en anfotericina y cirugía radical, junto con el control de la enfermedad de base mejoran el pronóstico de los pacientes en nuestra serie. Por ello, la coordinación efectiva y rápida con los servicios implicados en el diagnóstico y tratamiento de esta patología es vital. La utilización de posaconazol permitió el control ambulatorio de la infección y evitó las recidivas incluso en un paciente que continuó quimioterapia.

**PC-166**

**IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES EN EL NÚMERO DE COPIAS (CNA) Y MUTACIONES IMPLICADAS EN LA PROGRESIÓN Y LA RECAÍDA DE LA LAL-T**

Genesca Ferrer E<sup>1</sup>, Berbis Serrat G<sup>1</sup>, Morgades Delafe M<sup>2</sup>, Ribera Sala J<sup>2</sup>, Guardia Sanchez R<sup>3</sup>, Montesinos Fernández P<sup>4</sup>, Mercadal Vichez S<sup>5</sup>, Tormo Díaz M<sup>6</sup>, Almeida Parra M<sup>7</sup>, García Montero A<sup>7</sup>, Gonzalez Campos J<sup>8</sup>, Fox Bueno L<sup>9</sup>, Zamora Plana L<sup>10</sup>, Vives Polo S<sup>10</sup>, Batlle Massana M<sup>10</sup>, Martínez López J<sup>11</sup>, Hernandez-Rivas J-M<sup>12</sup>, Solé Ristol F<sup>12</sup>, Feliu Frasnado E<sup>10</sup>, Ribera J-M<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Josep Carreras Leukemia Research Institut (IJC); <sup>2</sup>Hospital Germans Trias i Pujol; <sup>3</sup>Hospital Josep Trueta; <sup>4</sup>Hospital de la Fe; <sup>5</sup>Hospital Duan y Reynals; <sup>6</sup>Hospital Clínico de Valencia; <sup>7</sup>Banco Nacional de ADN; <sup>8</sup>Hospital Virgen del Rocío de Sevilla; <sup>9</sup>Hospital de la Vall d'Hebrón; <sup>10</sup>Hospital Germans Trias i Pujol; <sup>11</sup>Hospital 12 de Octubre; <sup>12</sup>Hospital Clínico de Salamanca

A excepción de algún subgrupo seleccionado como la LAL Ph<sup>+</sup>, los protocolos terapéuticos actuales para adultos no tienen en cuenta las características moleculares de la enfermedad. Esto es especialmente evidente en la LAL-T, para la cual se utiliza el mismo protocolo de tratamiento que en la LAL-B, a pesar de su diferente base molecular. La LAL-T es además el subtipo con menos alternativas terapéuticas nuevas disponibles. Si queremos mejorar la supervivencia y, en última instancia progresar hacia la curación de los pacientes con LAL-T tenemos que centrar la investigación clínico-traslacional en dos aspectos principales: obtener una información molecular detallada y relevante para la clínica para poder definir finamente el riesgo y el tratamiento; y disponer de alternativas terapéuticas específicas que puedan aplicarse a estos nuevos subgrupos oncogénicos de LAL-T.

**Pacientes y método:** En este trabajo hemos caracterizado molecularmente 30 muestras de LAL-T de pacientes adultos en el momento del diagnóstico que han sido tratados homogéneamente con el protocolo de tratamiento AR-2011 y AR-2003 del grupo cooperativo PETHEMA mediante la técnica de CytoScan (Affymetrix). El análisis de las muestras y la validación de los CNAs se ha realizado con el programa informático ChaS (Affymetrix) y la base de datos DGV (*Database of Genomic Variations*).

**Resultados:** Se halló una gran heterogeneidad entre muestras en relación al número y tipo de CNA. Se identificaron 7,5 CNA de promedio por muestra y el número de amplificaciones y el de pérdidas de material genético fue parecido (5,5 frente a 4, respectivamente). Las CNA comprendidas entre 50 y 10 kilobases se encontraron con menor frecuencia que las de más de 50 kilobases y las de menos de 10 kilobases. La alteración genética más frecuente en estas muestras fue la delección en 9p que afecta al gen supresor de tumores CDKN2A/B (61%). Dicha delección se encontraba en mosaicismo en la mayoría de las muestras positivas, de forma que blastos con delección monoalélica en esa región coexistían con blastos con la delección bialélica. Finalmente la delección en 9p fue también la alteración que presentaban en común las muestras al diagnóstico de pacientes recaídos.

**Conclusiones:** Nuestros resultados confirman que la delección en 9p es la CNA más frecuentemente alterada en la LAL-T, ya que corroboran resultados anteriormente publicados. No obstante aún no podemos concluir

acerca del valor pronóstico de las delecciones en 9p ya que necesitamos evaluar finamente el papel de las delecciones monoalélicas *versus* las bialélicas en la recaída y durante el seguimiento.

*Trabajo financiado por IJC-CELGENE-ESPAÑA y el ISCIII*

**PC-167**

**IMPLICACIONES DEL CARIOTIPO ADVERSO EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Escamilla Gómez V, Falantes J, González Campos J, Morales Camacho R, Montero Cuadrado I, Martino Galiana ML, Parody Porras R, Bernal Ruíz R, Prats C, Pérez Rodríguez O, Caballero-Velázquez T, Calderón Cabrera C, Espigado Tocino I, Pérez-Simón JA

HHUU Virgen del Rocío

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos (SMD) y la leucemia mieloide aguda (LMA) constituyen un grupo heterogéneo de entidades en las que la respuesta al tratamiento y el pronóstico están relacionados tanto a la edad al diagnóstico como a los hallazgos citogenéticos.

**Objetivos:** Analizar la frecuencia de cariotipo adverso al diagnóstico sobre el total de pacientes (pts) con SMD/LMA, características demográficas, tratamiento recibido y supervivencia.

**Pacientes y Método:** Realizamos un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico. Periodo de análisis: 2008-2015 para pts con LMA y desde 1990-2015 en SMD. Se incluyeron los todos los casos catalogados como grupo Int-II y Adverso según la European LeukemiaNet [1] y según la estratificación de cariotipo de alto riesgo por protocolo PETHEMA para LMA y según el IPSS [2] para los SMD. Se estratificó entre tratamiento activo [quimioterapia intensiva (QI)/trasplante, azacitidina] vs tratamiento de soporte (pts no candidatos por comorbilidad, ECOG).

**Tabla 1. Características basales de los pacientes.**

SMD	
Parámetro	N (%)
Edad (mediana, rango)	65 (17-83)
Sexo	
H:M	28:22 (56/44)
FAB	
AR/ARSA	17 (34)
LMMC	3 (6)
AREB	23 (46)
AREBt	7 (14)
Blastos MO (%)	6.5 (0-29)
Hb (mediana, g/dL)	8.1 (5.4-14.3)
Plaquetas (mediana, x10 <sup>9</sup> /L)	52 (12-317)
PMN (<0.5x10 <sup>9</sup> /L)	17 (34)
WHO	
AR	4 (9)
CRDM	11 (26)
AREB-1	7 (16)
AREB-2	17 (40)
LMMC	3 (7)
SMD-U	1 (2)
IPSS	
Int-1	4 (8)
Int-2	19 (38)
AR	21 (42)
NA	6 (12)
DT	38 (76)
Progresión LMA	16 (32)
LMA	
Edad (mediana, rango)	67(14-75)
Sexo	
H:M	25:24 (51:49)
Blastos MO (%)	50(16-97)
Hb (mediana, g/dL)	8.7 (4.3-14.1)
Plaquetas (mediana, x10 <sup>9</sup> /L)	47 (5-242)
Alt citogenéticas recurrentes	
t(9;11)	3(6)
t(6;9)	0 (0)
inv(3) ó t(3;3)	3 (6)
-5 ó del(5q)	4 (8)
-7	7 (14)
Del(20)	1 (2)
Cariotipo complejo	31 (64)

**Resultados:** Del total de 99 pts, 50 eran SMD (50.5%) y 49 pts LMA (49.5%). Mediana de edad al diagnóstico: 65 años (rango: 14- 89). El resto de las características basales se describen en la tabla 1. La frecuencia de

cariotipo adverso en pts con LMA y SMD sobre el global de pts con neoplasias mieloides diagnosticados en nuestro centro fue de 20% y 18% respectivamente. Entre los pts con LMA, 10 pts (20%) presentaron alteraciones citogenéticas recurrentes [t(9;11) y otras anomalías en *MLL*, t(6;9), inv(3) ó t(3;3)] según clasificación WHO 2008. Treinta pts (61%) con LMA presentaban cariotipo complejo (CC). En los casos de SMD; el 50% de los pts presentaban alteraciones en cromosoma 7 y 31 pts (62%) un CC. Globalmente, el 40% de los pts presentaban cariotipo monosómico (CM). El 64.7% de los pts <65 años recibieron tratamiento activo frente al 29.2% de los pts >65 años (p<0.001). Con una mediana de seguimiento de 49 meses (IC 95%: 0.5-100 meses), permanecen vivos el 23% pts (23/99), con una mediana de supervivencia global (SG) de 9 meses (95% IC: 5.6-12.3). La mediana de SG para los pts que recibieron QI, azacitidina o tratamiento de soporte fue de 12 meses (IC 95%: 3.2-20.7), 14 meses (IC 95%: 9-18) y 2 meses (IC 95%: 0.5-3.4) respectivamente (p=0.001). Por patología, no hubo diferencia significativa en SG: 11 meses (95% IC: 7-16) en SMD vs 6 meses (1.5-10) en LMA; p=0.07. La edad >65, CC, CM y el tratamiento recibido (activo vs soporte) mostraron significación estadística con impacto negativo sobre la SG (p<0.05 todos los casos). En el análisis multivariante, sólo la presencia de CM [HR: 1.7, 95% IC (1.06-2.7); p=0.02] y el haber recibido algún tipo de tratamiento activo [HR: 0.49, 95% IC (0.3-0.8), p=0.006] mantuvieron impacto sobre la SG.

**Conclusiones:** Tanto la QI como azacitidina ofrecen ventaja significativa frente al tratamiento de soporte, pese a las posibles diferencias en el momento de diagnóstico y el estado funcional de los pts en ambas entidades. Dentro del cariotipo adverso, encontramos el CM como el parámetro más significativo con implicación pronóstica. La SG en LMA y SMD con cariotipo adverso reproducen los resultados de series similares de pts.

## Referencias

- Döhner H, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74
- Greenberg PL, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89:2079-88

## PC-168

### DESCRIPCIÓN DE ALTERACIONES CITOGENÉTICAS SECUNDARIAS A LA T(15;17) EN DOS PACIENTES AFECTOS DE LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA CON BASOFILIA

Atance Pasarisas M, Blas C, Soto C, López-Lorenzo JL, Villaescusa MT, Serrano C, Mata R, Llamas-Sillero P, Salgado RN

Servicio Hematología; Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

**Introducción:** La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de leucemia aguda mieloide que se caracteriza por la presencia de promielocitos atípicos en médula ósea, la t(15;17) origen del gen de fusión PML/RARA, y una sensibilidad específica al tratamiento con ATRA. La presencia de basofilia en la LPA es una característica morfológica que se observa muy raramente en el momento del diagnóstico. Desde el punto de vista citogenético, se han descrito las translocaciones t(9;14)(q34;q22)<sup>1</sup> y t(12;2)(p13;q2)<sup>2</sup>, además de la t(15;17), en dos pacientes de LPA con basofilia. El objetivo de este estudio fue la caracterización citogenética de dos pacientes afectados de LPA que presentaron esta peculiaridad morfológica.

**Pacientes y métodos:** Pacientes: Se incluyeron dos pacientes (paciente 1: mujer;/paciente 2: hombre) diagnosticados de LPA que presentaron basofilia al diagnóstico. Citogenética convencional: Se realizó un cultivo de 24 y 48 horas en medio de cultivo RPMI sin mitógenos. Hibridación *in situ* fluorescente (FISH): Se hibridaron muestras procedente del cultivo de citogenética de SP y MO, y sobre una extensión procedente del estudio morfológico (paciente 2) con la sonda LSI PML/RARA DC, DF Translocation Probe. Se aplicaron las sondas LSI ETV6 DC, BA Rearrangement Probe, y LSI BCR/ABL DC, DF Translocation Probe (Abbott Molecular) para el estudio de las regiones 12p13 y 9q34 respectivamente. Microarrays de hibridación genómica compara (arrayCGH): Se procedió a la extracción del ADN genómico de ambos pacientes. Actualmente se está realizando el análisis mediante la plataforma Human CGH Microarray Kit 2x400K (Agilent Technologies).

**Resultados:** El análisis citogenético del paciente 2 reveló la presencia de la t(15;17)(q24q21) mientras que en la paciente 1 no se obtuvieron

metafases. La técnica de FISH para el reordenamiento PML/RARA fue positiva en ambos pacientes confirmándose la presencia de dicho reordenamiento. Además se detectó la t(15;17) tanto en los promielocitos como en los basófilos en la extensión de citología del paciente 2. El estudio de la región 12p13 mediante la sonda ETV6 en el paciente 1 reveló un patrón de FISH variante (1F1R) compatible con un reordenamiento no balanceado de esta región o una delección del brazo corto del cromosoma 12. Finalmente, se descartó el reordenamiento de la región 9q34 en ambos pacientes.

**Conclusiones:** La aplicación de la técnica de FISH ha permitido la detección de una alteración en 12p13 en una LPA con basofilia que presentó la t(15;17). Este hallazgo confirma que el reordenamiento de 12p13 es una alteración recurrente en las LPA con basofilia. La presencia de PML/RARA en los promielocitos y los basófilos sugiere el origen clonal de ambas poblaciones. Los resultados de los arrayCGH permitirán conocer el perfil genético de esta entidad.

**Referencias:** Gotoh H, et al. Translocations t(15;17) and t(9;14)(q34;q22) in a case of acute promyelocytic leukemia with increased number of basophils. *Cancer Genet Cytogenet*. 1988;36(1):103-7. Tallman MS, et al. Basophilic differentiation in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 1993;7(4):521-6.

## PC-169

### MENINGITIS TUBERCULOSA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA: REVISIÓN DE DOS CASOS

Alkadi Fernandez N, Arango Rial L, Martínez Lázaro B, Alonso Madrigal C, Izuzquiza Fernández M, Azaceta Reinares G, Fuertes Palacio MA, Olave Rubio M

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Zaragoza- Instituto Investigación Sanitaria ISS Aragón

**Introducción:** La Meningitis tuberculosa (MT) representa el 1% de casos de tuberculosis en España. Puede detectarse en pacientes diagnosticados de hemopatía maligna como leucemia aguda linfoblástica (LAL) debido a la inmunodepresión celular T CD4 asociada, lo que favorece la infección por microorganismos oportunistas como *Mycobacterium tuberculosis*. La incidencia de casos de MT asociada a hemopatía maligna no está descrita. Esto hace necesario notificar los casos detectados debido a que se trata de una enfermedad de curso insidioso, diagnóstico complejo y un retraso en la administración del tratamiento se considera potencialmente mortal. Presentamos dos casos diagnosticados en un hospital de tercer nivel durante el último año (2014-2015). **CASO 1:** Mujer de 31 años diagnosticada en Enero de 2014 de LAL B común (EGIL-B-II) con cariotipo normal. Recibió tratamiento según Protocolo PETHEMA LAL-AR-2011 Inducción+Consolidación (C1, C2 y C3), con EMR<0,01% día 28. Profilaxis de Sistema Nervioso Central (SNC) con Citarabina liposomal intratecal (IT) (4 dosis), presentando como complicación cefalea post-punción lumbar (PL) de características predominantemente hipolicuorales. En Julio de 2014, después de un mes transcurrido desde administración de ciclo C3, la paciente presenta cuadro clínico de cefalea persistente, cervicalgia, crisis comicial con desconexión del medio, afasia motora y náuseas y vómitos asociados. Se realiza PL diagnóstica. **CASO 2:** Varón de 25 años, diagnosticado en Enero de 2015 de LAL Burkitt-like con infiltración neuromeningea y masa bulky abdominal, con cariotipo normal y C-Myc negativo. Ha recibido tratamiento según Protocolo BURKIMAB-2014, y tratamiento IT de enfermedad neuromeningea (ENM) presentando cefalea post-PL de características predominantemente hipolicuorales. En febrero de 2015, presentó febrícula y cefalea persistente asociando rigidez de nuca, paresia VI pc, diplopía, visión borrosa, edema de papila de ojo derecho y náuseas y vómitos. Se realiza PL diagnóstica.

Tabla 1.

	CASO 1	CASO 2
RM Cerebral	Realce meníngeo.	Realce meníngeo.
EEG	Brotos Delta.	Brotos Delta.
Bioquímica Líquido cefalorraquídeo(LCR)	Hiperproteinorraquia.	Xantocrómico. Hiperproteinorraquia.
Citología LCR	Pleocitosis, predominio linfocitario.	Pleocitosis, predominio PMN.
Citometría de flujo LCR	Negativa	Negativa
PCR M. tuberculosis complex	POSITIVA	POSITIVA

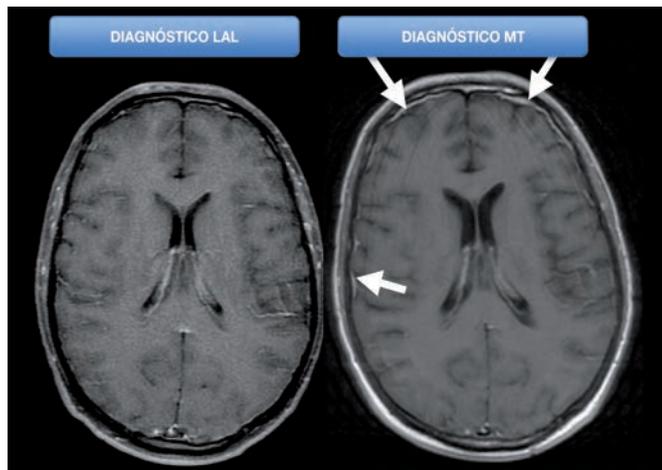


Figura 1.

**Evolución:** Diagnosticados de MT inician tratamiento tuberculostático (2HRZE/10HR) y Dexametasona iv, con evolución clínica favorable y PCR/LCR MT negativa (se expone la PCR de MT). Ambos casos se encuentran en respuesta completa (RC) hematológica (CASO1: tras Trasplante Alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) de donante emparentado HLA idéntico; CASO2: continúa en Quimioterapia (QT)).

**Discusión:** MT es una forma grave de afectación extrapulmonar. Las hemopatías son la causa más frecuente de MT en pacientes VIH negativo. La inmunodepresión de linfocitos T CD4 de LAL asociado a tratamientos inmunosupresores intensos, contribuye a la patogenia de MT. Probablemente la ENM es un factor predisponente. Existen casos aislados, lo que aumenta la complejidad de su diagnóstico. Semiología inespecífica, se puede interpretar sugestiva de la propia enfermedad hematológica o toxicidad medicamentosa. Debe considerarse MT en diagnóstico diferencial de Síndrome meníngeo. Es necesario tratamiento precoz y mantenido durante tratamiento de QT y TPH alogénico.

### PC-170

#### LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA): EXPERIENCIA DE CUATRO AÑOS EN EL HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD DE TOLEDO

Rodríguez Hidalgo A<sup>1</sup>, Román Barbero A<sup>1</sup>, Aldama Alonso I<sup>1</sup>, Rollón Simón N<sup>1</sup>, Botón Contreras ME<sup>1</sup>, Sandoval Barreto E<sup>1</sup>, Moreno Ramirez S<sup>1</sup>, Cuesta Tovar J<sup>1</sup>, Rodríguez Pérez Á<sup>1</sup>, Pérez Rodríguez G<sup>1</sup>, Gómez Roncero MI<sup>1</sup>, Casado Montero F<sup>1</sup>, De Diego E<sup>1</sup>, Toledo Ruíz MC<sup>1</sup>, Algara Plana P<sup>2</sup>, Mateo MS<sup>1</sup>, Murga Fernández MJ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio De Hematología Y Hemoterapia Hospital Virgen De La Salud. Toledo;

<sup>2</sup>Servicio De Genética Hospital Virgen De La Salud. Toledo

**Introducción:** La LMA constituye el 80% de todas las leucemias agudas del adulto. La incidencia se incrementa con la edad, especialmente en >60 años. Los factores pronósticos dependen de la biología del paciente y de la enfermedad.

**Objetivo:** Describir las características de nuestra población: grupos pronósticos, tratamiento y supervivencia.

**Material y Métodos:** Estudio observacional retrospectivo desde 1 Enero/11 hasta 31 Diciembre/14 de los pacientes diagnosticados de LMA en nuestro centro, analizando la edad, subtipos LMA, factores pronósticos, tratamiento y supervivencia.

**Resultados:** Hemos diagnosticado 87 casos. La edad mediana diagnóstica fue 62 años. El 63% varones. Los subtipos de la OMS más frecuentes: LAM-M3 (25%), LAM con cambios relacionados con mielodisplasia (20%) (la mayoría, 65%, debidos a SMD previo). Los más raros: LMA t (8,21) (1%), LMA-M6 (2%), y ningún caso de LAM-M7. Según factores pronósticos se clasificaron en: mal pronóstico (MP) 49% (8 del 5q, 7 del 11q, 7 2<sup>a</sup> SMD, 6 cariotipo complejo, 4 monosomía 7, 4 FLT3-ITD, 6 asociadas a displasia, 1 secundaria quimioterapia), pronóstico intermedio 22%, buen pronóstico (BP) 29% (21 M3, 2 inv16, 1 t(8,21), 1 LMA cariotipo normal NPM1 mutado y FLT3 negativo). Hubo una clara relación de la edad y los grupos pronósticos, así en >65 años el 63% de los casos

son de MP y sólo el 10% BP y en <65 años un 46% son BP y el 37% MP. Los pacientes <65 años (46) fueron tratados con quimioterapia agresiva. Un 28% de ellos, fundamentalmente de MP en 1<sup>a</sup> remisión completa recibieron TMO alogénico con una supervivencia del 64%. Los >65 años (41) el 63% recibió quimioterapia intensiva con una mediana de 69 años. El 37% restante fue tratado de manera más conservadora (Azacitidina, Hydrea o tratamiento de soporte). La mediana de supervivencia fue 14 meses (BP 27 meses y MP 8 meses). Tras 23 meses de seguimiento el 88% de BP están vivos y sólo el 33% de los MP. De los <65 años están vivos el 71%, sin embargo de los >65 años sólo el 30%. Llamativamente no hubo diferencia de supervivencia en los pacientes de BP según la edad (<65 años). El 38% de los >65 años tratados con quimioterapia intensiva están vivos tras una mediana de seguimiento de 12 meses. De los <65 años el 76% de BP tratados con quimioterapia están vivos y de los MP viven el 44% de los tratados con quimioterapia y el 57% de los trasplantados. El 21% de los pacientes, fundamentalmente >65 años, fallecen en los dos primeros meses.

**Conclusiones:** El subtipo más frecuente en nuestra serie es la LPA (24%), probablemente en relación a la elevada incidencia de este subtipo en las series latinas. Los resultados de supervivencia a largo plazo en el grupo de BP parecen independiente de la edad. La quimioterapia intensiva en los pacientes entre 65-75 años tiene una supervivencia de casi un 40% tras un año de seguimiento. Los pacientes de MP parecen beneficiarse del TMO como terapia de primera línea.

### PC-171

#### THERAPEUTIC POTENTIAL OF THE SPLICING INHIBITOR PLADIENOLIDE B IN ERYTHROLEUKEMIA: IN VITRO EVIDENCE

Sarmento-Ribeiro AB<sup>1</sup>, Petronilho S<sup>2</sup>, Alves R<sup>3</sup>, Gonçalves AC<sup>3</sup>, Coucelo M<sup>3</sup>, Ribeiro L<sup>2</sup>, Sarmento-Ribeiro AB<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Oncobiology and Hematology and University Clinic of Hematology; Faculty of Medicine of University of Coimbra (FMUC); <sup>2</sup>Hematology Department; Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC); Portugal; <sup>3</sup>Laboratory of Oncobiology and Hematology and University Clinic of Hematology; Faculty of Medicine of University of Coimbra (FMUC); Portugal

El splicing de RNA pré-mensajero a un RNA mensajero funcional, llevado a cabo por el spliceosoma representa un paso crucial para la expresión genética de las células. Las mutaciones en algunos de los componentes del spliceosoma han sido identificados en diversas neoplasias hematológicas (NH), incluyendo el Síndrome Mielodisplásico y la Leucemia Mieloide aguda (LMA). La potencial terapéutica con inhibidores del splicing como la Pladienolide - B (Pla B), ya há sido probada en varias neoplasias sólidas. Sin embargo, no es de nuestro conocimiento su exploración en neoplasias hematológicas malignas. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo consiste en el estudio del efecto citotóxico de la Pla-B en la LMA, nomeadamente en 2 líneas celulares de eritroleucemia. Utilizamos 2 líneas celulares de eritroleucemia, la K562 y la HEL. Las células se incubaron en la ausencia y presencia de concentraciones crecientes de Pla-B (desde 0.25nM hasta 100 nM) y en la administración diaria (de 0.5nM). Para evaluar la viabilidad y densidad celular, utilizamos el método azul de tripano. La muerte celular fue determinada por microscopio (tinción de May Grunwald Giemsa) y por citometría de flujo (CF), utilizando anexina V, doble tinción de yoduro de propidio (PI) y la evaluación de la expresión de los niveles de caspasas (ApoStat Probe). El ciclo celular fue avaliado por CF, utilizando la incorporación de Pi. Se realizó la secuenciación del ADN para analizar la presencia de mutaciones en los exones 14 y 15 de SF3B1. El tratamiento con la Pla-B redujo significativamente la viabilidad y proliferación de las células K562 y HEL de forma dependiente del tiempo, concentración y pauta de administración. Las células Hel fueron más sensibles a la Pla-B que las células K562 (después de 72 horas de incubación, la Ci50 era 1,5 nM y 25 nM respectivamente), y puede ser debido a bases genéticas celulares diferentes. De hecho, las células K562 representan la fusión genética BCR-ABL y las células HEL la mutación JAK2 V617F. Sin embargo, las mutaciones en los exones 14 o 15 de SF3B1 no fueron detectadas en ninguno de los modelos utilizados, sugiriendo que el efecto citotóxico es independiente de la mutación del spliceosoma. Pla-B há inducido la muerte celular de preferencia por apoptosis e inducido también la acumulación de células en la fase G0/G1 del ciclo celular. Nuestros resultados muestran que Pla-B induce un efecto citostático y citotóxico en las células K562 y HEL sugiriendo que Pla-B podrá representar una nueva terapia en el tratamiento de la leucemia.

**PC-172****ESTUDIO DE LA PRESENCIA DE LA T(7;12)(Q36;P13) EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA INFANTIL**

De Matteo B<sup>1</sup>, Villamón E<sup>1</sup>, Alonso C<sup>2</sup>, Navarro B<sup>3</sup>, Fernández JM<sup>4</sup>, Mares FJ<sup>5</sup>, Ibáñez M<sup>1</sup>, Llop M<sup>1</sup>, Barragán E<sup>1</sup>, Tasso M<sup>6</sup>, Cañete A<sup>4</sup>, Sanz MÁ<sup>1</sup>, Such E<sup>1</sup>, Cervera J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia; Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Valencia; <sup>2</sup>Servicio de Hematología; Hospital Arnau de Villanova; Valencia; <sup>3</sup>Servicio de Hematología; Hospital Clínico Universitario; Valencia; <sup>4</sup>Servicio de Oncología Pediátrica; Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Valencia; <sup>5</sup>Servicio de Oncología Pediátrica; Hospital Clínico Universitario; Valencia; <sup>6</sup>Unidad de Oncología Pediátrica; Hospital General de Alicante; Alicante

**Introducción:** La caracterización molecular de las células leucémicas es fundamental en el diagnóstico, estratificación terapéutica y predicción del pronóstico del paciente. El gen *ETV6* localizado en 12p13 está implicado en más de 40 translocaciones en diferentes tipos de leucemia. Una de estas translocaciones es la t(7;12)(q36;p13) asociada a mal pronóstico en pacientes pediátricos menores de 24 meses con leucemia mieloide aguda (LMA). Esta translocación en muchos casos es criptica y el punto de corte en 7q36 es heterogéneo, encontrándose normalmente próximo al gen *HLXB9*. La t(7;12) cuya contrapartida molecular es *HLXB9/ETV6*, suele ir acompañada de otras anomalías genéticas (+8, +13 y +19). Dado que la citogenética clásica no siempre permite la detección de la alteración se han desarrollado diferentes sondas de FISH con el fin de detectar los casos positivos.

**Objetivo:** Estudiar la presencia de la t(7;12)(q36;p13) en pacientes pediátricos afectos de LMA con el fin de determinar la incidencia de la alteración y las características de los pacientes.

**Material y Métodos:** En el estudio se incluyeron 30 pacientes (10 niñas y 20 niños) diagnosticados de LMA en el Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia (n=21) y en el Hospital Clínico Universitario de Valencia (n=9) durante los años 1996-2014. Las edades al diagnóstico oscilaron entre 1 mes y 15 años. Para el estudio de FISH se utilizó la sonda LSI *ETV6/AML1* ES Dual Color Translocation Probe (Vysis) en combinación con la sonda XL *HLXB9* marcada en AQUA (Metasystem).

**Resultados:** En 2 de los 30 casos (6,7%) analizados se detectó mediante FISH la presencia del reordenamiento *HLXB9/ETV6*. Ambos casos tuvieron presentar una edad al diagnóstico  $\leq 24$  meses. Teniendo en cuenta esta edad la frecuencia encontrada es del 22%. El análisis del cariotipo sólo permitió detectar la translocación en 1 de los pacientes, mientras que en el otro se observó una deleción 12p13 junto con una trisomía de los cromosomas 8 y 19. La supervivencia de uno de estos pacientes fue de 1 año mientras el otro permanece vivo 9 años después del diagnóstico tras haber sido sometido a trasplante de TSCU.

**Conclusiones:** La t(7;12)(q36;p13) implicando los genes *ETV6* y *HLXB9*, tiene una frecuencia del 22% en pacientes con LMA  $\leq 24$  meses y se asocia con mal pronóstico en LMA. Para poder establecer la mejor estrategia terapéutica es importante su detección en el momento del diagnóstico. El cariotipo no permite detectar esta alteración en todos los casos, por tanto la detección por FISH de *HLXB9/ETV6* debería incluirse en los paneles de diagnóstico mediante FISH en pacientes con LMA pediátrica.

**Estudio financiado por** Fundación Española de Hematología (FEHH); Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RD12/0036/0014); Instituto de Salud Carlos III PI12/01047, PI12/01087, PI13/01640, PT13/0010/0026 y PIE13/00046.

**PC-173****EXPANSIÓN DE MONONUCLEAR MYELOID-DERIVED SUPPRESSOR CELLS (MO-MDSC) EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**

Hernandez Mohedo F<sup>1</sup>, Ruiz Cabello F<sup>1</sup>, Jimenez Gamiz P<sup>1</sup>, Exposito Ruiz M<sup>1</sup>, Garrido Collado P<sup>1</sup>, Cruz Diaz AJ<sup>1</sup>, Jurado Chacon M<sup>1</sup>, Falantes Gonzalez J<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Granada; <sup>2</sup>Hospital Virgen del Rocío

**Introducción:** Las células mieloides supresoras "Myeloid Derived Suppressor Cells" (MDSC) son una población heterogénea de células mieloides inmaduras cuya expansión a nivel medular se ha relacionado con la progresión tumoral y patogénesis de los síndromes mielodisplásicos (SMD) mediante inmunotolerancia y supresión de la respuesta antitumoral mediada por células T. En los SMD, la expansión de la subpoblación monocí-

tica (Mo-MDSC), de fenotipo característico (CD11b+CD33+CD14+HLA-DR low/-), parece tener un papel en la hemopoyesis ineficaz, citopenias progresivas y displasia medular.

**Objetivo:** Analizar en una serie de pacientes (pts) con SMD, el patrón de expresión medular de Mo-MDSC, con la finalidad de describir y evaluar su posible correlación con distintos subtipos y grupo de riesgo.

**Pacientes y Método:** Análisis longitudinal sobre muestras de 40 pts con SMD de registro GASM. La caracterización de Mo-MDSC se realizó mediante inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales marcados con fluorocromos (CD45-FITC/CD14-PE/HLA-PerCPcy5/CD33-APC). Se realizó análisis descriptivo para variables numéricas y cualitativas. La hipótesis de normalidad se contrastó con el test de Shapiro Wilks. La correlación entre variables clínicas y porcentaje de Mo-MDSC (VN  $\leq 10\%$ ) se realizó mediante análisis bivariante. Para variables numéricas, cálculo de Coef. Correlación de Spearman, y categóricas, test de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis. Los datos se analizaron con software IBM/SPSS/Statistics.19.

**Resultados:** Mediana de edad al diagnóstico (dx) 73 años y tiempo desde dx al estudio de 5 meses. Por subtipo WHO-2008: CRU(3), CRDM(13), SMD-S(3), AREB-1(3), AREB-2(4), LMMC-1(8) y SMD-5q(6). El valor promedio de Mo-MDSC fue superior en pts  $\leq 73$  años (26+/-21.52 vs 14.74+/-23.87; p<0.001), sin diferencias en función del tiempo desde dx (<12 vs  $\geq 12$  meses; p=0.613), ni por subtipo WHO (p=0.548). Respecto al score IPSS e IPSS-R, el valor promedio de Mo-MDSC fue superior en SMD de alto riesgo por IPSS y muy alto riesgo IPSS-R [(AR: 37+/-36.00; p=0.099), MAR: 43.50+/-43.13; p=0.068]] respectivamente. El cariotipo complejo y/o monosómico se relacionó a mayor valor promedio de Mo-MDSC (45.00+/-27.04 vs 17.74+/-21.25; p=0.052). En 12 pts tratados con azacitidina (Aza), se observó una tendencia a un promedio inferior de Mo-MDSC en IPSS BR/Int-1 e IPSS-R BR/BL Aza vs no Aza (13.11 vs 22,57; p=0.128 y 12,16 vs 25,80; p=0,20, respectivamente).

**Conclusiones:** En nuestra serie, la expansión de Mo-MDSC parece estar correlacionada con el riesgo citogenético, si bien, estas células derivan de progenitores no neoplásicos y carecen de los marcadores moleculares de clonalidad expresados por la clona tumoral.

**PC-174****LEUCEMIA AGUDA DE LÍNEA AMBIGUA. DESCRIPCIÓN DE 11 CASOS EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA CANARIA**

Notario Mc Donnell C<sup>1</sup>, Fiallo Suárez Dolly V<sup>2</sup>, Peri VL<sup>3</sup>, Molines Honrubia A<sup>3</sup>, Martín Santos T<sup>4</sup>, Mesa Lorenzo MC<sup>1</sup>, Lemes Castellano A<sup>2</sup>, Bosch Benítez JM<sup>3</sup>, Raya Sánchez JM<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora De Candelaria; <sup>2</sup>Hospital Universitario De Gran Canaria Doctor Negrín; <sup>3</sup>Complejo Hospitalario Insular-Materno Infantil; <sup>4</sup>Hospital Universitario De Canarias

La leucemia aguda de línea ambigua es una entidad poco frecuente (<5% de las leucemias agudas), de mal pronóstico y tratamiento no muy bien definido. El *European Group for Immunological Classification of Leukemias* (EGIL) propuso un sistema de puntuación basado en la presencia de marcadores inmunofenotípicos mieloides, B o T. La clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud) de 2008 incluye modificaciones a estos criterios diagnósticos. Presentamos 11 casos diagnosticados según los criterios de la OMS en nuestra comunidad autónoma (7 hombres y 4 mujeres) y con una edad media de 56 años (12-89). Las características principales de nuestra serie se expresan en la tabla adjunta. La mayoría de los pacientes presentan una leucemia de fenotipo mixto B mieloide, según está descrito en la literatura. El tratamiento administrado en este grupo de pacientes ha sido también heterogéneo, dado que no ha existido un estándar. Tres de los pacientes fueron sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. En las revisiones actuales se muestra una mejor supervivencia global en los pacientes que han sido tratados según protocolos de leucemia aguda linfoblástica y no existe consenso acerca de la necesidad de consolidar la remisión con trasplante alogénico. En nuestro grupo de pacientes, uno fue tratado con protocolo de linfoblástica, y la mayoría de ellos con protocolos de mieloablástica (junto con inhibidor de tirosinquinasa en los casos con cromosoma Philadelphia positivo). Dos pacientes fueron tratados con agentes quimioterápicos utilizados habitualmente tanto en leucemias mieloblásticas como linfoblásticas. La mediana de supervivencia sólo alcanza los 9 meses, aunque un 36% de los pacientes se mantienen vivos a fecha de hoy (12-52 meses de seguimiento).

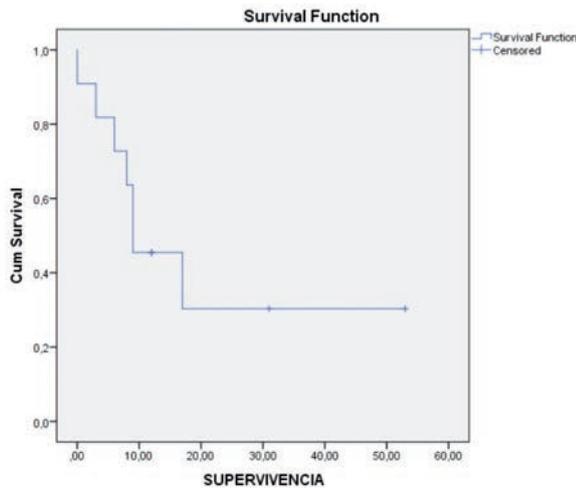


Figura 1.

Tabla 1.

EDAD	SEXO	SUBTIPO LEUCEMIA	BIFENOTIPICA	CARIOTIPO	TRATAMIENTO	TRASPLANTE	EXITUS	SUPERVIVENCIA (MESES)
66	MUJER	FENOTIPO MIXTO CON T (9,22)	BIFENOTIPICA	-7,t(9,22)	LAM + imatinib	NO	NO	12
58	HOMBRE	FENOTIPO MIXTO CON T (9,22)	BILINEAL	+17,t(9,22)	LAM + imatinib	SI	NO	12
44	HOMBRE	FENOTIPO MIXTO BMELOIDE	BIFENOTIPICA	NO	MIXTO	SI	NO	53
79	HOMBRE	FENOTIPO MIXTO YMELOIDE	BIFENOTIPICA	NORMAL	LAM	NO	SI	9
89	MUJER	FENOTIPO MIXTO BMELOIDE	BIFENOTIPICA	47,X,+8	PALATIVO	NO	SI	6
65	HOMBRE	FENOTIPO MIXTO BMELOIDE	BILINEAL	47,XY,+13	LAM	NO	SI	17
55	HOMBRE	FENOTIPO MIXTO BMELOIDE	BIFENOTIPICA	COMPLEJO MIXTO	NO	SI	SI	3
33	HOMBRE	FENOTIPO MIXTO OTRAS	BIFENOTIPICA	NO	LAM	NO	SI	9
12	HOMBRE	FENOTIPO MIXTO BMELOIDE	BIFENOTIPICA	NORMAL	LAL	NO	NO	31
56	HOMBRE	FENOTIPO MIXTO BMELOIDE	BIFENOTIPICA	COMPLEJO	LAM	SI	SI	9
65	MUJER	FENOTIPO MIXTO BMELOIDE	BIFENOTIPICA	NO	NO	NO	SI	0

**Conclusiones:** Los datos recogidos confirman la heterogeneidad clínico-analítica y la pobre supervivencia asociada a este tipo de leucemia aguda. Proponemos la recopilación de una casuística más amplia, a través de un estudio multicéntrico nacional, para definir con mayor precisión sus características biológicas y respuesta al tratamiento.

## Linfomas

### PC-175

#### TRATAMIENTO DE RESCATE CON GEMOX ± RITUXIMAB EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA NO HODGKINIANO (LNH) NO CANDIDATOS A TRASPLANTE (TPH): EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Moreno Velázquez M<sup>1</sup>, García Calduch O<sup>1</sup>, Sancho Cía J-M<sup>1</sup>, Vives Polo S<sup>1</sup>, Batlle Massana M<sup>1</sup>, Motlló Borrella C<sup>1</sup>, Ferrà Coll C<sup>1</sup>, Xicoy Cirici B<sup>1</sup>, Gassiot Riu S<sup>1</sup>, Pineda Morón A<sup>1</sup>, Sorigué Tomás M<sup>1</sup>, Abril Sabater L<sup>1</sup>, Linares Alberich M<sup>1</sup>, Maluquer Artigal C<sup>1</sup>, Navarro Ferrando J-T<sup>1</sup>, Ruiz Xivillé N<sup>1</sup>, López Sisamon D<sup>2</sup>, López Andrés N<sup>3</sup>, Portal López I<sup>4</sup>, Feliu Frasnado E<sup>1</sup>, Ribera Santasusana J-M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; Institut de Recerca Contra la Leucemia Josep Carreras. Universitat Autònoma de Barcelona; <sup>2</sup>Servicio de Farmacia; ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; Institut de Recerca Contra la Leucemia Josep Carreras. Universitat Autònoma de Barcelona; <sup>3</sup>Servicio de Hematología; ICO-Hospital Municipal de Badalona; Institut de Recerca Contra la Leucemia Josep Carreras. Universitat Autònoma de Barcelona; <sup>4</sup>Servicio de Hematología; ICO-Hospital Esperit Sant; Institut de Recerca Contra la Leucemia Josep Carreras. Universitat Autònoma de Barcelona.

**Introducción.** Los esquemas basados en platino son un tratamiento habitual en pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) en recaída. La pauta GEMOX se utiliza habitualmente en pacientes no candidatos a trasplante. El objetivo de este trabajo fue evaluar los resultados de la pauta GEMOX±rituximab en pacientes con LNH en recaída.

**Método.** Se estudiaron las características clínico-biológicas, así como la respuesta al tratamiento, su toxicidad, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) en pacientes con LNH en recaída no candidatos a trasplante.

Tabla 1.

		SERIE TOTAL (n=38)
<b>Hombre, n (%)</b>		29/38 (76)
<b>Edad, mediana (min,max)</b>		63 (35, 85)
<b>Tipo de linfoma, n (%)</b>	B difuso de célula grande (LBDCG)	17/38 (45)
	Folicular (LF)	9/38 (24)
	Linfoma B inclasificable	1/38 (3)
	Manto (LM)	8/38 (21)
	Marginal nodal (LZM)	1/38 (3)
	T	2/38 (5)
<b>Esquema de tratamiento, n (%)</b>	R-GEMOX	36/38 (95)
	GEMOX	2/38 (5)
<b>Mediana de seguimiento en pacientes vivos (meses), (min, max)</b>		17.8 (3.6, 44.5)

**Resultados.** Las características clínico-biológicas describen en la tabla 1. Se dividieron los pacientes en dos grupos en función de si habían recibido tratamiento con GEMOX en 2ª línea (n=18) o en ≥3ª línea (n=20). En los 16 pacientes tratados en 2ª línea y reevaluados la tasa de respuesta global (RG) fue del 69% (11/16 pacientes) con RC en el 50% (8/16), RP en 19% (3/16) y 5 progresaron. De los 19 pacientes tratados en ≥3ª línea y reevaluados la tasa de RG fue del 33% (6/19), con RC en el 21% (4/19), RP en el 11% (2/19) y 13 progresaron. Los pacientes tratados en 2ª línea presentaban una mejor tasa de RC con tendencia a la significación estadística (p=0.09). En un paciente de cada grupo se realizó un TPH (1 autólogo y 1 alogénico). Las incidencias de neutropenia grado III-IV en el grupo de 2ª línea y de ≥3ª línea fueron del 6% y 30% (p=0.097), las de anemia grado III-IV del 6% y 20% (p=0.35), las de trombocitopenia

grado III-IV del 6% y 25% ( $p=0.189$ ). Un paciente presentó toxicidad no hematológica grado III-IV en cada grupo (anafilaxis por gemcitabina y broncoespasmo por oxaliplatino). La probabilidad de SLP a los 12 meses fue del 35% (IC95% 11-59) en los tratados en 2ª línea frente al 17% (IC95% 0-34) en los tratados en  $\geq 3$ ª línea ( $p=0.274$ ). La probabilidad de SG a los 12 meses fue del 60% (IC95% 35-85) en los tratados en 2ª línea frente al 43% (IC95% 21-64) en los tratados en  $\geq 3$ ª línea ( $p=0.077$ ). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en términos de tasa de RC ( $p=1$ ), SLP ( $p=0.572$ ) y SG ( $p=0.285$ ) entre pacientes con LBDCG frente al grupo constituido por LF, LM y LZM.

**Conclusiones.** El tratamiento con GEMOX+rituximab demostró ser eficaz y seguro en nuestra serie de pacientes con LNH en recaída no candidatos a trasplante. Hubo tendencia a una mayor eficacia cuando se utilizó en primera recaída en comparación con recaídas posteriores.

## PC-176

### VALOR DEL NÚMERO DE MONOCITOS EN SANGRE PERIFÉRICA AL DIAGNÓSTICO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO

Pastor Tormo S, Roncero JM<sup>a</sup>, Fernandez C, Puigdemont M, González Y, Casado L, Coll R, Marcos-Gragera R, Gallardo D

Ico Girona

El linfoma de Hodgkin clásico es una neoplasia considerada de buen pronóstico, si bien existen casos que presentan refractariedad al tratamiento o recidiva que condicionan una peor supervivencia. Disponemos de varios índices pronósticos no consensuados como el EORTC y el GHSG, para estadios localizados. Desde un punto de vista histológico, se ha descrito que una mayor cantidad de macrófagos infiltrantes en adenopatías afectas de linfoma de Hodgkin se asocia a peor supervivencia. Otros grupos han insinuado que el número de monocitos en sangre periférica en el momento del diagnóstico podría también afectar al pronóstico en estadios avanzados.

**Pacientes y métodos:** Analizamos una cohorte retrospectiva de 142 pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin clásico en la provincia de Girona entre los años 2000 a 2013. Se recogieron los factores pronósticos habituales y también la ratio linfocitos/monocitos (ALC/AMC) en sangre periférica al diagnóstico. Se consideró una ratio de 1.1 como punto de corte. Analizamos supervivencia global mediante curvas de Kaplan Meier y comparación mediante log-rank test y la tasa de recidiva mediante incidencia acumulada considerando factores competitivos. El análisis multivariante se hizo mediante regresión de Cox. Los valores de  $p < 0.05$  fueron considerados significativos.

**Resultados:** La supervivencia global (SG) a los 5 años fue de 82.4% en el grupo con ratio  $\geq 1.1$  y de 53.1% en el grupo con ratio  $< 1.1$  ( $p < 0.001$ ). El análisis multivariante mostró que la ratio ALC/AMC es un factor pronóstico independiente para la SG ( $p: 0.003$ ; HR: 3.5, IC95%: 1.5-8.1). El análisis de SG en estadios localizados mostró que la ratio ALC/AMC también era predictiva en estos casos (92.7% vs 56.3%;  $p: 0.003$ ). La incidencia acumulada de recidiva a 5 años fue significativamente superior en el grupo con ratio  $< 1.1$  (14.5% vs 40.3%). El análisis multivariante confirmó esta asociación ( $p: 0.008$ ; HR: 3.5, IC95%: 1.3-8.8).

**Conclusión:** Confirmamos la asociación entre un mayor número de monocitos circulantes en sangre periférica al diagnóstico con una peor evolución del linfoma de Hodgkin clásico. Nuestros datos son los primeros que encuentran esta relación también en estadios localizados.

## PC-177

### IMPACTO DEL ESTADO MUTACIONAL DE IGHV EN SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CD19+CD5+ (NO LLC) CON Y SIN T(11,14): CARACTERIZACIÓN INMUNOFENOTÍPICA Y COMPORTAMIENTO CLÍNICO

Lopez-Anglada L<sup>1</sup>, Alcoceba M<sup>2</sup>, Garcia-Alvarez M<sup>2</sup>, Diaz-Galvez FJ<sup>3</sup>, Bourgeois M<sup>4</sup>, Queizan JA<sup>5</sup>, Abdolah A<sup>6</sup>, Cantalejo RH<sup>7</sup>, Martin G<sup>8</sup>, Graciani IF<sup>9</sup>, De Cabo E<sup>3</sup>, Montes-Fernandez MC<sup>10</sup>, Fernandez-Ferrero S<sup>11</sup>, Alonso JM<sup>12</sup>, Gonzalez-Diaz M<sup>2</sup>, Vidriales MB<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital 12 de Octubre-Madrid, <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario de Salamanca, <sup>3</sup>Hospital del Bierzo-Ponferrada, <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, <sup>5</sup>Complejo Asistencial de Segovia, <sup>6</sup>Hospital Nuestra Señora de Sonsoles-Avila, <sup>7</sup>Hospital Santos Reyes-Aranda de Duero, <sup>8</sup>Hospital Virgen del Puerto-Plasencia, <sup>9</sup>Hospital Río Hortega-Valladolid, <sup>10</sup>Hospital Virgen de la Concha-Zamora, <sup>11</sup>Complejo Asistencial de León, <sup>12</sup>Hospital Río Carrion-Palencia

**Introducción:** El linfoma del manto (LCM), caracterizado por la t(11;14)(q13;q32), presenta un inmunofenotipo típico CD19+CD5+ fácilmente distinguible de la LLC. Sin embargo, frecuentemente se detectan casos con inmunofenotipo de LCM y ausencia de t(11;14), que tienen una presentación clínica y estado mutacional variables. Nuestro objetivo es describir las características de los SLP CD19+CD5+ (no LLC), con el fin de identificar perfiles inmunofenotípicos que puedan predecir la presencia de t(11;14), el estado mutacional de IGHV y su relación con el comportamiento clínico.

**Métodos:** Revisamos 98 pacientes con SLP CD19+CD5+ (no-LLC) detectados por CMF en el laboratorio clínico, de los que disponíamos de información de inmunofenotipo, citogenética y biología molecular (BM)[SP (n=50), MO (n= 29) y/o ganglio linfático (n=19)]. El estudio de CMF se realizó mediante inmunofluorescencia directa con paneles de AcMo (4 colores) para identificar y caracterizar las células neoplásicas B. En todos los casos se realizó estudio molecular (bcl -1 y estado mutacional IGHV), y cariotipo y FISH para detectar t(11;14). Según el comportamiento clínico se clasificaron como nodales (n =57) o leucémicos (n=41).

**Resultados:** De las 98 muestras CD19+CD5+ (no LLC), 52% eran positivas para la t(11;14) (la mayoría estudiadas por las 3 técnicas: 9% Cariotipo (Ct)+FISH+BM+; 11% Ct+FISH+BM-; 22% Ct-FISH+BM+; 47% Ct-FISH+BM- y el 11% Ct-FISH-BM+). La FISH fue la técnica más útil (positiva en 88% de los casos positivos). El 84% de los casos t(11;14) positivos mostraron inmunofenotipo típico CD22+/- CD23- y expresión fuerte de CD20+ y FCM7+, mientras que la expresión CD38 fue negativa en el 53%. Los casos t(11;14) negativos mostraron CD22+/CD23- en frecuencia ligeramente inferior (62%) y más heterogénea, pero con expresión similar de CD20; CD38 fue positiva en 33% de estos casos. El porcentaje de mutados fue mayor entre los casos leucémicos (88%) que entre los casos nodales (35%), con y sin t(11;14). Los casos no mutados podrían estar relacionados con un comportamiento más agresivo dada la necesidad de tratamiento precoz (TTT mediana 15d vs 29m;  $p < 0,001$ ) y con mayor riesgo de progresión (SLP mediana de 52 meses vs NA;  $p < 0,001$ ). Del total de casos CD19+CD5+ (no-LLC) (n=98), los diagnósticos fueron 79 LCM, 4 LEZM, 4 LLCP, 2 LBDCG, 1 LF y 8 casos eran SLP crónicos no clasificables. El 75% de los casos recibieron tratamiento (73% comportamiento nodal y 27% leucémico). El TTT fue mayor en los casos leucémicos que en los nodales (mediana de 82m vs 15d;  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** Aunque es frecuente detectar casos con inmunofenotipo típico de LCM en el laboratorio asistencial, la t(11;14) está presente sólo en la mitad de los casos, sin diferencias claras de inmunofenotipo entre los casos t(11;14) positivos y negativos. A pesar de no haber diferencias en la supervivencia global, y sabiendo que los pacientes no fueron tratados de manera uniforme, los no mutados podrían estar relacionados con un comportamiento más agresivo, dada la necesidad de tratamiento precoz, y con un mayor riesgo de progresión, mientras que las formas mutadas presentaban un comportamiento clínico menos agresivo.

## PC-178

### VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE PROLIFERATIVO DETERMINADO MEDIANTE KI67 EN EL LINFOMA FOLICULAR (LF) DE BAJO GRADO

Rivas Delgado A<sup>1</sup>, Magnano L<sup>1</sup>, Dlouhy I<sup>1</sup>, Rovira J<sup>1</sup>, Martinez-Trillos A<sup>1</sup>, Balagué O<sup>2</sup>, Martinez A<sup>2</sup>, Giné E<sup>1</sup>, Baumann T<sup>1</sup>, Delgado J<sup>1</sup>, Villamor N<sup>3</sup>, Campo E<sup>2</sup>, López-Guillermo A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínic, Barcelona, <sup>2</sup>Servicio de Anatomía patológica, Hospital Clínic, Barcelona, <sup>3</sup>Unidad de Hematopatología, Hospital Clínic, Barcelona

**Introducción:** LF es un linfoma indolente heterogéneo desde el punto de vista clínico. La mayoría de los pacientes tienen un curso clínico indolente, pero un pequeño porcentaje presenta una enfermedad rápidamente progresiva y en algunos casos una transformación histológica (TH) a un linfoma agresivo. Los índices pronósticos convencionales (FLIPI) no permiten identificar este grupo de pacientes. El índice de proliferación celular (IP) es un parámetro de mal pronóstico en otros linfomas. Sin embargo, su impacto en pacientes con LF es controvertido. El objetivo del presente estudio fue determinar el impacto clínico del IP medido por la expresión de Ki67. Ollicular lymphoma (FL) is an indolent non-Hodgkin's lymphoma, with a highly variable clinical course that can range from indolent to rapidly progressive disease, including the transformation to aggressive non-Hodgkin's lymphoma. El valor pronóstico del índice de proliferación celular medido por el Ki67 en el linfoma

folicular (LF) es controvertido. El objetivo del presente estudio fue analizar si el índice proliferativo medido por el Ki67 tiene impacto pronóstico en los pacientes diagnosticados de LF de bajo grado.

**Pacientes y Métodos:** De 315 pacientes diagnosticados de LF de grados 1, 2 y 3a entre 2002 y 2014, se seleccionaron 229 pacientes (132M/97V; edad mediana, 59 años) en los que había material histológico para determinar Ki67 por inmunohistoquímica. Se excluyeron a los pacientes con LF grado 3b, aquellos con un componente de linfoma difuso de célula grande y LF cutáneos primarios. El valor mediano de Ki67 fue 40%, extremos 5-100%. Se analizaron las principales características iniciales y evolutivas según la expresión de Ki67.

**Tabla 1. Principales características clínicas de los 229 pacientes con LF según el Ki67.**

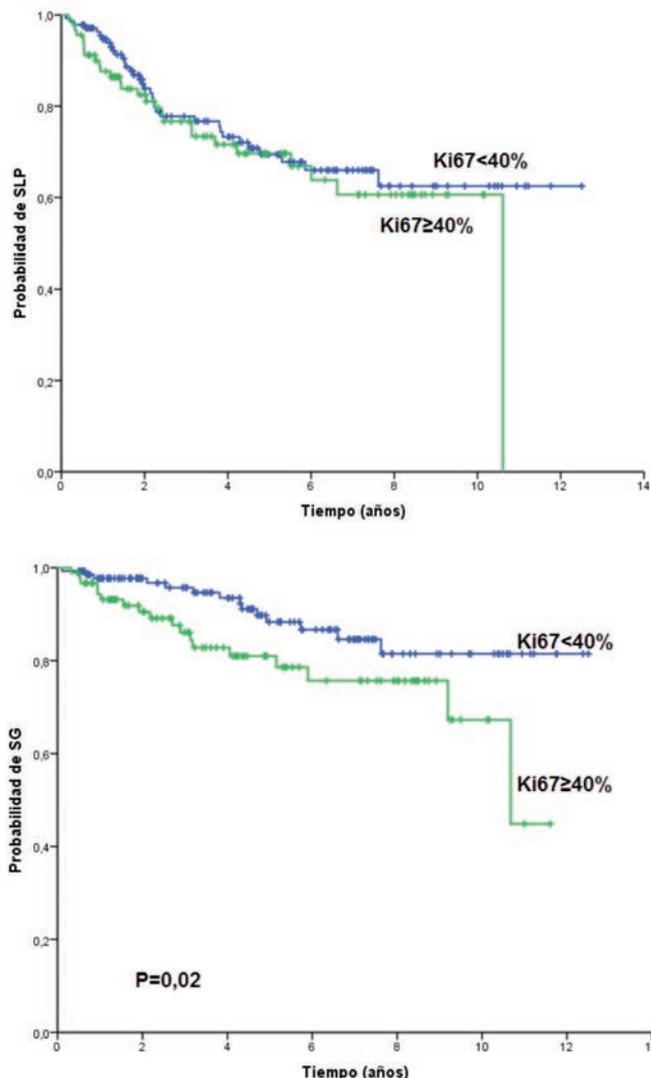
	Ki67 <40% (N=138)	Ki67 ≥40% (N=91)	P
Edad ≥60 años (%)	49	44	NS
Sexo (M/V)	80/58	52/39	NS
Histología			
Grado 1 (%)	33	7	<b>0,0001</b>
Grado 2 (%)	62	47	
Grado 3ª (%)	5	46	
ECOG ≥2 (%)	3	8	NS
Síntomas B (%)	7	16	<b>0,01</b>
Enfermedad voluminosa (%)	19	26	NS
Médula ósea + (%)	49	62	<b>0,04</b>
Estadio III-IV (%)	72	82	<b>0,04</b>
LDH elevada (%)	17	23	NS
B-2 microglobulina elevada (%)	32	51	<b>0,01</b>
Transformación a LDCG (%)	4	9	0,08
FLIPI			
Riesgo bajo (%)	82	66	<b>0,005</b>
Riesgo intermedio/alto (%)	18	34	

**Tabla 2. Características evolutivas de los 229 pacientes con LF según el Ki67.**

	Ki67 <40% (N=138)	Ki67 ≥40% (N=91)	P
Tratamiento			
Abstención (%)	26	17	<b>0,04</b>
Rituximab monoterapia (%)	13	7	
Poliqumioterapia (%)	61	76	
Respuesta			
RC (%)	78	65	NS
RP (%)	18	29	
Fracaso terapéutico (%)	4	6	
SLP a 10 años (%)	63% (IC 95%: 51-75)	61% (IC 95%: 49-73)	NS
SG a 10 años (%)	82% (IC95%: 72-92)	67% (IC95%: 49-85)	<b>0,02</b>

**Resultados:** Las principales características iniciales según Ki67 se detallan en la tabla 1. Los pacientes con Ki67 elevado (≥40) presentaron más frecuentemente grado histológico 3a, presencia de síntomas B, infiltración de médula ósea, estadio III-IV y β2 microglobulina elevada. El tratamiento de los pacientes, que no se dependió de las características histológicas, se detalla en la tabla 2. Los pacientes con Ki67 <40 con mayor frecuencia hicieron abstención terapéutica o monoterapia con rituximab. No hubo diferencias en la respuesta terapéutica. Tras una mediana de seguimiento para pacientes vivos de 5 años, 42 pacientes habían recaído. La supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes tratados fue de 63% y 61% en los pacientes con Ki67<40 y Ki67≥40, respectivamente (figura). Ocho pacientes en el grupo de Ki67≥40 y 5 en el de Ki67<40 presentaron TH. En total, 32 pacientes murieron durante el seguimiento con una supervivencia global (SG) a los 10 años de 82% y 67% para pacientes con Ki67<40 y Ki67≥40, respectivamente (P=0,03). Las causas de muerte fueron similares en ambos grupos, siendo la progresión del LF la más frecuente. Se realizó un análisis multivariado incluyendo el FLIPI y el Ki67,

siendo el FLIPI la variable más importante para predecir la SG in el modelo de Cox con 189 pacientes (Riesgo relativo; 2,9 p=0,0001).



**Figura 1. Supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes que recibieron tratamiento y supervivencia global (SG) de los 229 pacientes incluidos en el estudio.**

**Conclusión:** La expresión elevada de Ki67 se asociada a características clínicas de enfermedad más avanzada e impacta negativamente en el pronóstico de pacientes con LF de bajo grado.

**PC-179**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS POST-TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO Y DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Romero Domínguez S, Sanz Caballer J, López Andújar R, Beneyto Castelló I, Almenar Bonet L, Solé Jover A, Guinot Segarra M, Mayordomo Aranda E, Sanz Santillana G, Sanz Alonso M<sup>A</sup>  
H. La Fe

**Introducción:** Los síndromes linfoproliferativos postrasplante (SLPT) son una complicación grave causada por la inmunosupresión después de un trasplante de un órgano sólido (TOS) o de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Debido a la baja incidencia de los SLPT, no está bien establecido cuales son sus características clínico-biológicas, pronóstico y supervivencia, así como las diferencias entre ambos grupos de trasplante.

**Métodos:** En este estudio retrospectivo de un único centro se analizan 84 pacientes con SLPT después de un TOS (25 hepático, 20 renal, 10 cardiaco, 9 pulmonar, 1 miembros inferiores) o de un TPH (18 de donante

no emparentado, 2 haploidénticos, 1 de hermano idéntico) diagnosticados en un periodo de 20 años (1993-2014). Se compararon las características y supervivencia de los pacientes según los tipos de trasplante.

**Resultados:** En la tabla se muestran los datos demográficos y características diferenciales de los SLPT según el tipo de trasplante.

**Tabla 1.**

	TOS	TPH	P
Número de pacientes	63	21	
Edad al trasplante, mediana (rango)	53 (11 - 76)	43 (18 - 59)	0,01
Sexo masculino, n (%)	46 (73)	13 (62)	0,5
Tiempo trasplante diagnóstico en meses, mediana (rango)	60 (2 - 246)	4 (1 - 27)	<0,0001
CD20+, n (%)	39 (85)	13 (65)	0,1
Supervivencia global a los 4 años,%	35	7	<0,0001

**Conclusiones:** Comparado con los pacientes con SLPT tras un TOS, los pacientes que desarrollaron esta complicación tras TPH fueron significativamente más jóvenes, el tiempo desde el trasplante hasta el diagnóstico de SLPT fue más corto, y la supervivencia actuarial fue inferior.

### PC-180

#### lncRNAs EN LINFOMA FOLICULAR DE ALTO GRADO ASOCIADOS CON VÍAS RELACIONADAS CON LA AGRESIVIDAD TANTO EN CÉLULAS TUMORALES COMO DEL MICROAMBIENTE

Hernandez Pous L<sup>1</sup>, Roisman A<sup>2</sup>, Navarro López A<sup>1</sup>, Muñoz Lozano C, Larque Daza AB<sup>3</sup>, Saco Álvarez MA<sup>3</sup>, Martínez Pozo A<sup>3</sup>, Modamio Chamorro J<sup>1</sup>, Matas Cespedes A<sup>4</sup>, Guerrero Hernández M<sup>4</sup>, Pérez Galan P<sup>4</sup>, Kulis M<sup>1</sup>, Queiros A<sup>1</sup>, Martín Subero I<sup>1</sup>, Esteve Codina A<sup>5</sup>, Heath S<sup>5</sup>, Gut M<sup>5</sup>, Bossio M<sup>6</sup>, Bellot P<sup>6</sup>, Salembier P<sup>6</sup>, Oliveras Verges A<sup>6</sup>, Slavusky I, Narbaitz M<sup>7</sup>, Magnano Mayer L<sup>8</sup>, Giné Soca E<sup>8</sup>, Aymerich Gregori M<sup>9</sup>, López Guillermo A<sup>8</sup>, Campo Güerri E<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Molecular Pathology, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain., <sup>2</sup>Laboratorio de Genética de Neoplasias Linfoides, Instituto de Medicina Experimental, CONICET-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina., <sup>3</sup>Department of Pathology, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, Spain., <sup>4</sup>Experimental Therapeutics in Lymphoid Malignancies Group. Department of Hemato-Oncology. IDIBAPS, Barcelona, Spain., <sup>5</sup>Centro Nacional de Análisis Genómico, Parc Científic de Barcelona, Barcelona, Spain., <sup>6</sup>Department of Signal Theory and Communications, Technical University of Catalonia UPC, Barcelona, Spain., <sup>7</sup>Laboratorio de Genética de Neoplasias Linfoides, Instituto de Medicina Experimental, CONICET-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina., <sup>8</sup>Department of Hematology, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, Spain

El linfoma folicular (LF) es una neoplasia linfoide en la que se ha descrito la expresión desregulada de algunos genes codificantes tanto en células tumorales como de su microambiente normal en relación con la patogénesis tumoral y el pronóstico clínico de los pacientes. Sin embargo, aún se requieren biomarcadores de mayor poder predictivo para el manejo clínico de esta enfermedad. Recientemente se ha descrito la asociación de los niveles de expresión de algunos *long non-coding RNAs* (lncRNAs) con la agresividad tumoral en neoplasias, incluyendo linfomas, lo que ofrece un nuevo campo de estudio sobre su valor potencial como biomarcadores en LF. Se realizó RNAseq total en 28 FL con diferentes grados histológicos, tanto de células tumorales purificadas como muestras no purificadas con microambiente normal. En ambos encontramos transcritos codificantes y no codificantes diferencialmente expresados (DE) entre grados histológicos. Entre los lncRNA DE se observó sobreexpresión en alto grado de PVT1, previamente descrito como oncogénico. Además, observamos una alta correlación significativa entre varios lncRNAs DE con genes codificantes DE previamente descritos en relación con la agresividad de LF, tanto en células tumorales (proliferación) como en microambiente normal (macrófagos subtipo M2). Algunos de estos fueron seleccionados para validación mediante RT-qPCR en una serie independiente. Se validaron 15 lncRNAs DE, así como su correlación con algunos genes codificantes de proliferación y macrófagos M2. Más aún, 5 de estos últimos lncRNAs se encontraron también expresados a mayor nivel en M2 vs M1 derivados *in vitro* a partir de monocitos normales, apoyando su relación con este subtipo de macrófagos previa-

mente relacionado con la agresividad de LF. En resumen, hemos identificado varios lncRNAs como buenos candidatos a estar involucrados en la diversidad clínica y biológica de LF. Este trabajo se ha realizado en el Centro Esther Koplowitz, Barcelona. Ha sido cofinanciado, por el Fondo de Investigaciones Sanitarias-Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y fondos FEDER, Unión Europea: "Una manera de hacer Europa" (PI12/01302; L. Hernández). E. Campo es un Investigador Academia de la "Institutió Catalana de Recerca i Estudis Avançats" (ICREA) de la Generalitat de Catalunya y también cuenta con la ayuda de Suport Grups de Recerca AGAUR 2014-SGR-795, Generalitat de Catalunya.

### PC-181

#### EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ESQUEMA CEPP TRAS QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA O DE RESCATE EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN AGRESIVO

Guzmán Fernández MR, Pastoriza Cruz MDC, Albors Ferreiro M, Campoy García F, López Díaz M, Pereiro Sánchez M, Sáenz Fernández CA, Sastre Moral JL

Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

**Introducción:** Las respuestas obtenidas tras esquemas iniciales de tratamiento en Linfoma No Hodgkin (LNH) agresivo pueden ser incompletas o de corta duración, sobre todo en pacientes con varios factores de riesgo para la recidiva o de edad avanzada. Los pacientes no candidatos a Trasplante de Precusores Hematopoyéticos (TPH) presentan escasas opciones terapéuticas, por lo que es necesario evaluar nuevos regímenes que puedan aumentar su supervivencia global.

**Metodos:** Estudio retrospectivo y observacional, que incluyó pacientes con diagnóstico de LNH agresivo no candidatos a TPH que recibieron esquema CEPP (ciclofosfamida IV 1000mg/día 1, etopósido IV 100mg/día 1, procarbina VO 100mg/día 1-10, VO Prednisona 100mg/día 1-10 cada 6 semanas en régimen ambulatorio) con un máximo previsto de 2 años tras quimioterapia de primera línea o de rescate, en el Complejo Hospitalario Universitario de Ourense entre 2007-2015. El objetivo principal fue evaluar la respuesta tras finalizar CEPP y secundario valorar la toxicidad hematológica y extrahematológica del esquema. El análisis estadístico se realizó mediante software LibreOffice Calc. Las variables analizadas fueron: edad al diagnóstico y recaída, sexo, ECOG, diagnóstico, estadiaje e índice pronóstico internacional, ciclos recibidos, respuesta pre y postratamiento, cifras de hemoglobina, neutrófilos, plaquetas después de cada ciclo. Evaluación de la respuesta: exploración física y tomografía axial computarizada. Evaluación de la toxicidad: escala OMS y Escala NCI-CTCAE

**Resultados:** Se analizaron 15 pacientes, con media de edad de 73,56 años (57-83 años) de los cuales 60% hombres y 40% mujeres diagnosticados de LNH difuso de célula grande B (33,34%), Folicular (20%), Manto (20%) T periférico (13,34%), Zona Marginal (6,66%) Linfocítico (6,66%) con IPI bajo-intermedio bajo 13,34% e IPI intermedio alto-alto 86%. El número de ciclos recibidos fue entre 1-30. La respuesta pre tratamiento fue 73,34% respuestas parciales, 13,33% respuestas completas y 13,33% en progresión. Al finalizar el tratamiento 53,34% de los pacientes mantuvo estabilidad de la respuesta previa, el 40% progresaron tras recibir entre 1-7 ciclos y 6,66% de los pacientes suspendieron el tratamiento por otras causas. Supervivencia global media desde el inicio del esquema CEPP es de 16,48 meses (3,2-38,8 meses). Toxicidad hematológica grado 3-4 en 133 ciclos recibidos: neutropenia en 26,66% de los pacientes, trombopenia en 6,66%, sin evidencia de anemia. No se ha objetivado toxicidad extrahematológica.

**Conclusiones:** El tratamiento con el esquema CEPP puede considerarse una opción terapéutica bien tolerada y con escasa toxicidad hematológica para el mantenimiento de la mejor respuesta obtenida en paciente con LNH agresivo no candidatos a TPH.

### PC-182

#### SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO POSTRASPLANTE: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Salido Toimil F<sup>1</sup>, Torrado Chedas T<sup>1</sup>, Rodríguez Fernández MS<sup>2</sup>, Pombo Otero J<sup>1</sup>, Álvarez García A<sup>1</sup>, Cores Saleta JL<sup>1</sup>, Torres Carrete JP<sup>1</sup>, López Fernández MF<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, <sup>2</sup>Universidad de Santiago de Compostela

**Introducción:** El Síndrome Linfoproliferativo postrasplante (SLPT) de ór-

gano sólido incluye un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas en su mayoría por la proliferación de Linfocitos B, de localización mayoritariamente extranodal y con frecuente afectación del órgano trasplantado, asociada a infección por el Virus de Epstein-Barr (VEB) en el contexto de inmunosupresión (IS) postrasplante.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes trasplantados de órgano sólido entre 2000 y 2014, que desarrollaron SLPT. Excluidos trasplantes pancreáticos, reno-pancreáticos e intestino delgado. Se ha realizado un análisis descriptivo y estadístico mediante SPSS, utilizando test de Chi cuadrado para variables cualitativas, y T de student para comparación de dos medias. Análisis de supervivencia realizado mediante el método de Kaplan-Meier.

Tabla 1.

Tabla 1. Tipos de SLPT en relación a órganos trasplantados.

	Lesiones tempranas		Lesiones polimorfas		Lesiones monomorfas		Linfoma de Hodgkin	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Pulmón	1	14.3	1	14.3	4	57.1	1	14.3
Riñón	1	16.7	0	0	5	83.3	0	0
Hígado	4	26.7	2	13.3	9	60	0	0
Corazón	2	40	1	20	2	40	0	0

Gráfico 1. Subtipos de lesiones monomorfas en relación al órgano trasplantado.

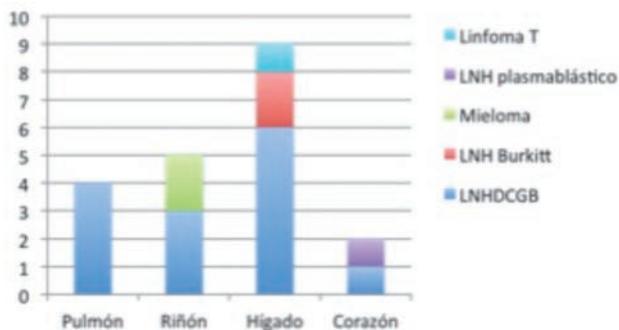


Figura 1.

Gráfico 2. SV desde el diagnóstico del SLPT.

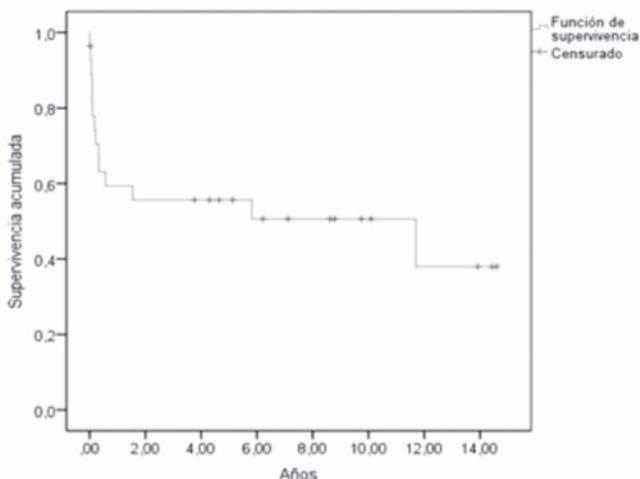


Figura 2.

**Resultados:** De 2791 pacientes analizados, 28 desarrollaron SLPT (5 sufrieron 2 episodios) siendo la Incidencia (I) del 1%. 50% mujeres y 50% varones con media de edad: 45.9 años. Tipo de órgano trasplantado más frecuente sobre el que se desarrolló SLPT es el hígado (12 casos) Fre-

cuento afectación extranodal (75%). Tipo de SLPT más frecuente por órgano trasplantado: lesiones monomorfas. Por subtipos, el predominante fue el LNHDCGB (tabla y gráfico 1). Tiempo medio de inicio de IS hasta desarrollo de SLPT: 3 años (lesiones tempranas media 1,53 años vs polimorfas 5,52 vs monomorfas 3,18). SV libre de SLPT a los 3 años desde inicio de IS: 35,7%. Los pacientes VEB+ desarrollaron antes SLPT que los VEB-: 1,3 vs 2,8 años (realizado sólo en 18 pacientes por ausencia de EBER en el resto) El tratamiento de lesiones tempranas se basó en RI+antiviral o RI+ritiximab(R); las polimorfas se trataron con RI+R. Las monomorfas se trataron con esquemas R-CHOP o similares, en mieloma con terapia estándar en el momento del diagnóstico. Un paciente con EH se trató con esquema ABVD, no siendo posible el seguimiento. Se obtuvo RC en 75% de lesiones tempranas, 25% en polimorfas y 50% en monomorfas. La SV media fue de 7.4 años, siendo la SV a los 5 años del 55% (gráfico 2). La mortalidad fue del 50%, siendo un 29% por progresión de la enfermedad, 28% en relación con tratamiento y 43% por causas distintas al SLPT. Tienen mayor mortalidad los pacientes VEB- con respecto a los VEB+, y los pacientes con IPI >0 igual a 3 en comparación con IPI menor.

**Conclusiones:** No se han encontrado diferencias en cuanto a incidencia, tiempo de desarrollo de SLPT, subtipos histológicos ni mortalidad entre nuestro centro y otras series de casos publicadas anteriormente. Se han identificado como factores predictores de mal pronóstico la negatividad para VEB y el IPI mayor o igual a 3, siendo ambos estadísticamente significativos (p=0,033 y p=0,008 respectivamente).

PC-183

LA CIFRA DE LINFOCITOS TOTALES COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CELULA GRANDE (LBDCG) INFECTADOS POR EL VIH

Maluquer Artigal C, Morgades de la Fe M, Baptista MJ, Abril Sabater L, Linares Alberich M, Pineda Morón A, Sorigué Tomás M, Gassiot Riu S, Moreno Velázquez M, Sancho Cía J-M, Millá Santos F, Feliu Frasnado E, Ribera Santasusana J-M, Navarro Ferrando J-T

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) es el método utilizado en la actualidad para determinar el pronóstico de los pacientes con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG). Existe gran interés en identificar nuevos factores pronósticos que puedan identificar mejor a los pacientes con peor pronóstico. La linfocitopenia, la monocitosis y la neutropenia han demostrado tener un impacto pronóstico negativo en los pacientes con LBDCG. Sin embargo, no hay evidencia de la influencia de estas variables en el pronóstico del LBDCG en la población infectada por el VIH. El objetivo es determinar el valor pronóstico de la cifra de linfocitos, monocitos y neutrófilos en el momento del diagnóstico en los pacientes VIH+ con LBDCG.

**Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo de pacientes VIH+ diagnosticados de LBDCG entre 1991 y 2013 en un centro tratados con CHOP o R-CHOP. Las cifras de linfocitos, monocitos y neutrófilos se estudiaron como variables continuas y como categóricas con los siguientes puntos de corte: linfocitos <1000/μL y <1271/μL (mediana), monocitos <630/μL y 464/μL (mediana), y neutrófilos <2000/μL y <3000/μL (mediana). La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) se analizaron mediante el método de Kaplan-Meier. Los análisis univariantes y multivariantes se realizaron mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

**Resultados:** Se estudiaron 65 pacientes con una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 11,27 años (1,45; 18,67). La mediana de edad fue de 39 años (22;63). El 72% de los pacientes recibió tratamiento con CHOP y el 28% con R-CHOP. Los pacientes con una cifra de linfocitos mas baja (tanto como variable continua como categórica) tenían una peor probabilidad de SG y de SLP (Tabla 1). La cifra de LDH y el tratamiento antirretroviral (cART) fueron las otras variables con influencia en la SG y SLP. Las cifras de monocitos y de neutrófilos no tuvieron impacto pronóstico. En los estudios multivariantes la cifra de linfocitos mantuvo su valor pronóstico de forma independiente (Tabla 1).

Tabla 1. Análisis univariante y multivariante de SG y SLP

FACTOR PRONÓSTICO	SG		SLP	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	P
<b>ANÁLISIS UNIVARIANTE</b>				
Edad ≥60 años	1,22 (0,29; 5,10)	0,781	1,08 (0,26; 4,49)	0,913
Edad (continua)	0,98 (0,95; 1,02)	0,318	0,98 (0,94; 1,01)	0,186
Sexo (hombre)	1,18 (0,59; 2,02)	0,643	1,05 (0,54; 2,02)	0,894
ECOG≥2	1,25 (0,67; 2,33)	0,461	1,27 (0,69; 2,32)	0,440
Afección extraganglionar >1	1,19 (0,62; 2,14)	0,663	1,14 (0,62; 2,08)	0,676
Estado III-IV	1,61 (0,81; 3,19)	0,173	1,71 (0,86; 3,37)	0,124
Infiltración de médula ósea	0,95 (0,44; 2,06)	0,898	1,05 (0,51; 2,19)	0,889
LDH (continua)	1,001 (1,000; 1,001)	0,001	1,001 (1,000; 1,001)	0,001
Masa voluminosa	1,06 (0,45; 2,62)	0,892	1,22 (0,56; 2,74)	0,628
Infiltración SNC	1,38 (0,33; 5,76)	0,660	1,34 (0,32; 0,58)	0,668
Linfocitos < 1271/μL	2,66 (1,37; 4,78)	0,003	2,11 (1,16; 3,86)	0,015
Linfocitos < 1000/μL	3,63 (1,99; 7,39)	<0,001	3,19 (1,70; 5,98)	<0,001
Linfocitos/μL (continua)	0,999 (0,999; 1,000)	0,003	0,999 (0,999; 1,000)	0,007
Monocitos ≥ 454/μL	0,79 (0,42; 1,51)	0,478	0,90 (0,48; 1,67)	0,735
Monocitos ≥ 630/μL	0,98 (0,47; 1,98)	0,910	1,01 (0,51; 2,03)	0,971
Monocitos (continua)	1,000 (0,999; 1,001)	0,493	1,000 (0,999; 1,001)	0,660
Neutrófilos < 2000/μL	1,14 (0,62; 2,49)	0,790	1,28 (0,69; 2,63)	0,586
Neutrófilos < 3000/μL	0,86 (0,46; 1,64)	0,554	0,85 (0,46; 1,58)	0,606
Neutrófilos (continua)	1,000 (1,000; 1,000)	0,293	1,000 (1,000; 1,000)	0,421
Linfocitos CD4/μL < 200 al diagnóstico del LNH	1,13 (0,57; 2,21)	0,732	1,03 (0,53; 1,97)	0,941
Linfocitos CD4/μL al diagnóstico del LNH (continua)	0,999 (0,997; 1,001)	0,224	0,999 (0,997; 1,001)	0,446
Carga viral del VIH al diagnóstico del LNH positiva	1,59 (0,46; 5,47)	0,465	1,18 (0,39; 3,55)	0,766
cART		<0,001		<0,001
No cART	4,51 (1,97; 10,35)	<0,001	3,92 (1,73; 8,89)	0,001
cART previo QT	1,23 (0,54; 2,81)	0,629	1,23 (0,54; 2,79)	0,620
IPI ≥ 3	1,20 (0,65; 2,24)	0,592	1,35 (0,74; 2,46)	0,336
<b>ANÁLISIS MULTIVARIANTE</b>				
LDH (continua)	1,001 (1,000; 1,001)	0,003	1,001 (1,000; 1,001)	0,003
Linfocitos (continua)	0,999 (0,999; 1,000)	0,027	1,000 (0,999; 1,000)	0,045
cART		0,001		0,004
No cART	5,22 (2,06; 13,22)	<0,001	4,41 (1,77; 11,01)	0,001
cART previo QT	1,93 (0,76; 4,88)	0,104	1,89 (0,76; 4,73)	0,174

**Conclusiones:** La linfocitopenia en el momento del diagnóstico, es un factor de mal pronóstico para la SG y la SLP en los pacientes VIH-positivos con LBDCG. A diferencia de los estudios realizados en la población VIH-negativa, las cifras elevadas de monocitos y bajas de neutrófilos no tuvieron influencia en el pronóstico.

Financiado en parte por las becas RD12/0036/0029 RTICC y EC11-041 del Instituto Carlos III, 2014 SGR225 (GRE) de la Generalitat de Catalunya, y por la Fundación Internacional Josep Carreras.

## PC-184

### TRATAMIENTO Y RESULTADOS CLÍNICOS EN PACIENTES >70 AÑOS CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES. EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Roldán Pérez A, Massó Asensio P, Herráez García R, Giménez Mesa E, Vázquez Paganini JA, Córdoba Mascaño R, Mora Casado A

Hospital Infanta Sofía

**Fundamentos:** El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el linfoma no Hodgkin más frecuente. Su incidencia aumenta con la edad. Alrededor del 40% de los casos ocurren en pacientes >de 70 años. Sin embargo, el tratamiento se encuentra estandarizado en los pacientes más jóvenes, existiendo pocos estudios en pacientes >70 años.

**Material y Métodos:** Recogimos retrospectivamente los datos de los pacientes >70 años diagnosticados de LBDCG que habían sido tratados con quimioterapia en nuestro Hospital desde su apertura, durante 6 años (2008-2014).

**Resultados:** 23 pacientes habían sido tratados con quimioterapia con una mediana de edad de 79 años (71-96), con ECOG ≥2 en un 52%, Estado Ann-Arbor III-IV: 69,57% con síntomas B: 47,83%, con IPI: alto 34,78%, intermedio-alto 39,13%, intermedio-bajo 21,74%, bajo: 4,35%, con inmunohistoquímica ABC: 59,9% y un Ki67 >80% en un 50% de los casos. Al finalizar el tratamiento quimioterápico la tasa de respuesta según "The Lugano Classification v2014" fue un 60,87% (14/23) RC, 20,08% (6/23) RP y 8,69% (2/23) PD. Todos los pacientes recibieron G-CSF por neutropenia. Con una mediana de seguimiento de 14 meses (1-78), 13 pac. permanecen vivos y 11 pac. en RC. Con una supervivencia media global de 44 meses. Solo 7/23 pacientes habían recibido el trata-

miento estándar con R-CHOP. En los 16/23 pacientes restantes se realizó algún tipo de modificación del tratamiento estándar: 12/16 recibieron adriamicina liposomal, 4/16 recibieron ajuste de dosis solo en el 1º ciclo, 3/16 dosis al 50% en los primeros ciclos, con aumento progresivo en los siguientes, 2/16 todos los ciclos al 75% de la dosis y 1 solo un paciente no recibió tratamiento con antraciclinas. La indicación de adriamicina liposomal fue en aquellos pacientes que presentaron ≥2 de los factores: HTA en tratamiento con 2 o más fármacos, FEVI<50% medida por ecocardiograma, cardiopatía previa y/o antecedentes de irradiación cardíaca. No se observaron diferencias significativas por edad, estadiaje, IPI o ECOG entre los pacientes que recibieron tratamiento estándar vs tratamiento ajustado. Tampoco obtuvimos diferencias significativas en la tasa de RC en los pacientes en los que se administra el tratamiento estándar vs tratamiento ajustado (71,42% vs 56,25% p=0,274) ni en la SG (48,83 meses vs 27,04 meses p=0,286).

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, la mayoría de los pacientes >70 años con LBDCG no reciben el tratamiento estandarizado, sino diferentes ajustes del tratamiento quimioterápico estándar con la misma efectividad. El valor de nuestro estudio se ve limitado por el tamaño muestral y por su naturaleza retrospectiva. Estos resultados apoyan que sería recomendable estandarizar el tratamiento quimioterápico en pacientes mayores en base a escalas validadas que estratifiquen la situación funcional y las comorbilidades de los pacientes.

## PC-185

### LINFOMA PRIMARIO DEL SNC (LPSNC), UNA ENFERMEDAD DEL ANCIANO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Champ Martins da Cruz D, Font P, Rodríguez-Macías G, Osorio S, Encinas C, Menarguez J, Díez-Martín J-L

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Introducción:** El LPSNC es un tumor raro y agresivo, de difícil diagnóstico y escasa supervivencia. La bibliografía sobre su presentación y manejo es limitada. En este estudio pretendemos aportar información sobre sus características de presentación y su respuesta al tratamiento, analizando los casos atendidos en nuestro centro en los últimos 5 años.

**Métodos:** Analizamos retrospectivamente los LPSNC diagnosticados en nuestro centro desde Enero-2009 hasta Diciembre-2014. Establecimos la sospecha diagnóstica por RMN cerebral (TAC si contraindicada) y la confirmación por biopsia cerebral (análisis de LCR si contraindicada). El estadiaje incluyó exploración física, analítica, estudio de LCR, biopsia de médula ósea y TAC body. Los pacientes <65 años recibieron 5 ciclos de metotrexate a altas dosis (HDMTX) 3,5g/m<sup>2</sup>/24h el día 1+citarabina a altas dosis 2g/m<sup>2</sup>/12h los días 2 y 3 (AJ.Ferreri,Lancet-2009). Los pacientes ≥65 años recibieron 3 ciclos de HDMTX 3g/m<sup>2</sup>/24h los días 1, 15 y 30+lomustina 110mg/m<sup>2</sup>/24h el día 1+procarbina 60mg/m<sup>2</sup>/24h del día 1 al 10 (G.Illerhaus,Annals of Oncology-2009). Usamos radioterapia solo en progresión o recaída.

**Resultados:** Diagnosticamos 10 LPSNC, con una mediana de edad de 70,5 años (intervalo:33-80), 7/10 pacientes ≥65 años y ratio varón:mujer de 1:1,5. Sólo 2/10 estaban inmunosuprimidos. Síntomas más frecuentes observados: déficits focales (70%), nivel de consciencia alterado (30%), crisis parciales (30%) e hipertensión intracraneal (20%). Empleamos RMN en 9/10 y TAC en 1/10. La localización del LPSNC fue supratentorial en 6/10, infratentorial en 1/10 y bilateral en 3/10. Las lesiones eran multifocales en 6/10. Obtuvimos el diagnóstico definitivo por biopsia cerebral en 9/10 y citometría de flujo de LCR en 1/10. Todos eran Linfomas BDCG (100%CD20+, 80%BCL2+, 80%BCL6+, 30%p53+, 80%CD10-) y 90% de subtipo no centrogerminal. Al diagnóstico ninguno presentaba afectación intraocular y 1/10 tenía infiltración del LCR. La mediana de tiempo entre la sospecha y la confirmación diagnóstica fue de 2,3 meses (intervalo:1-8). Aplicando el "prognostic scoring system for PCNSL", todos presentaban ≥3 factores pronósticos desfavorables (5/10 ≥4 factores desfavorables) (Tabla1). Un paciente falleció antes de iniciar quimioterapia. La quimioterapia para <65 años se usó en un caso, alcanzando remisión completa (RC). La quimioterapia para ≥65 años se empleó en 8/10 (7≥65 años y 1<65 años con trasplante renal+insuficiencia renal): 5 alcanzaron RC, 1 respuesta parcial pero progresó tras el 3º ciclo siendo rescatada con radioterapia+esteroides alcanzando RC, y 2 fueron refractarios falleciendo tras el 1º ciclo. De las 5 RC, 1 presentó recaída intraocular a los 23 meses, recibiendo 6 ciclos de HDMTX+radioterapia alcanzando respuesta parcial pero progresó 29 meses después,

estando actualmente en paliativos (Imagen1). Nuestra mediana de seguimiento es de 51 meses (intervalo:10-74) y la supervivencia al año es de 70%. Secuelas neurológicas (un caso de cada): cefalea, anhedonia, disfga, lpsus de memoria, pérdida de noción del tiempo.

Tabla 1.

Características	Total (N=10)	
	N pacientes	%
Edad (años)		
Mediana	70,5	
Intervalo	33-80	
≥ 65 años	7	70
Sexo		
Varón	4	40
Mujer	6	60
Ratio Varón:Mujer	1:1.5	
Inmunosupresión previa	2	20
Síntomas		
Déficits focales	7	70
Disminución nivel de consciencia	3	30
Crisis parciales	3	30
Hipertensión Intracraneal	2	20
Sospecha diagnóstica		
RMN	9	90
TAC	1	10
Localización LPSNC		
Supratentorial	6	60
Infratentorial	1	10
Bilateral	3	30
Número de lesiones cerebrales		
Unifocal	4	40
Multifocal	6	60
Diagnóstico definitivo		
Biopsia	9	90
CMF de LCR	1	10
Histología		
LBDCG	10	100
Subtipo histológico		
No centrogerminal	9	90
No realizado	1	10
Infiltración LCR	1	10
Factores pronósticos adversos		
≥3	10	100
≥4	5	50
Secuelas neurológicas		
Cefalea	1	10
Anhedonia	1	10
Disfagia	1	10
Lapsus de memoria	1	10
Pérdida noción del tiempo	1	10
Estado actual		
Respuesta completa	6	60
Recaída	1	10
Exitus	3	30

LPSNC, Linfoma primario del SNC; RMN, resonancia magnética nuclear; TAC tomografía axial computerizada; CMF, citometría de flujo; LCR, liquido cefalorraquídeo; LBDCG, Linfoma B difuso de célula grande.

Imagen 1

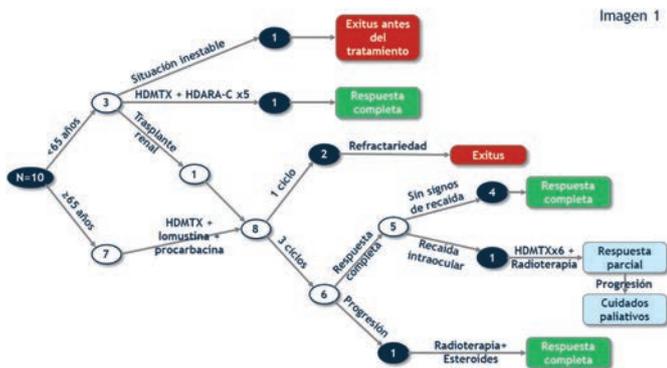


Figura 1.

Conclusión: Comparando con la bibliografía, observamos una mediana de edad superior, más mujeres afectadas y mayor incidencia de lesiones multifocales. Demostramos que la quimioterapia basada en HDMTX (con adecuado soporte) es factible en ancianos (o jóvenes con comorbi-

lidades), alcanzando buenas respuestas y aceptable supervivencia, aunque nuestro seguimiento todavía es corto.

PC-186

VELCADE-RITUXIMAB EN LINFOMA DEL MANTO EN RECAÍDA O REFRACTARIO

De la fuente A<sup>1</sup>, Beneit P<sup>2</sup>, Diaz-Lopez A<sup>3</sup>, Chic-Acevedo C<sup>4</sup>, Gallego-García A<sup>5</sup>, Gutierrez-Jomarrón J<sup>6</sup>, Sanchez J<sup>4</sup>, Deben G<sup>7</sup>, Garcia Suarez J<sup>6</sup>, Estévez M<sup>1</sup>, Solorzano S<sup>1</sup>, Iglesias R<sup>1</sup>, Montalban C<sup>1</sup>, Ona R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>MD Anderson CC Madrid, <sup>2</sup>H.U. san Juan Alicante, <sup>3</sup>Fundación MD Anderson Madrid, <sup>4</sup>H.U. Reina Sofía Cordoba, <sup>5</sup>H.U A Coruna, <sup>6</sup>H.U. Príncipe de Asturias, Alcalá e Henares, <sup>7</sup>H.U. A Coruna

Introducción: El Linfoma de Células del Manto (LCM) se caracteriza por un curso clínico agresivo con una mediana de supervivencia inferior a 5 años, Herrmann A. et al Clin Oncol 2009. Actualmente no existe consenso respecto al tratamiento de LCM en recaída/refractarios (R/R). Velcade es un inhibidor del proteosoma aprobado en monoterapia por la FDA para LCM en R/R y recientemente aprobado por la EMA como primera línea en pacientes con LCM en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y rituximab. Se ha sugerido sinergismo entre Velcade y Rituximab (VR) en LMC, Wang M et al Leukemia 2008. La experiencia con VR en LCM es de momento limitada.

Objetivo: El objetivo del presente estudio es analizar la efectividad y tolerancia de la combinación VR como tratamiento de rescate en pacientes con LCM en R/R y evaluar factores con posible impacto pronóstico.

Métodos: Hemos realizado un estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo. Criterios de inclusión: Edad ≥18 años, diagnóstico histológico de LCM, haber recibido previamente ≥1 tratamiento de quimioterapia para LCM, haber iniciado tratamiento con VR entre 01/01/2007-30/06/2013. Criterios exclusión. Pacientes sometidos previamente a trasplante alogénico y afectación por LCM del sistema nervioso central. Evaluamos efectividad mediante tasa respuestas globales (RG) y remisiones completas (RC) según Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma v2007. Toxicidad según escala CTCAE v3.0 of NCI. Supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) mediante Kaplan-Meier. Este estudio ha sido aprobado por la AEMPS código AFB-BOR-2014-01

Resultados: Un total de 20 pacientes (15V, 5M) con LCM R/R de 4 hospitales españoles han sido incluidos en este estudio, edad <50/50-59/60-69/≥70 años: 0/3/6/11p respectivamente, mediana edad 72.5 (51-83), ECOG≥2: 3p, LDH elevada 7p. Histología blastoide 4p, MIPI bajo/intermedio/alto: 10/6/3p, líneas previas mediana 2 (1-5), trasplante autólogo previo 4p, inicio de VR recaída/refractario 11/9p. En 15p se asocio dexametasona. Tasa RG 10p (RC 6p), SG desde diagnostico 57 meses, SG desde inicio VR 12 meses, PFS desde VR 6 meses. ECOG≥2: 3 vs 17 meses (p 0.039) y MIPI 15 vs 6.45 vs 2 meses (p 0.037) predicen SG, LDH elevada, 12 vs 5 meses no llega a alcanzar significación (p0.057). Edad, estadio IV, histología blastoide, número de líneas previas, situación al inicio de VR y TAPH no resulta en diferencias significativas en SG. La adición de dexametasona no resulta en mejora SG. Toxicidad: Un total de 3 pacientes sufrieron ingreso por toxicidad, 2 complicación infecciosa (uno de ellos resultado exitus) y un caso de leo paralítico.

Conclusiones: Los resultados de este estudio sugieren Velcade-Rituximab como una opción de tratamiento efectiva en LCM R/R (Tasa RG 50%) incluso en paciente previamente muy tratados y con toxicidad manejable.

PC-187

INCIDENCIA DE TRANSFORMACION DEL LINFOMA FOLICULAR EN EL HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Alonso Alvarez S, Martín Moro F, Alcoceba M, García M, Dávila J, Caballero JC, Pérez E, López O, González V, Martín A, López F, García L, Ferr O, Arratibel N, Baile M, Veiga , García Sanz R, González M, Martín MA, Caballero D

Hospita Clínico Universitario Salamanca

Introducción: El linfoma folicular (LF) puede transformarse a linfoma agresivo, generalmente linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), a lo largo de su evolución. Los estudios publicados hasta la fecha son, en

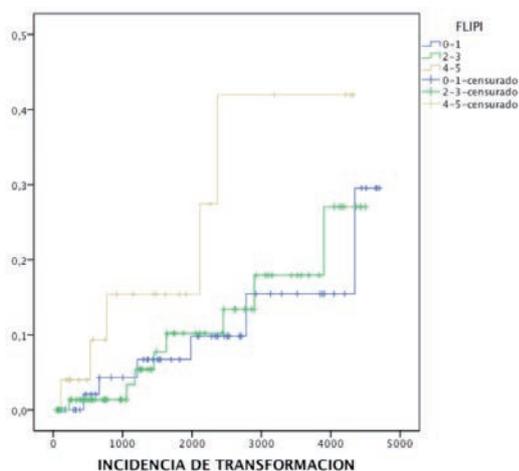
su mayoría, previos a la introducción del tratamiento con rituximab. Además, no todos utilizan el criterio histológico y molecular como confirmación de la transformación. El objetivo de este estudio es analizar la incidencia de aparición de linfoma folicular transformado (LFt) en nuestro centro.

**Pacientes y Metodos:** De un total de 165 pacientes diagnosticados de linfoma folicular en el H. Clínico Universitario de Salamanca (2002-2014), registramos una incidencia acumulada de transformación del 11,5% (19 pacientes). En todos ellos se confirmó histológicamente la transformación a LBDCG. El análisis estadístico se realizó utilizando la herramienta informática SPSS versión 20.0

**Tabla 1. Variables del grupo de pacientes con linfoma folicular.**

		N	%
FLIPI	0	23	13,9
	1	34	20,6
	2	49	29,7
	3	31	18,8
	4	16	9,7
GRADO HISTOLOGICO	I	85	51,5
	II	40	24,2
	IIIa	17	10,3
ANN ARBOR	precoz	48	29,1
	avanzado	110	66,7
B2 MICROGLOBULINA	Normal	90	54,5
	Elevada	49	29,7
RITUXIMAB	No tto	39	23,6
	No	31	18,8
	Sí	95	57,6

**Resultados:** La mediana de edad del grupo de pacientes con LF fue de 63 años (19-92). 56% (n=93) eran mujeres. La distribución del resto de variables se detalla en la tabla 1. El FLIPI  $\geq 4$  y el grado histológico IIIa vs grados I y II se asociaron en nuestra serie con un mayor riesgo de transformación histológica en el análisis univariante con una incidencia de transformación del 49% de pacientes a los 5 años para el grado IIIa vs 13% a 5 años para el grado II y 8% a los 5 años para el grado I, (p=0,023) y con un 28% de incidencia de transformación a los 5 años para los pacientes con FLIPI  $\geq 4$  vs 10% para aquellos con FLIPI  $< 4$  (p=0,04) El análisis multivariante demostró además la asociación del FLIPI  $\geq 4$  con Hazard Ratio de 3,8 (IC 95%: 1,2-11,9) p=0,018, el grado histológico IIIa con HR de 4,1 (IC 95%: 1,3-13,4) p=0,02 con el riesgo de transformación. Además, el haber recibido tratamiento para LF, resultó ser factor protector con HR de 0.23 (IC 95% 0,065-0,829) p=0,025. Con una mediana de seguimiento de 6 años (3 meses a 13 años) la SG a los 10 años es del 64%. La edad ( $>60$ ) (p<0,001), FLIPI  $\geq 2$  (p<0,001), la B2-microglobulina elevada (p<0,001) y el grado histológico IIIa (p<0,009) se asociaron con menor SG. En el análisis multivariante, solo la edad  $>60$  con un HR de 16 (IC 95% 3,8-69,9) p <0,001 y la elevación de la B2-microglobulina HR de 5 (IC 95% 2-12) p <0,001 mantuvieron su significación estadística.



**Figura 1.**

**Conclusiones:** La incidencia acumulada de transformación del LF en nuestro centro desde 2002 al 2014 fue del 11,5%. El índice pronóstico y el recibir múltiples tratamientos parecen asociarse con mayor riesgo de transformación.

## PC-188

### GESTACIÓN TRAS QUIMIOTERAPIA EN MUJERES SUPERVIVIENTES DE HEMOPATÍAS MALIGNAS

Champ Martins da Cruz D, Font P, Pradillo V, Pintado P, Rodríguez-Macías G, Encinas C, Leon J-A, Díez-Martín J-L

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Introducción:** La quimioterapia puede afectar a la reserva y a la función ovárica de forma intermitente o permanente, provocando una menopausia temprana. Dicha complicación se exagera con la edad y debe tenerse en cuenta en pacientes en edad fértil. Dependiendo del tipo de quimioterapia, si el tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento lo permite, se debe ofrecer la opción de criopreservar ovocitos. El objetivo de este estudio fue describir la incidencia y características de las gestaciones tras quimioterapia en supervivientes de hemopatías malignas.

**Métodos:** Hemos analizado retrospectivamente a las 87 pacientes supervivientes de hemopatías malignas tratadas con quimioterapia (71 Linfomas y 16 Leucemias), que fueron diagnosticadas entre los 18 y los 40 años en nuestro centro desde 2001 hasta 2014, en búsqueda de las pacientes que presentaron gestación.

**Métodos:** Hemos observado que 10 de las 87 (11,5%) pacientes supervivientes se quedaron embarazadas, con un total de 11 gestaciones. La mediana de edad al diagnóstico de estas 10 pacientes fue de 27 años (rango: 18-36). Los diagnósticos y tratamientos fueron muy heterogéneos: 3 Leucemias promielocíticas tratadas con ATRA, Idarubicina y Mitoxantrona (1 también recibió ARA-C por ser de alto riesgo), 1 leucemia aguda mieloblástica M4 tratada con Idarubicina y ARA-C, 1 leucemia aguda linfoblástica tratada con protocolo BFM, 1 Linfoma no Hodgkin tratado con R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) y 4 Linfomas de Hodgkin tratados con ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina) de los cuales 3 recibieron también radioterapia. Todas alcanzaron respuesta completa tras la primera línea del tratamiento. La mediana de tiempo entre el diagnóstico y la primera gestación fue de 3,7 años (rango: 1-11) y la mediana de edad en la primera gestación fue de 33,5 años (rango: 20-37). De las 11 gestaciones, solo 1 (9%) fue por fertilización *in vitro* tras criopreservación de ovocitos y sólo 2 (18%) presentaron complicaciones (1 desarrolló diabetes gestacional y posteriormente preeclampsia y 1 presentó macrosomía fetal). La mediana de semanas de gestación hasta el parto fue de 40 (rango: 37-41). De los 11 partos, 7 fueron eutócicos, 2 distócicos y 2 por cesárea (una urgente por preeclampsia). El parto inducido se observó en 3 de las 11 gestaciones (2 por gestación prolongada y 1 por macrosomía fetal). La mediana de peso de los recién nacidos fue de 3450 gramos (rango: 2300-4250) y la mediana del test de Apgar al minuto 1 y a los 10 fue respectivamente de 9 (rango: 6-9) y de 10 (rango: 9-10).

**Conclusiones:** Observamos que la gestación tras quimioterapia es factible tras distintos tipos de tratamiento, con gestaciones que llegan a término y con una incidencia de complicaciones (para la madre y para el feto) similar a la esperada por edad. Quedaría por cuantificar mediante cuestionario, el número de pacientes que no han logrado gestación o que no lo han intentado, para determinar la causa del bajo número de gestaciones que observamos. Quizás la introducción del uso profiláctico de GnRH para preservar la función ovárica durante la quimioterapia podría incrementar la incidencia de gestaciones observadas.

## PC-189

### ENSAYO FASE II DE TRATAMIENTO CON FLUDARABINA, CICLOFOSFAMIDA Y MITOXANTRONE EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR NO TRATADOS EN ESTADIO AVANZADO ACTUALIZACIÓN CON 12 AÑOS DE SEGUIMIENTO

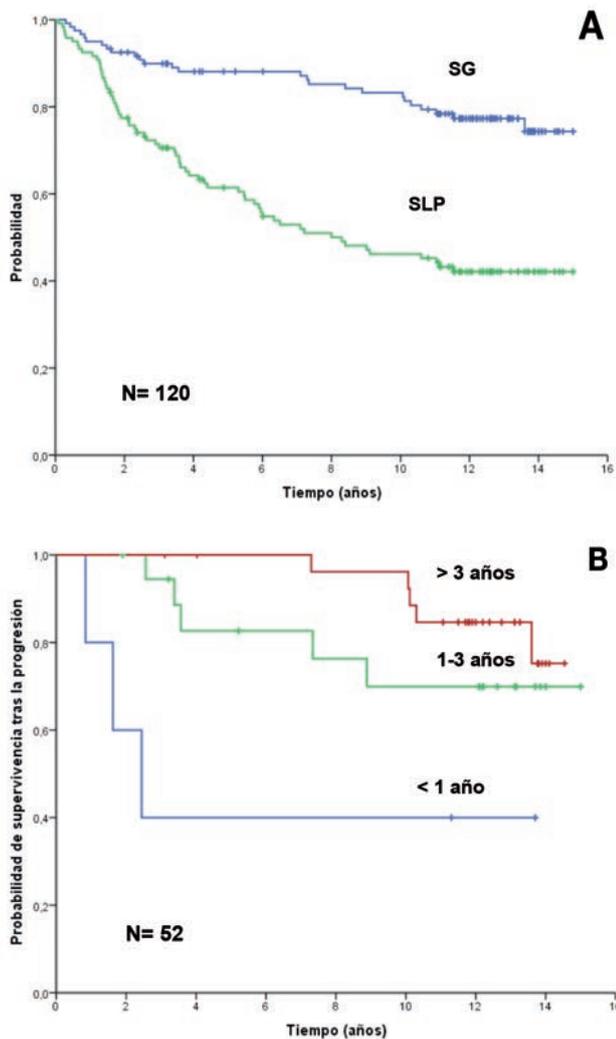
Magnano Mayer L<sup>1</sup>, Montoto S<sup>2</sup>, Gonzalez Barca E<sup>3</sup>, Briones J<sup>4</sup>, Sancho JM<sup>5</sup>, Muntañola A<sup>6</sup>, Salar A<sup>7</sup>, Besalduch J<sup>8</sup>, Escoda L<sup>9</sup>, Moreno C<sup>10</sup>, Domingo-Domenech E<sup>3</sup>, Estany C<sup>6</sup>, Oriol A<sup>5</sup>, Altés A<sup>10</sup>, Pedro C<sup>7</sup>, Gardella S<sup>11</sup>, Asensio A<sup>12</sup>, Vivancos P<sup>13</sup>, Fernandez de Sevilla A<sup>3</sup>, Ribera JM<sup>14</sup>, Colomer D<sup>1</sup>, Campo E<sup>1</sup>, López Guillermo A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic, Barcelona, <sup>2</sup>Barts Cancer Institute, QMUL, London, UK, <sup>3</sup>Hos-

pital Duran y Reynals, Hospitalet de Llobregat, <sup>4</sup>Hospital de Sant Pau, Barcelona, <sup>5</sup>Hospital Germans Trias y Pujol, Badalona, <sup>6</sup>Mutua de Terrasa, Terrasa, <sup>7</sup>Hospital del Mar, Barcelona, <sup>8</sup>Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, <sup>9</sup>Hospital Joan XXIII, Tarragona, <sup>10</sup>Hospital Sant Pau, Barcelona, <sup>11</sup>Hospital Doctor Josep Trueta, Girona, <sup>12</sup>Hospital Sant Camil, Sant Pere de Ribas, <sup>13</sup>Centro médico Teknon, Barcelona, <sup>14</sup>ICO-Hospital Germans Trias y Pujol, Badalona

**Introducción:** Los análogos de purinas han demostrado gran efectividad en el tratamiento de los pacientes con linfoma folicular (LF). La combinación de fludarabina con ciclofosfamida y mitoxantrone (FCM) permite alcanzar altos índices de respuesta completa (RC) con prolongada supervivencia. Sin embargo, se ha reportado toxicidad tardía relevante. El objetivo del presente estudio fue analizar los resultados a largo plazo del ensayo fase II de tratamiento con FCM en pacientes no tratados con LF en estadio avanzado, con especial hincapié en la toxicidad tardía y la supervivencia.

**Pacientes y Métodos:** Estudio fase II, prospectivo, multicéntrico que incluyó 120 pacientes (63M/57V; edad mediana 53 años) con LF grado 1 y 2 en estadio avanzado tratados con 6 ciclos de FCM (fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>/d y ciclofosfamida 200 mg/m<sup>2</sup>/d los días 1 a 3 y mitoxantrone 6 mg/m<sup>2</sup> el día 1). La respuesta temprana y la toxicidad inmediata ya fueron publicadas (Montoto, *Hematología* 2008; 93: 207).

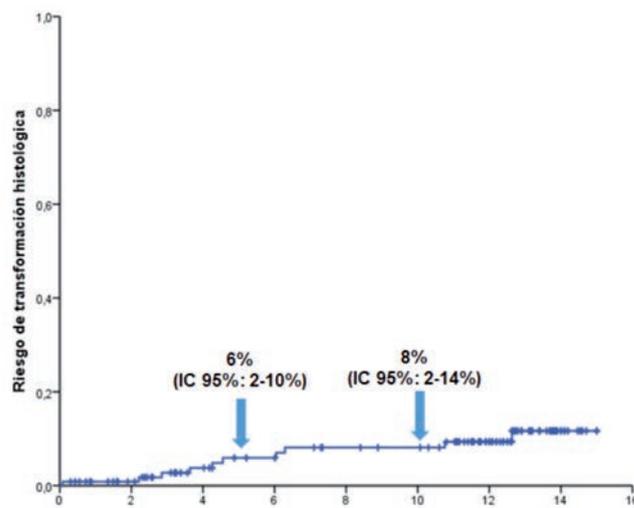


**Figura 1. a) Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de los 120 pacientes incluidos en el estudio. b) SG de los pacientes recaídos según el momento de la recaída.**

**Resultados:** Tras el FCM, 99 pacientes lograron RC, 13 respuesta parcial y 7 presentaron fracaso terapéutico. Tras una mediana de seguimiento de 12 años (extremos, 1,6-15), 52 pacientes (43%) recayeron con una SLP a los 5 años del 62% (IC 95%: 54 a 70%) (Figura 1a). Cinco pacientes (9%) recayeron durante el primer año, 19 (37%) entre el primero y el tercero y 28 (54%) posteriormente. Las principales variables pronósticas para recaída/progresión fueron  $\geq 2$  sitios extraganglionares, ECOG  $\geq 2$  e

IPI de intermedio/alto riesgo ( $p < 0.01$  en todos los casos). La mediana de supervivencia desde el momento de la recaída/progresión fue de 2,4 años para los recaídos precoces ( $< 1$  año) y no se ha alcanzado en el resto de los pacientes ( $p = 0.019$ ) (figura 1b). El tiempo a la primera recaída y entre la primera y la segunda fue similar (3.3 y 3.5 años). Diez pacientes (8%) sufrieron transformación histológica (TH) con un riesgo de 6% y 8% a los 5 y 10 años, respectivamente (Figura 2). Cifras elevadas de  $\beta 2$  microglobulina ( $\beta 2$ ) y ECOG  $\geq 2$  predijeron la TH. Tres pacientes (2.5%) desarrollaron tardíamente (a 6 y 10 años del diagnóstico del LF) un síndrome mielodisplásico/leucemia aguda mieloblástica (SMD/LAM). Dos de ellos murieron precozmente tras dicho diagnóstico en RC del LF. Se diagnosticaron neoplasias sólidas en 5 pacientes (4,2%): cáncer de pulmón, (2), cáncer de vejiga, colon y útero, (1 caso cada uno). No se observaron otras toxicidades tardías relevantes. En total, 26 pacientes han fallecido durante el seguimiento; 16 por progresión, 2 por SMD/LAM, 2 por cáncer de pulmón y 6 por causas no relacionadas. La SG a los 5 y 10 años fue de 83% y 88%, respectivamente (Figura 1a).  $\beta 2$  elevada y ECOG  $\geq 2$  se asociaron con una supervivencia más corta.

**Conclusiones:** El tratamiento de primera línea con FCM para pacientes con LF resulta en una excelente tasa de respuesta de larga duración y una incidencia baja, aunque no despreciable, de neoplasias secundarias y TH.



**Figura 2. Riesgo de transformación histológica a linfoma difuso de célula grande.**

**PC-190**

**TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR TRANSFORMADO: ANALISIS RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO DEL GRUPO ESPAÑOL DE LINFOMA Y TRASPLANTE AUTOLOGO DE MEDULA OSEA (GELTAMO)**

Alonso Alvarez S<sup>1</sup>, Alcoceba M<sup>1</sup>, Magnano L<sup>2</sup>, García-Álvarez M<sup>1</sup>, Andrade M<sup>3</sup>, Coutinho R<sup>4</sup>, Rodríguez G<sup>5</sup>, García-Pasarolls F<sup>6</sup>, Salar A<sup>6</sup>, Terol MJ<sup>7</sup>, Vega E<sup>8</sup>, Grande C<sup>8</sup>, Pardal E<sup>9</sup>, Martín A<sup>1</sup>, López-Guillermo A<sup>2</sup>, Caballero MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo Español de Linfoma y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO) 2. Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, IBMCC (USAL-CSIC), <sup>2</sup>Grupo Español de Linfoma y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO) 3. Servicio de Hematología, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza 4- Grupo Español de Linfoma y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO), <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital de Lisboa (Portugal), <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla 1- Grupo Español de Linfoma y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO), <sup>6</sup>Servicio de Hematología, Hospital del Mar, Barcelona 1- Grupo Español de Linfoma y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO), <sup>7</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico de Valencia, Valencia 1- Grupo Español de Linfoma y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO), <sup>8</sup>Servicio de Hematología, Hospital 12 de Octubre, Madrid 1- Grupo Español de Linfoma y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO), <sup>9</sup>Servicio de Hematología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia 1- Grupo Español de Linfoma y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

**Introducción:** El linfoma folicular (LF) puede transformarse durante su evolución a un linfoma agresivo, generalmente linfoma B difuso de células grandes (LBDCG). Las estrategias terapéuticas no han sido bien estandarizadas, existiendo pocos estudios que comparen la utilización de los distintos regímenes terapéuticos para el linfoma folicular transformado (LFT) y la indicación del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) como consolidación en estos pacientes no está bien establecida. El objetivo del presente estudio es analizar el tratamiento del LFT y el papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos como tratamiento de consolidación de primera línea, basándonos en los pacientes recogidos en una gran serie retrospectiva de pacientes del Grupo Español de Linfomas (GELTAMO). Código GEL-LFT-2014-1.

**Pacientes y Métodos:** De un total de 1.096 pacientes diagnosticados de LF (grado I, II y IIIa), entre 2000 y 2010, en 8 centros españoles del Grupo GELTAMO, 71 pacientes se transformaron histológicamente. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario de Salamanca.

**Resultados:** De los 71 pacientes con LFT, las líneas de tratamiento en la transformación fueron RCHOP (n=29), R-GEMOX (n=10), RESHAP (n=15), RICE (n=3), REPOCH (n=1), Burkimab (n=1), RMINE (n=1), HyperCVAD (n=1), radioterapia paliativa (n=1). El resto de pacientes fueron candidatos a medidas paliativas (n=7). Ningún tratamiento demostró una mejor tasa de respuestas en nuestra serie. 29 pacientes de los que recibieron tratamiento (45%) alcanzaron RC (n=20) o RP(n=9) tras primera línea. y treinta y cinco pacientes (55%) no obtuvieron respuesta 14 pacientes recibieron un trasplante autólogo como consolidación tras la primera línea de tratamiento. Con mediana de seguimiento de 1 año tras la transformación (0 meses a 8 años) la SG y la SLP de la serie es de 20% a 5 años y 15% respectivamente. En el análisis univariante, un ECOG $\geq$ 1 y la No respuesta al tratamiento de 1ª línea se asociaron a menor supervivencia global (60% vs <10% a los 2 años y 60% vs 8% respectivamente (p<0,001 y p=0,002); ambas variables mantuvieron significación estadística en el multivariante. Cuando se analizaron los pacientes que reciben o no trasplante, no se encontraron diferencias entre el estado ECOG, sexo, número de líneas de tratamiento, estadio Ann Arbor mientras que la edad fue superior en los que no recibieron TPH (68 vs 56 respectivamente) (p=0,002) y en el grupo de pacientes que no recibieron trasplante había más pacientes que no habían respondido a la primera línea (p<0,001). Considerando al grupo de pacientes que sí respondieron al tratamiento, 16 pacientes recibieron TPH autólogo de consolidación y 13 no. No se observó un aumento de SG en los pacientes trasplantados.

**Conclusiones:** La No respuesta y el mal estado general son las variables que más influyen en la SG en esta serie de pacientes con LFT. Los pacientes con LFT que responden a la primera línea terapéutica tras la transformación, podrían no beneficiarse del trasplante autólogo como tratamiento de consolidación. Los nuevos fármacos deben ser incorporados a la primera línea para mejorar la respuesta y por tanto la supervivencia de estos pacientes.

## PC-191

### LINFOMAS NO HODGKIN T: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO TRAS 18 AÑOS

Gonzalez Fernandez A<sup>1</sup>, García Fortes M<sup>1</sup>, Díez Pastor J<sup>2</sup>, Rivas Luque M<sup>1</sup>, Fernandez Fernandez A<sup>1</sup>, Cabrera Ruíz F<sup>1</sup>, Espeso de Haro M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Virgen de la Victoria, <sup>2</sup>Hospital Regional

**Introducción:** Los Linfomas No Hodgkin de células T (LNH T) representan el 15-20% de todos los linfomas agresivos y 5-10% de todos los LNH. Son un grupo heterogéneo de entidades con mal pronóstico. Excluyendo los cutáneos, los subtipos son: LNH T periférico sin especificar (LTP NOS) 34.3%, LNH T angioinmunoblástico (AILT) 28.7%, LNH anaplásico de células grandes (ALCL) 15.8%, Leucemia/linfoma de células NK T (NKTCL) 4.3%, linfoma/ leucemia T del adulto (ATLL) 1%, enteropatía asociada a LNH T 9.1%, hepatosplénico 2.3%, inclasificable 3.3%. Más frecuente en varones 2:1. Edad >30 años (33-60). No existe un tratamiento estándar, pero suele ser el mismo que el de LNH B, regímenes quimioterápicos basados en antraciclinas aunque con peores resultados (37% de supervivencia global a los 5 años).

**Desarrollo:** Se ha analizado 29 pacientes diagnosticados entre los años 1995 y 2013. La mediana de edad es 55 años (16 – 80), más frecuente en mujeres (62.1%). En nuestro hospital los LNH T representan el 6.4% de todos los LNH. Histología: LTP NOS en 9 pacientes (31%), ALCL en 12 (41.4%), AILT en 7 (24.1%) y NKTCL en 1 (3.4%). En cuanto a los esta-

díos: precoces (I-II) en 12 (41.4%) frente a avanzados (III-IV) en 17 (58.6%). Síntomas B en 15 (51.7%). IPI<sup>3</sup> 3 en 13 (44.8%). Tratamientos iniciales: CHOP en 9 (31%; 2 LTP NOS, 4 ALCL, 3 AILT), CHOP modificado+Metotrexate+triple intratecal en 13 (44.8%; 4 LTP NOS, 7 ALCL, 1 AILT, 1 NKCLT), CNOP en 2 (6.9%; LTP NOS), CVP en 2 (6.9%; AILT) y CP en 3 (10.3%; 1 LTP NOS, 1 AILT, 1 ALCL). La tasa de respuesta global al tratamiento inicial ha sido del 75.9% (RC 55.2%, RP 20.7%). La mediana de líneas de tratamiento ha sido de 2 (1 – 11). La mediana de seguimiento es de 61 meses (1 – 220). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) evaluable ha sido de 40.2 meses de media (0-181). 6 pacientes han recibido autoTPH de consolidación (5 en RC y 1 exitus por progresión). Actualmente la Supervivencia Global es del 51.7% (15 pacientes vivos; 9 ALCL, 5 LTP NOS, 1 AILT), 1 pérdida de seguimiento y 13 éxitus relacionados con progresión de enfermedad (media 66 años).

**Tabla 1. Características de los pacientes.**

Características de los pacientes según el tipo histológico							
Diagnóstico	Media edad	%					
		Hombres	Estadio III/IV	M.O +	IPI 0/1	IPI2/3	IPI 4/5
LTP NOS	57	44	67	33	33	56	11
AILT	64	50	100	14	14	57	29
ALCL	44	17	33	0	64	36	0
NKTCL	55	0	0	0	100	0	0

**Conclusiones:** 1.- Observamos semejanzas en nuestra serie con respecto a la literatura en cuanto a incidencia, edad y tratamiento inicial (regímenes CHOP-like) y diferencias en cuanto al sexo, tipos histológicos, mejor tasa de respuesta (incluso en IPI alto) y mayor supervivencia global, que pueden ser debidas al tamaño muestral. 2.- Existe un peor pronóstico proporcional a la edad independiente al tipo de linfoma. 3.- El tratamiento con antraciclinas sigue siendo estándar en 1ª línea. 4.- El autoTPH se ha de considerar como consolidación del tratamiento de primera línea.

## PC-192

### RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y VALIDACIÓN DEL NCCN-IPI EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B EN LA ERA DE LA INMUNOQUIMIOTERAPIA

Alonso Prieto CM, García Ballesteros C, Monzo E, López Martínez A, Benet Campos C, Bautista Claver T, Mayans JR

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

**Introducción:** El linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) es el subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin B constituyendo aproximadamente un 40% de los mismos. Su curso clínico y pronóstico son variables, siendo infausto en pacientes refractarios a la 1ª línea de tratamiento. Recientemente, se ha avanzado en el conocimiento biológico de la enfermedad, asimismo, se ha desarrollado un nuevo índice pronóstico (NCCN-IPI) que permite detectar pacientes de muy alto riesgo, sin embargo, no se ha progresado en el tratamiento del LDCGB desde la introducción de la inmunoterapia (IQT). El objetivo de este estudio es analizar de manera retrospectiva la respuesta al tratamiento y supervivencia de los pacientes diagnosticados de LDCGB en un solo centro en la era de la IQT, así como el impacto del NCCN-IPI en nuestra serie.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de LDCGB con confirmación histológica y tratados con IQT (marzo 2001-septiembre 2013) en el Hospital Arnau de Vilanova (Valencia). Para el análisis estadístico se empleó SPSS v17.0.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 80 pacientes con una mediana de edad de 70 años (25-93). Las características se resumen en la Tabla 1. El 72.5% (n=58) de los pacientes alcanzaron una respuesta favorable, 58.8% (n=47) respuesta completa y 13.8% (n=11) respuesta parcial. Un 27.5% (n=22) de ellos experimentaron fracaso terapéutico, 11.3% (n=9) enfermedad estable o progresión y 16.3% (n=13) fallecieron por complicaciones durante el tratamiento de 1ª línea. Un ECOG 0-1 y el tipo de esquema (R-CHOP/21 o R-CHOEP) se asociaron a mejor respuesta (p<0.05). De los pacientes que alcanzaron respuesta (n=58) progresaron 14 pacientes (22.6%), con una mediana de tiempo hasta la progresión de 10.5 meses (rango 1-58). Un 63% de las progresiones se diagnosticaron clínicamente, y el resto mediante técnicas de imagen. Con una mediana de seguimiento de 49 meses (17-81), la supervivencia global a los 3 años fue del 54% (48.3-59.7) y la supervivencia libre de progresión del

50.5%(44.8-56.2). En ambos casos los factores pronósticos que influyeron negativamente en la supervivencia ( $p < 0.05$ ) fueron edad > 60 años, ECOG > 2, estadio avanzado (III-IV), síntomas B, esquema terapéutico (distinto de R-CHOP/21 o R-CHOEP) y los grupos de riesgo establecidos por el IPI, IPI ajustado a edad, R-IPI y NCCN IPI. Este último índice permitió establecer 4 grupos pronósticos diferenciados, con una SG a 3 años de 100%(n=8), 81.3%(n=16), 45%(n=35) y 33%(n=21) y una SLP a 3 años del 100%, 75%, 39% y 33% respectivamente (Figura1). La SG de los pacientes en recaída o refractarios a la 1ª línea de tratamiento fue significativamente inferior al resto (30.4 vs 83.5% a 3a).

Tabla 1, Características de los pacientes.

Tabla 1. Características de los pacientes	
Número de pacientes, n	80
PARÁMETRO	Mediana (rango)
Edad (años)	70 (25-93)
Nº ciclos de tratamiento	6 (1-8)
Sexo, Hombre/Mujer	40(50)/40(50)
Edad, < 60 años/> 60 años	23 (28.8)/ 57 (71.3)
ECOG	
0	29 (36.3)
1	18 (22.5)
2	17 (21.3)
3	7 (8.8)
4	9 (11.3)
LDH elevada (> 600) Si/No	52 (65)/28 (35)
Estadio Ann Arbor	
I	10 (12.5)
II	8 (10%)
III	19 (23.8%)
IV	43 (53.8%)
Síntomas B, Si/No	49 (61.3)/31 (38.8)
Afectación MO Si/No	7 (8.8)/72 (90)
IPI	
Bajo	14 (17.5)
Intermedio-Bajo	18 (22.5)
Intermedio-Alto	19 (23.8)
Alto	27 (33.8)
IPI ajustado a edad	
Bajo	10 (12.5)
Intermedio-Bajo	17 (21.3)
Intermedio-Alto	26 (32.5)
Alto	25 (31.3)
R-IPI	
Muy bajo	7 (8.8)
Bajo	25 (31.3)
Alto	46 (57.5)
NCCN-IPI	
Bajo	8 (10)
Intermedio-Bajo	16 (20)
Intermedio-Alto	35 (43.8)
Alto	21 (26.3)
Tratamiento recibido	
R-CHOP/21	48 (60)
R-CHOP/14	6 (7.5)
R-CHOEP	16 (20)
Otros	10 (12.6)

**Conclusiones:** La tasa de respuestas, SG y SLP obtenidos son concordantes con la literatura, teniendo en cuenta las características de la serie. Se confirma el mal pronóstico de los pacientes refractarios al tratamiento inicial, por lo que es necesario el desarrollo de nuevas terapias. Aunque todos los índices pronósticos estratifican el riesgo significativamente, el NCCN-IPI es especialmente eficaz en la definición de dos grupos, uno de muy mal pronóstico y otro de pronóstico muy bueno.

**PC-193**

**LINFOMA DIFUSO DE CELULA GRANDE CON AFECTACION DE MEDULA OSEA: HISTOLOGIA DISCORDANTE Y CONCORDANTE. CONTRIBUCION DE LA BIOLOGIA MOLECULAR Y LA CITOMETRIA DE FLUJO**

Alonso Alvarez S, Alcoceba M, Blanco O, Caballero JC, Davila J, Ferré Ó, López F, Pérez E, Garcia L, Veiga Á, Arratibel N, Baile M, Vidirales MB, González M, Caballero MD, Martín A

Servicio Hematología. Hospital Universitario Salamanca, IBSAL

**Introducción:** En la era del rituximab, la influencia pronóstica de la infiltración de médula ósea (MO) en pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) apenas ha sido estudiada. En el presente estudio observacional retrospectivo, pretendemos investigar la influencia pronóstica de la infiltración de MO en pacientes con diagnóstico histológico de LDCBG en función de la histología concordante o discordante. Además, hemos analizado la posible relación clonal entre las células tumorales de MO y de adenopatía en los casos con histología discordante.

**Pacientes y Métodos:** Se incluyeron en el estudio todos los pacientes diagnosticados en nuestro centro de LDCBG a partir del 1 de enero de 1999. El patrón histológico de infiltración de MO concordante (por LDCBG) o discordante (por linfoma B de células pequeñas o de bajo grado) se valoró en función de los informes emitidos por el servicio de Anatomía- Patológica. Para caracterizar los casos discordantes se valoró además el informe de citometría de flujo (CMF) en MO. En los casos discordantes, se estudió el reordenamiento clonal IGH en MO y adenopatía, mediante amplificación de los genes VDJ según el protocolo BIOMED-2.

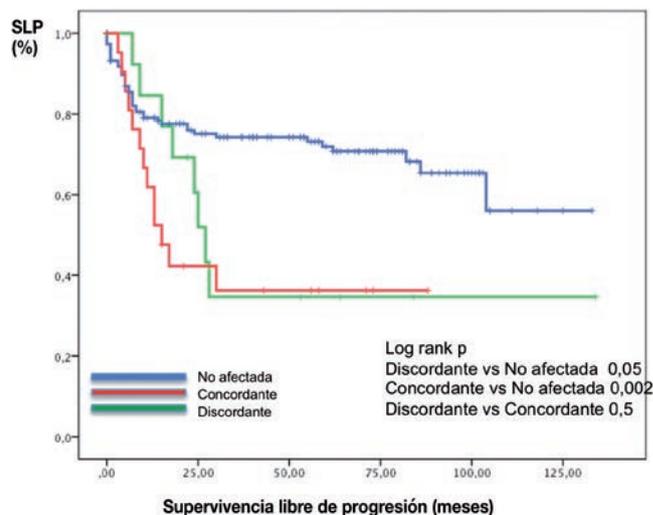
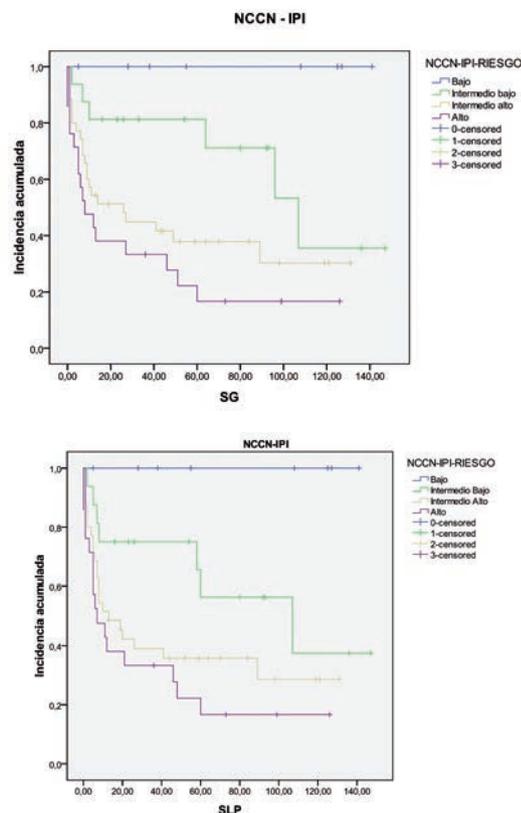


Figura 1. Supervivencia libre de progresión en función de la infiltración concordante o discordante de MO.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 236 pacientes con diagnóstico de LDCBG de los cuales 31 (13%) presentaban infiltración histológica concordante en MO y 18 (7,6%) discordante. La caracterización fenotípica por CMF de los casos discordantes fue heterogénea: leucemia linfática crónica (N=2), linfoma folicular (N=5), linfoma marginal (N=2), fenotipo inespecífico (N=5) o no infiltración (N=2). En los estudios de clonalidad realizados en los discordantes, se obtuvo ADN de buena calidad en 17 pacientes; se confirmó el mismo clon en MO y adenopatía en 12 pacientes (70%), distinto origen en 2 y patrón policlonal en 3. Los análisis de supervivencia se realizaron en 186 pacientes tratados con R-CHOP o similar. Con una mediana de seguimiento de 58 meses (1-135), la SLP fue significativamente peor en los pacientes con histología concordante (35% a 5 años,  $p=0,002$ ) o discordante (35% a 5 años,  $p=0,05$ ), en comparación con los pacientes sin infiltración (64% a los 5 años) (fi-

Figura 1. NCCN-IPI

gura 1). La SG fue significativamente inferior en los pacientes con histología concordante (53% a los 5 años, p=0.03), mientras que no hubo diferencias significativas entre los pacientes con infiltración discordante (62% a los 5 años, p=0,8) y MO negativa (75% a los 5 años). En el análisis multivariante la histología concordante (RR=2,25, IC 95%: 1,2-4,3, p=0,01) tuvo influencia negativa sobre la SLP, pero no sobre la SG, de forma independiente a las variables del IPI que no incluyen la infiltración de MO, mientras que la histología discordante estuvo cerca de la significación estadística (RR=2 IC 95%: 0,95-3, p=0,01).

**Conclusiones:** Nuestros resultados indican que la infiltración de MO, tanto concordante como discordante, se asocia con una inferior SLP en pacientes con LDCBG tratados con R-CHOP o similar. Los casos con infiltración de MO discordante presentan un fenotipo muy heterogéneo, pero en una elevada proporción encontramos una relación clonal con el LDCGB, indicando una probable transformación histológica desde un linfoma B de bajo grado.

**PC-194**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TIEMPO HASTA REQUERIR TRATAMIENTO Y RIESGO DE TRANSFORMACIÓN EN 42 PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE UN LINFOMA FOLICULAR "LOW TUMOR BURDEN". EXPERIENCIA EN ICO-HOSPITAL DURAN I REYNALS**

Mercadal S<sup>1</sup>, Climent F<sup>2</sup>, Pomares H<sup>1</sup>, Oliveira AC<sup>1</sup>, Domingo-Doménech E<sup>1</sup>, Fernández de Sevilla A<sup>1</sup>, González-Barca E<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ICO. Hospital Duran i Reynals., <sup>2</sup>Hospital Bellvitge

**Introducción:** entre un 10-15% de los pacientes afectos de un Linfoma Folicular (LF) no tiene criterios del grupo GELF de tratamiento (Solal-Celigny et al, J Clin Oncol 1998) en el momento del diagnóstico, es decir, se cataloga como un LF "low tumor burden". El objetivo de este estudio fue analizar las características clínicas, tasa de pacientes que requieren tratamiento, tiempo hasta requerir tratamiento y riesgo de transformación en una serie de pacientes con estas características y en una única institución.

**Métodos:** Entre 1998-2014 se identificaron en nuestro registro, 42 pacientes diagnosticados de LF de nuestro registro hospitalario catalogados de "low-tumor burden".

**Resultados:** Los 42 pacientes de nuestra serie, representaban un 12,4% de todos los diagnósticos de LF en dicho periodo. Las principales características clínicas se muestran en la tabla. Con una mediana de seguimiento de 3,5 años, 23 pacientes (54,7%) requirieron tratamiento. La mediana de tiempo hasta realizar tratamiento de la serie global fue 1,5 años. De los 23 pacientes que recibieron tratamiento, en 20 pacientes (86,9%) fue por progresión de la enfermedad y en 3 casos (13,1%) por decisión del paciente. Un paciente (2,3%), con un linfoma folicular grado 3A al diagnóstico, presentó durante el seguimiento transformación a linfoma de alto grado a los 4 meses del diagnóstico. En el estudio univariado en relación al tiempo hasta requerir tratamiento, el sexo fue la única variable significativa, necesitando las mujeres en nuestra serie precozmente necesidad de tratamiento respecto los varones: 1,4 (1,2-1,6) vs 2,08 años (1,8-2,2) (p=0,031); respectivamente. El sexo fue también la variable más significativa en el estudio multivariado (p<0,001).

**Tabla 1.**

LF "low-tumor burden" (N=42)	
Mediana edad (rango)	64,5 años (34-88)
Sexo (V/H)	19/23
Estadio III-IV (%)	39/42 (92,9)
Grado histológico 1-2 (%)	38/42 (90,5)
ECOG <= 2 (%)	36/37 (97,3)
Afectación extranodal (%)	19/40 (47,5)
Afectación medular (%)	16/35 (45,7)
LDH elevada (%)	4/37 (10,8)
2 microglobulina elevada (%)	12/33 (36,4)
FLIPI alto riesgo (%)	11/42 (26,8)
FLIPI-2 alto riesgo (%)	8/37 (21,6)

**Conclusiones:** En nuestra serie, el linfoma folicular "low tumor burden" presenta unas características clínicas globales de buen pronóstico, un tiempo hasta requerir tratamiento de 1 año y medio y un bajo riesgo de transformación.

**PC-195**

**LA CITARABINA LIPOSOMAL ES UN TRATAMIENTO EFICAZ Y BIEN TOLERANDO EN LA INFILTRACIÓN LEPTOMENÍNGEA POR NEOPLASIAS LINFÓIDES. EXPERIENCIA EN UN CENTRO**

González G, Marín I, Heras Benito C, Muñoz Novas C, Foncillas Garcia MA, Infante MS, Marin Mori K, Hernández Rivas JÁ  
 Hospital Universitario Infanta Leonor

**Introducción:** La infiltración leptomeníngea por neoplasias linfoides es una complicación que condiciona muy mal pronóstico. El tratamiento de estos pacientes puede hacerse con quimioterapia sistémica que atraviese la barrera hematoencefálica, y/o mediante quimioterapia intratecal (IT). La citarabina liposomal (CL) (decocyte®) intratecal es una opción terapéutica que permite el mantenimiento de concentraciones citotóxicas de este fármaco durante al menos 14 días, lo que evita la repetición de punciones lumbares (PL), y asegura una distribución más homogénea del fármaco. A continuación se comunica la experiencia de un solo centro en el tratamiento de neoplasias linfoides con afectación leptomeníngea mediante la administración de CL.

**Métodos:** En el presente estudio se ha analizado de forma retrospectiva la toxicidad y eficacia en la utilización de CL IT en los 8 casos de infiltración leptomeníngea por neoplasias linfoides que ha habido en nuestro centro entre el año 2009 y 2015. Se ha considerado infiltración leptomeníngea el hecho de observar células aberrantes en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante citometría de flujo (CMF), independientemente de la citología. El protocolo de tratamiento planificado inicialmente consistió en la administración de 4 dosis de inducción de 50 mg cada 14 días seguido de 4 dosis de mantenimiento de 50 mg cada mes. Para prevenir la aparición de aracnoiditis química se administró 4 mg de dexametasona oral o intravenosa cada 12 horas durante 5 días.

**Resultados:** Las características de los pacientes están recogidas en la tabla 1. Un 62,5% de los casos (5/8) presentó infiltración leptomeníngea en el momento del diagnóstico, y un 37,5% de los casos en la primera recaída. La infiltración cursó de forma asintomática en un 37,5% (3/8) de los casos, siendo la clínica más frecuente en los casos sintomáticos focalidad de pares craneales y cefalea. La mediana de células detectadas por CMF en el LCR fue de 0,12/microlitro (0,006-110,8/microlitro). Solo 2 pacientes completaron los 8 ciclos de CL planificados (mediana 5, rango 3-8). Las causas de abandono de tratamiento fueron progresión sistémica sin infiltración leptomeníngea (2 casos), con infiltración leptomeníngea (2 casos), toxicidad no relacionada con CL (2 casos). Tras la administración de la primera dosis de CL se observó respuesta completa (RC) en el 100% de los casos (0% de células por CMF en el LCR). El tratamiento fue muy bien tolerado, ya que solo se evidenció cefalea grado II en 2 casos, uno tras la 1º PL y otro tras la 3º PL. No hubo abandonos del tratamiento por toxicidad. Con una mediana de seguimiento de 24 meses (4-88 meses), un 50% de los pacientes están vivos, 2 en RC, y 2 en progresión sin infiltración del SNC. Las causas de fallecimiento fueron progresión en 3 casos y en un caso complicación infecciosa.

**Tabla 1. Características de los pacientes.**

Paciente	Edad	Tipo de neoplasia linfóide	Infiltración RNC al diagnóstico	Clinica neurológica	Enjambre de Quimioterapia	Situación actual
1	63	Linfoma de Burkitt	Si	Parestesia V PC	R-CHOP	Vivo en RC
2	71	Linfoma B difuso de célula grande	No	Tetraparesia facia amfiteica, paresia VI PC	BURKOMAB	Vivo en RC
3	66	Linfoma de células del manto	No	No	R-MOP	Exitus por complicación infecciosa
4	60	Leucemia linfoblástica B común t (9.14)	Si	No	R-Hyper-CVAD	Exitus por recaída
5	67	Linfoma T periferico NOS	No	Tetraparesia asimétrica progresiva	Flutema LALD/OLD	Exitus por recaída
6	48	Linfoma de Burkitt	Si	Parestesia V PC	MFA-Arc	Vivo en progresión
7	65	Síndrome de Richter	Si	Cefalea	BURKOMAB	Exitus por recaída
8	45	Linfoma folicular	Si	No	R-CHOP	Vivo en progresión

PC: par craneal. RC: remisión completa.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, el tratamiento de la infiltración leptomeníngea con CL es altamente eficaz con un 100% de respuesta tras la primera PL, y únicamente un 25% de recidivas leptomeníngas. Además, la toxicidad observada ha sido muy aceptable, objetivamente únicamente como efecto adverso cefalea grado 2 que ha sido reversible en un 25% de los casos.

**PC-196**

**EVOLUCION EN EL USO DE INTERNET Y VALORACION DE SU CALIDAD, FIABILIDAD Y UTILIDAD POR AFECTADOS DE LINFOMAS**

García Nieto A, Capote Huelva FJ  
 Fundación para la Gestión de la Investigación Biomédica de Cádiz

En Andalucía el 65% de los hogares tiene acceso a Internet y el 56.1% utilizan Internet al menos una vez por semana. A los conceptos ya conocidos de e-Health (e-Salud), la tecnología móvil está añadiendo otros como m-Health o u-Health. Muchos consumidores utilizan Internet para encontrar información sobre su enfermedad y los tratamientos. En la actualidad no existen datos en España de la evolución en el uso de Internet por los afectados de linfoma.

**Objetivo:** Conocer la evolución en la difusión del uso de Internet entre los afectados de linfoma, la utilidad y su valoración del uso.

**Método:** Comparación de resultados de una encuesta auto-administrada y anónima sobre utilización de Internet realizada a afectados por linfoma (pacientes y cuidadores) en dos periodos de tiempo (2004-2005 y 2015). Se analizaron las diferencias por prueba  $\chi^2$ . Valores de  $p < 0.05$  fueron considerados significativos. Se utilizó para análisis el programa R (version 3.0.2).

**Resultados:** En la encuesta realizada en 2004-2005 participaron 157 pacientes y 135 cuidadores. En la realizada en el primer trimestre de 2015 han participado 70 pacientes y 53 cuidadores, no evidenciándose diferencias significativas entre los grupos en relación a edad, sexo y nivel de estudios. Existe un aumento significativo del uso de Internet para la búsqueda de información general por los pacientes, sin que se aprecie un aumento del uso de este medio para obtener información en relación con su enfermedad. El uso por los cuidadores permanece estable. (Tabla 1). No hay cambios significativos en la percepción de la calidad, fiabilidad y utilidad de esta información (Tabla 2).

**Comentarios:** Este estudio aporta datos que indican un aumento de la utilización de Internet para obtener información general por pacientes con linfoma. Es de esperar que este aumento en su utilización conduzca también a un aumento de la búsqueda de información relacionada con la salud y los linfomas. Consideramos que los profesionales deberán participar activamente en la educación sobre el uso de esta herramienta, habida cuenta además de la irregular calidad de las webs.

Tabla 1.

Tabla 1	Busca en Internet	2004-2005	2015	p
pacientes	Información general	35.7 %	60 %	0.001
	Información de salud	31.8 %	41.4 %	0.211
	Información de linfomas	28.7 %	34.3 %	0.480
cuidadores	Información general	48.9 %	62.3 %	0.098
	Información de salud	56 %	47.2 %	0.580
	Información de linfomas	49 %	37.7 %	0.98.7

Tabla 2.

Tabla 2	Información en Internet	2004-2005	2015	p
pacientes	De calidad	11.5 %	34.3 %	0.427
	Fiable	12.7 %	24.2 %	0.753
	Útil	14.6 %	30.1 %	0.665
cuidadores	De calidad	16.3 %	35.9 %	0.952
	Fiable	19.3 %	30.2 %	0.735
	Útil	19.3 %	30.2 %	0.665

**PC-197**

**PRESENTACION CLÍNICA, FACTORES PRONÓSTICOS Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES MAYORES DE 80 AÑOS DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA DE CÉLULA GRANDE: EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Salas Gay Q<sup>1</sup>, Climent Esteller F<sup>2</sup>, Domingo-Domenech E<sup>1</sup>, Mercadal Vilchez S<sup>1</sup>, Paredes Henao V<sup>1</sup>, Encuentra Marti M<sup>1</sup>, Aguilera Gomez C<sup>1</sup>, Comai A<sup>1</sup>, Canals T<sup>1</sup>, Mostacedo Marasovic S<sup>1</sup>, Boque C<sup>1</sup>, Fernandez de Sevilla A<sup>1</sup>, González Barca E<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ICO-H. Duran y Reynals, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Bellvitge

**Introducción:** la esperanza de vida de la población va en aumento y cada vez es más frecuente diagnosticar linfomas agresivos en pacientes muy ancianos. El objetivo de este trabajo es estudiar de forma retrospectiva las características clínicas, histológicas, factores pronósticos, tratamiento y supervivencia de los pacientes mayores de 80 años diagnosticados de linfomas B de célula grande en nuestro centro desde 1994 hasta 2014.

**Material y métodos:** se identificaron 69 pacientes. Se revisó la histología de todos ellos. Se clasificaron de manera retrospectiva como FIT si no tenían síndromes geriátricos, eran independientes para las actividades básicas de la vida diaria y tenían <3 comorbilidades CIRS-G de grado 3 y ninguna de grado 4. Las curvas de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante el test de Log-Rank.

**Resultados:** la mediana de edad fue de 83,2 años (límites 80-94,4), 48 (69,5%) eran mujeres, 49 (71%) se consideraron FIT. Las características al diagnóstico fueron: ECOG <2 en 49 (71%), estadio III-IV 40/60 (66,6%), síntomas B 17/60 (28,3%), enfermedad voluminosa 4/58 (6,4%) B2M elevada 30/33 (91%), LDH elevada 30/49 (61,2%), aIPI 0-1 en 24/48 (50%). La IHQ en la muestra histológica fue: CD10+ 14/48 (29,1%), bcl6+ 22/31 (70,9%), MUM1+ 26/33 (78,7%), p53+ 11/24(45,8%), EBERS+2/17 (11,7%). Se consideraron candidatos a tratamiento 59 pacientes. Los regímenes más utilizados fueron CHOP/R-CHOP-like en 17 (28,8%) pacientes, CVP/R-CVP-like en 8 (13,5%), y tratamientos paliativos como ciclofosfamida ± prednisona en 15 (25,4%), corticoides en monoterapia 8 (13,5%) y radioterapia 5 (8,4%). Veintisiete (45,7%) pacientes no completaron el tratamiento, 13 (22,8%) por toxicidad y 14 (25,4%) por progresión. La respuesta al tratamiento fue: RC 17(27,8%), RP 11(18%). De los 28 pacientes en respuesta, 17 recayeron o progresaron (60,7%) durante el seguimiento. La mediana de SLP fue 3,5 m y de SG 7 meses. Los factores pronósticos para SLP fueron: estar FIT (15 vs 2,9 meses,  $p=0,003$ ), aIPI 0-1 (11,6 vs 2,3 meses,  $p=0,003$ ), haber recibido tratamiento con antraciclinas (11,5 vs 2,7 meses,  $p=0,05$ ).

**Conclusión:** a pesar de la edad elevada, más de dos tercios de los pacientes se consideraron FIT, y alrededor de la mitad recibieron tratamiento con intención curativa, pero el cumplimiento terapéutico fue bajo debido a la toxicidad o a la progresión. Estar FIT, tener aIPI bajo y haber recibido tratamiento con antraciclinas otorga mejor pronóstico. A pesar del tratamiento, la supervivencia de estos pacientes es muy corta, por lo que es imprescindible diseñar ensayos con nuevos fármacos menos tóxicos y más eficaces.

**PC-198**

**IMPACTO DE LA EXPOSICIÓN PREVIA AL RITUXIMAB EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR (LF) INTENSIFICADOS CON TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH): UN ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL REGISTRO DE GELTAMO**

Jimenez-Ubieto A<sup>1</sup>, Grande García C<sup>2</sup>, López Guillermo A<sup>3</sup>, Salar A<sup>4</sup>, Caballero D<sup>5</sup>, Yañez L<sup>6</sup>, Novelli S<sup>7</sup>, Rodriguez MJ<sup>8</sup>, Manzanares M<sup>9</sup>, Arranz R<sup>10</sup>, Ferreiro JJ<sup>11</sup>, Bobillo S<sup>12</sup>, Mercadal S<sup>13</sup>, Galeo A<sup>14</sup>, López Jiménez J<sup>15</sup>, Vallejo C<sup>16</sup>, Albo C<sup>17</sup>, Moraleda JM<sup>18</sup>, Marrero C<sup>19</sup>, Magnano L<sup>20</sup>, Palomera L<sup>21</sup>, Jarque I<sup>22</sup>, Coria E<sup>23</sup>, Palomo T<sup>24</sup>, Martinez-Sanchez P<sup>2</sup>, Lahuerta Palacios JJ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, <sup>2</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, <sup>3</sup>Hospital Clinic Barcelona, <sup>4</sup>Hospital del Mar, <sup>5</sup>Hospital Universitario de Salamanca, <sup>6</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, <sup>7</sup>Hospital San Pau, <sup>8</sup>Hospital Universitario de Canarias, <sup>9</sup>Hospital Universitario de Jerez, <sup>10</sup>Hospital Universitario la Princesa, <sup>11</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Aranzazú, <sup>12</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, <sup>13</sup>Instituto Catalán de Oncología, <sup>14</sup>Hospital Universitario Juan Canalejo, <sup>15</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, <sup>16</sup>Hospital Universitario de Donostia, <sup>17</sup>Hospital Universitario de Vigo, <sup>18</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, <sup>19</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, <sup>20</sup>Hospital Universitario Clinic de Barcelona, <sup>21</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, <sup>22</sup>Hospital Universitario la Fé, <sup>23</sup>Hospital Clínico San Carlos, <sup>24</sup>Hospital Universitario de Getafe

**Resumen:** Los enfermos con LF intensificados con TAPH alcanzan remisiones prolongadas. La incorporación del rituximab a la quimioterapia convencional ha mejorado el pronóstico y hoy es un estándar en el tratamiento de inducción. La mayoría de los estudios que evalúan el papel del TAPH en el LF se desarrollaron en la era pre-rituximab. Es interesante analizar el impacto del tratamiento previo con rituximab en los resultados del trasplante.

**Métodos:** Se incluyeron en el estudio pacientes con LF trasplantados entre 1989 y 2007 reportados en el registro de GELTAMO (n=655, mediana de edad 47 años, sexo masculino 49,6%). El 31% (n=203) se trasplantaron en 1<sup>er</sup> RC, 43% precisando >1 línea de tratamiento para alcanzar la RC; el 26% en 2<sup>a</sup> RC, el 5% en 3<sup>a</sup> RC, el 21,5% en 1<sup>er</sup> RP, el 12,5% en recidiva sensible, y el 5% con enfermedad abierta. El 38% y el 40% eran de alto riesgo para FLIPI o FLIPI II al diagnóstico. De los 640 enfermos evaluables para la exposición al rituximab previa al TAPH, 184 (30%) lo habían recibido (Grupo R+).

**Resultados:** La mediana de seguimiento desde el TAPH es 14,5 años en los no expuestos al Rituximab (grupo R-) y de 9 años para los expuestos (grupo R+). En el grupo R+ los pacientes eran mayores ( $P=0.01$ ) y había más casos con ECOG >1 ( $P=0.05$ ), LDH elevada ( $P=0.02$ ), y con FLIPI II de alto riesgo ( $P=0.05$ ). Entre los trasplantados en 1<sup>a</sup> RC,

hubo más enfermos que precisaron >1 línea para alcanzarla en el grupo R+ (P=0.02). Globalmente el grupo R+ tuvo una mejor SLP (mediana de SLP no alcanzada vs 74 meses (P=0.0006) y SG (mediana de SG no alcanzada vs 221 meses), respectivamente; (P=0, 02)). En los enfermos trasplantados en 2ª/3ª RC el beneficio del rituximab fue remarkable: mediana de SG no alcanzada vs 92 meses (P=0.002); SG a los 5 años 91% y SG a los 10 años 86%, en el grupo R+ vs SG a los 5 años 76% y SG a los 10 años 63% para el grupo R-, respectivamente (P=0.01). Este beneficio no ocurrió en los pacientes trasplantados en 1ªRC, donde el grupo R+ mostró incluso peor pronóstico (no diferencias en SLP, SG a los 5 años 91% vs 83%, y SG a los 10 años 84% vs 72% para el grupo R-y R+, respectivamente (P=0.02).

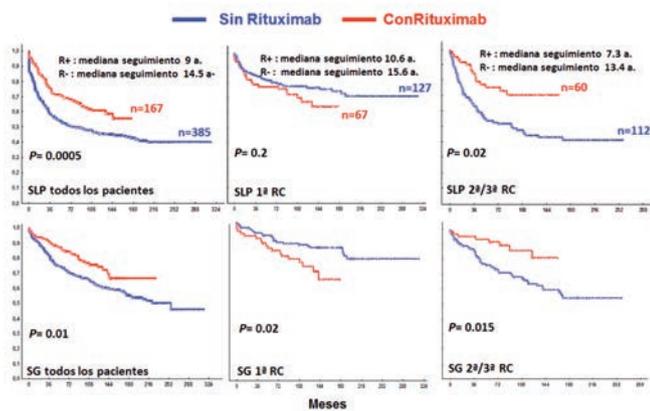


Figura 1.

**Conclusión:** Los enfermos con LF intensificados con TAPH en 2ª/3ª RC presentan un pronóstico formidable y el tratamiento previo con rituximab parece tener un efecto sinérgico con el TAPH. Los pacientes trasplantados en 1ª RC que han recibido rituximab tienen buen pronóstico, pero no mejor que aquellos que no lo han recibido. Esto se puede deber a unas peores características iniciales en el grupo R+, con más pacientes necesitando más de una línea de tratamiento para alcanzar la RC. En la era del rituximab el TAPH debe considerarse en el algoritmo terapéutico de los enfermos con LF en recaída; pacientes con muy alto riesgo, podrían, así mismo beneficiarse de un trasplante en 1ª RC.

**PC-199**  
**LA EDAD >65 AÑOS Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE RESCATE, PRINCIPALES FACTORES QUE AFECTAN A LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN EN RECAÍDA/REFRACTARIOS, TRATADOS CON R-ESHAP Y AUTO-TPH**

Salido Toimil F, Vázquez Vázquez MG, Torrado Chedas T, Fernández Fernández MT, Lorenzo Pérez M, Varela Gómez R, Debén Ariznavarreta G, Torres Carrete JP, Andón C, López Fernández MF, Noriega Concepción V

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

**Introducción:** La poliquimioterapia de rescate R-ESHAP con posterior consolidación con Auto-TPH (BEAM), continúa siendo en la actualidad el principal régimen de tratamiento para pacientes con Linfoma no Hodgkin agresivos (LNH) en recaída/refractariedad tras una primera línea de tratamiento. Mediante el siguiente trabajo, se pretende analizar de manera retrospectiva la influencia de determinadas variables clínico-biológicas en la respuesta tanto al tratamiento de rescate como a su posterior consolidación.

**Resultados:** Se analizaron retrospectivamente 104 pacientes con LNH en recaída/refractariedad tras primera línea de tratamiento (2004-2014)(ver Tabla 1 para las características de los pacientes). La mediana de seguimiento de los pacientes vivos fue de 1622 días (273-3780). La mediana de ciclos de R-ESHAP administrada fue de 4. La colecta de progenitores hematopoyéticos se realizó en 64 pacientes, con una media de CD34+ de 3,59x10e6/ml. Las principales variables que afectaron a la SG y SLE (mediana de días) desde el momento de la recaída fueron: 1) edad : <65 años (n=74) vs >65 años (n=31), SG de 1068 vs 265 días, p= (0,010); SLE de 671 vs 265 días, p= (0,018); 2) enfermedad en la recaída: recaída (n=73) vs refractariedad (n=32), SG de 1012 vs 237días, p= (0,036); SLE

de 626 vs 219 días, p= (0,050); 3) tiempo desde diagnóstico hasta la recaída: >1 año (n=61) vs <1año (n=12), SG de 1068 vs 250 días, p= (0,036); SLE de 844 vs 237 días, p= (0,010); 4) realización de Auto-TPH: SI (n=57) vs NO (n=48), SG de 1965 vs 144 días, p= (0,000); SLE de 1031 vs 149 días, p= (0,000). En el análisis multivariante (sin incluir el Auto-TPH, por variable confusora) la edad >65 mantuvo su significación estadística como variable de mal pronóstico (p=0,008). Se llevó a cabo el Auto-TPH (BEAM) en 57 pacientes. Las principales variables que afectaron a la SG y SLE (mediana de días) fueron: 1) status de la enfermedad antes del Auto-TPH: remisión completa (n=49) vs remisión parcial/refractariedad (n=8), SG de 2733 vs 266 días, p= (0,000); SLE de 1872 días vs 263 días, p= (0,001). La edad, el tiempo desde diagnóstico hasta recaída o la recaída refractariedad primaria no afectaron a la SG ni SLE de los pacientes que se sometieron a un Auto-TPH. Los pacientes en los que no se realizó Auto-TPH (n=47) fue por: progresión de la enfermedad (n=16), no ser candidato a Auto-TPH (n=13), no recogida de progenitores hematopoyéticos (n=5) o éxitus (n=12). En un caso no se realizó Auto-TPH por negativa del paciente.

Gráfico 1: SG desde recaída en función de edad

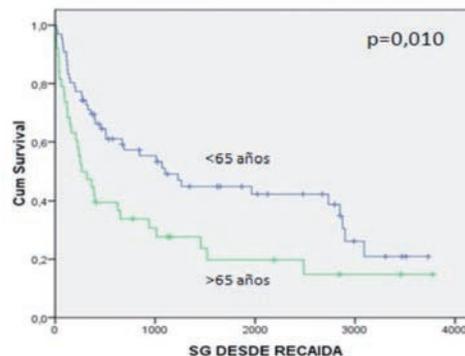


Figura 1.

Gráfico 2: SLE en función del status de la enfermedad previo al Auto-TPH

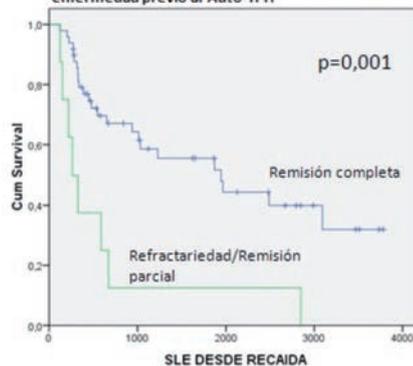


Figura 2.

Tabla 1.

Tabla 1: Características de los pacientes		Número de pacientes (N=104)
Edad (mediana)[rango]		61 [29-78]
<65 años		74 (71%)
>65 años		30 (69%)
Tipo de LNH	Difuso de célula grande (LDCG)	57 (55%)
	Folicular (LF)	31 (30%)
	LNH de bajo grado/LCM	15 (15%)
Estado de la enfermedad al recibir R-ESHAP	Refractaria/recaída precoz (<1 año)	43 (41%)
	Recaída	61 (59%)
Nº ciclos (mediana) [rango]		3 [1-6]
Auto-TPH	SI	57 (55%)
	NO	47 (45%)
Estado de la enfermedad al TPH	Refractaria/remisión parcial	8 (14%)
	Remisión completa	49 (86%)

**Conclusiones:** En el manejo de los pacientes con LNH en recaída el rescate con R-ESHAP con posterior consolidación con Auto-TPH es el régimen más utilizado. En este estudio retrospectivo, la edad fue el principal factor pronóstico en los pacientes en recaída tras la primera línea de tratamiento, mientras que el estado de la enfermedad previa al Auto-TPH lo fue para aquellos en los que se realizó el mismo.

**PC-200**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA QUIMIOTERAPIA (QT) ATENUADA EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B (LDCGB) EN PACIENTES MAYORES. EXPERIENCIA DE 5 CENTROS**

Infante MS<sup>1</sup>, Heras C<sup>1</sup>, González I<sup>1</sup>, Roldán A<sup>2</sup>, Bustelos R<sup>3</sup>, Cobo T<sup>3</sup>, Seri C<sup>4</sup>, Ruiz E<sup>5</sup>, Muñoz C<sup>1</sup>, Foncillas MA<sup>1</sup>, Hernández JA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Infanta Leonor Madrid, <sup>2</sup>Hospital Infanta Sofía Madrid, <sup>3</sup>Hospital del Sureste Arganda del Rey, <sup>4</sup>Hospital central de la defensa Madrid, <sup>5</sup>Hospital del Tajo Aranjuez

**Introducción:** Los LDCGB son los linfomas no hodgkinianos más frecuentes. Su incidencia aumenta con la edad y alrededor del 40% de los casos se diagnostican en >70 años. Los pacientes mayores tienen peor pronóstico, en parte debido a las comorbilidades y al pobre estado general que puede empeorar su tolerancia al tratamiento. Un estudio reciente fase II (*Lancet Oncology* 2011; 12:460-8) ha evidenciado que los pacientes con LDCGB>80 años tuvieron una tolerancia excelente y mantuvieron la eficacia con dosis atenuadas de R-CHOP. Los esquemas atenuados deben utilizarse en los pacientes mayores o en los no aptos a recibir dosis completas de antraciclina.

**Objetivos y métodos:** Revisar la práctica clínica a través de un estudio retrospectivo de pacientes consecutivos >80 años (o entre 70-80 años, con estado general afectado, según la escala ECOG) con diagnóstico de LDCGB tratados con QT atenuada en 5 hospitales de la Comunidad de Madrid.

**Tabla. Características de los pacientes de la serie.**

	PACIENTES ( N=16)
Sexo masculino	8 (50%)
Edad (años)	81 (70-88)
ECOG	
0	1 (6%)
1	3 (19%)
2	10 (63%)
3	1(6%)
4	1 (6%)
Estadio Ann Arbor	
II	3 (19%)
III	5 (31%)
IV	8 (50%)
LDH>300	11 (69%)
Síntomas B*	9 (57%)
Beta2microglobulina >3 mg/L	8/9 (88%)
Albúmina <35 g/L	6 (38%)
Ki67 (%)	80 (40-99)
Fenotipo ABC	4/9 (44%)
R-IPI (ajustado a la edad)	
1	1 (6%)
2	2 (13%)
3	4 (25%)
4	8 (50%)
5	1 (6%)

Los datos se expresan en% o medias (rango) ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. R-IPI: International Prognostic Index, ageadapted

**Resultados:** Desde enero-2010 se diagnosticaron 55 pacientes, de los que 29% (16/55) recibieron QT atenuada: 4 R-CHOP75, 4 R-CHOP50, 7 R-COMP75 (con doxorubicina liposomal), 1 R-COMP50. Las características de los pacientes se muestran en la Tabla. La mayor parte de los pacientes presentaban R-IPI y ECOG elevados, estadio Ann Arbor ≥III y LDH sérica elevada. El 50% de los pacientes presentaban hipoalbuminemia y el 62,5% síntomas B. Únicamente un paciente requirió disminución de las dosis iniciales por complicaciones infecciosas, mientras que en el 25% (4/16) se realizó un escalado sucesivo de la dosis por mejoría del estado general. La mayor parte de los pacientes (15/16 pacientes, 94%) recibió profilaxis primaria con filgrastim, mientras que el 56%(9/16) precisó

soporte con eritropoyetina. Se completó el tratamiento previsto en el 69% de los casos (11/16). Un paciente falleció por aspergilosis invasora tras el primer ciclo de QT con R-CHOP75 y 4/16 (25%) presentaron progresión durante el tratamiento. En un paciente se suspendió la QT tras el cuarto ciclo por mala tolerancia mientras se hallaba en respuesta parcial. No se observó refractariedad a la QT con una tasa global de respuestas del 93% (50% respuestas completas [RC]). Durante el seguimiento se produjeron 8 fallecimientos: 5 por progresión, 2 por complicaciones infecciosas (dos shock sépticos) y una muerte en RC por adenocarcinoma de pulmón. La toxicidad más frecuente fue la neutropenia (≥grado 3 en 4 casos, febril en 2 casos).En la actualidad 7 pacientes permanecen vivos (5 RC y 2 RP) sin datos activos de progresión. La estimación de la mediana de supervivencia global es de 32 meses (IC 95%, 14,7-49,5), con supervivencia libre de progresión a 2 años del 65%.

**Conclusiones:** En el grupo de pacientes seleccionados por edad muy avanzada y/o fragilidad y características agresivas de la enfermedad, se utilizaron esquemas atenuados de QT en cerca de un tercio de los pacientes. Las respuestas y la supervivencia son similares a otras series descritas, con menos efectos secundarios y mejor tolerancia. La realización de una evaluación genátrica integral previa al inicio del tratamiento puede ayudar a valorar el mejor abordaje terapéutico en estos pacientes.

**PC-201**

**EVALUACIÓN DE LA NUEVA ESCALA PRONÓSTICA PARA LINFOMAS RELACIONADOS CON EL VIH. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SON ESPASES**

Ruiz de Gracia S, García Maño L, Bento L, Bea MD, Taboada C, Martínez Serra J, García Recio M, Herráez I, Sampol A, Gutierrez A  
Hospital Universitario Son Espases

**Introducción:** El uso del índice pronóstico internacional (IPI) en linfoma agresivo está ampliamente extendido en el contexto de la infección por VIH. Sin embargo recientemente se ha reportado un nuevo índice adaptado a pacientes con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que tiene en cuenta las características de inmunosupresión, carga viral y estatus evolutivo de la infección por VIH: el IPI para linfomas relacionados con el SIDA (LRS-IPI). Nos proponemos evaluar este nuevo índice en nuestro centro junto con el resto de índices pronósticos que usamos en linfomas agresivos.

**Métodos:** Partiendo del registro de anatomía patológica, se identificaron todos los linfomas agresivos diagnosticados entre los años 2002 y 2014 así como su estatus serológico para el VIH. Posteriormente se recogieron las características de su infección por VIH (nivel de CD4, carga viral y enfermedad definitoria de SIDA) junto con los principales factores pronósticos, de tratamiento y evolución de su linfoma. El análisis de supervivencia se realizó a través de curvas de Kaplan-Meier con la prueba de Log-rank.

**Tabla 1.**

Mediana edad (rango)	41 (23-82)
Sexo (VIH)	24 (99%) / 3 (11%)
ECOG PS > 1	13 (48%)
Estadio Ann Arbor III-IV	21 (78%)
Síntomas B	16 (59%)
LDH elevada	16 (59%)
Beta-2-microglobulina elevada	20 (87%)
> 1 territorio extranodal	7 (26%)
Enfermedad voluminosa	2 (8%)
Diagnóstico:	
- LDCGB	22 (81%)
- Linfoma plasmablastico	3 (11%)
- Linfoma de Burkitt	2 (7%)
a-IPI:	
- 0-1	9 (33%)
- 2-3	18 (67%)
R-IPI:	
- Bajo	2 (7%)
- Intermedio	15 (56%)
- Alto	10 (37%)
MD Tumor score:	
- 0-2	8 (31%)
- >2	18 (69%)
LRS-IPI:	
- Bajo	6 (22%)
- Intermedio	14 (52%)
- Alto	7 (26%)
Linfocitos CD4:	
- <50	1 (4%)
- 50-199	9 (33%)
- 200-499	8 (30%)
- >500	9 (33%)
Carga viral VIH:	
- <400	8 (30%)
- 400-9999	6 (22%)
- >10000	13 (48%)
Historia previa de SIDA:	
- Sí	18 (67%)
- No	9 (33%)

Tabla 2.

	SG a 5 años	p	SLP a 5 años	p
Edad:		0.34		0.18
- 0-41 años	56%		64%	
- >41 años	39%		36%	
Sexo:		0.95		0.86
- Varón	44%		48%	
- Mujer	67%		67%	
ECOG PS:		0.002		0.001
- 0-1	72%		84%	
- >1	23%		18%	
Estadio Ann Arbor:		0.31		0.048
- I-II	50%		100%	
- III-IV	43%		41%	
Síntomas B:		0.032		0.12
- SI	69%		37%	
- No	31%		72%	
LDH:		0.98		0.64
- Normal	58%		61%	
- Elevada	42%		45%	
Beta-2-microglobulina:		0.51		0.93
- Normal	67%		67%	
- Elevada	54%		57%	
Terminales extramedulares:		0.8		0.58
- 0-1	48%		56%	
- >1	43%		34%	
Enfermedad voluminosa:		0.18		0.91
- SI	100%		54%	
- No	45%		50%	
a-IP:		0.11		0.029
- 0-1	62%		86%	
- >1	39%		37%	
R-IP:		0.32		0.13
- Bajo	100%		100%	
- Intermedio	50%		66%	
- Alto	30%		23%	
MO Tumor score:		0.032		0.007
- 0-2	69%		100%	
- >2	36%		33%	
LRS-IP:		0.025		0.015
- Bajo	100%		100%	
- Intermedio	49%		57%	
- Alto	14%		0%	

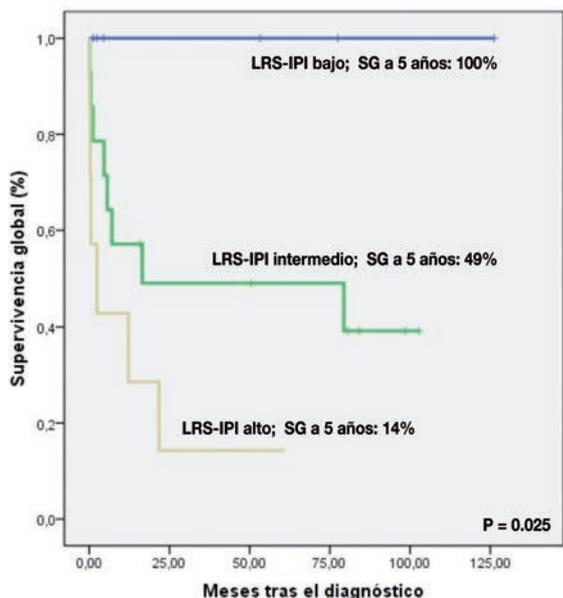


Gráfico 1.

**Resultados:** La Tabla 1 muestra las principales características de la serie (n=27). La mediana de edad fue de 41 años con un predominio de casos con enfermedad avanzada (78% estadios III-IV) y factores pronósticos adversos: 67% a-IP >1 y 69% TS >2. El 67% de los casos tenían historia previa de enfermedad definitiva de SIDA; mientras que en torno a un tercio tuvieron CD4 menores de 200 células/uL y el 48% cargas virales de VIH superiores a 10000 copias/mL. La aplicación del LRS-IP encuadró a la mayoría de los casos en los niveles de riesgo intermedio (52%) y alto (26%). La tasa de respuestas globales (p=0.007) y RC (p=0.014) fueron significativamente diferentes en función del grupo de riesgo del LRS-IP: bajo (100% y 60%), intermedio (69% y 61%) y alto (14% y 14%), respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 60 meses. La SLP y SG a 5 años fue del 51% y 47%, respectivamente. En el análisis univariante, ECOG PS (p=0.001), estadio (p=0.046), a-IP (p=0.029), TS (p=0.007) y LRS-IP (p=0.015) (Figura 1) se asociaron de forma significativa a la SLP. Para la SG influyeron el ECOG PS (p=0.002), síntomas B (p=0.032), TS (p=0.032) y LRS-IP (p=0.025) (Tabla 2).

**Conclusiones:** En nuestra serie tanto el LRS-IP como el TS mostraron una muy buena definición de grupos pronósticos en términos de respuesta y supervivencia. Nuestros resultados validan la utilidad de este nuevo índice pronóstico en la población VIH con linfoma agresivo.

**PC-202 ENCEFALITIS LÍMBICA PARANEoplÁSICA: A PROPÓSITO DE UN CASO**

Molla S<sup>1</sup>, Beltran S<sup>1</sup>, Vilar C<sup>1</sup>, Meneu E<sup>2</sup>, Escola A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Provincial De Castellon, <sup>2</sup>Hospital La Plana. Villareal.

**Introducción:** La encefalitis límbica paraneoplásica (PLE) es un proceso inflamatorio localizado en el sistema límbico. Se trata de una afección rara caracterizada por cambios de personalidad, irritabilidad, depresión, convulsiones, pérdida de memoria y demencia. Las neoplasias que con más frecuencia se asocian son: cáncer de pulmón y mama, tumores testiculares, timoma y linfoma de Hodgkin. El diagnóstico es difícil porque muchas veces carecemos de marcadores biológicos y los síntomas normalmente preceden al diagnóstico del cáncer o simulan otras complicaciones. El diagnóstico de la PLE requiere un estudio anatomopatológico o la presencia de los 4 criterios siguientes: 1) cuadro clínico compatible; 2) intervalo menor de 4 años entre el desarrollo de la clínica neurológica y el diagnóstico de cáncer; 3) exclusión de otras complicaciones neuro-oncológicas; y 4) al menos uno de los siguientes: a) LCR de características inflamatorias pero con citología negativa para tumor; b) RMN cerebral con anomalías en el lóbulo temporal; c) EEG que muestre enlentecimiento focal o generalizado y/o actividad epileptiforme, máxima en lóbulos temporales.

**Caso Clínico:** Varón de 61 años diagnosticado de Linfoma de la zona marginal nodal estadio IVB, que ingresa para evaluación y tratamiento. Diez días antes, el paciente inicia clínica de lenjuague confuso, debilidad en piernas y somnolencia y durante el ingreso presenta dos episodios confusionales agudos con desconexión del medio. La RMN muestra infiltración linfomatosa de glándula lacrimal derecha sin compromiso infiltrativo del globo ocular y sin signos de isquemia aguda, encefalitis o afectación meníngea. El electroencefalograma (EEG) objetiva una moderada afectación cerebral difusa, de predominio en regiones temporo-anteriores con leve actividad focal irritativa a nivel bitemporal. El examen del LCR demuestra pleocitosis linfocitaria (104/mm<sup>3</sup>) con proteínas elevadas (112 mg/dl). La citometría de flujo del LCR evidencia linfocitos T CD3+ en una alta proporción (90%) y ausencia de clonalidad. No se detectan agentes infecciosos. El análisis sanguíneo es negativo para anticuerpos paraneoplásicos contra Hu, Yo, Ri, Ac anti centrómero, Amphiphysin, Mai-2, CV2. Descartadas otras causas y, dados los hallazgos en el LCR y en el EEG, se establece el diagnóstico de encefalitis límbica paraneoplásica. El paciente inicia tratamiento específico para el linfoma consistente en quimioterapia sistémica y Rituximab. Tras el primer ciclo, la sintomatología neurológica desaparece, quedando asintomático. Finalizado el tratamiento, el paciente alcanza una respuesta completa sin evidencia de afectación neurológica. El examen del LCR y el EEG se normalizan.

**Conclusiones:** La PLE es extremadamente infrecuente en los linfomas no Hodgkin. Su desarrollo se ha asociado con presencia de anticuerpos contra antígenos neuronales, aunque hasta en un 40% de pacientes no se detectan por lo que su ausencia no excluye el diagnóstico. En nuestro caso, no se detectaron tales anticuerpos pero la clínica y los hallazgos del LCR y del EEG fueron sugestivos de PLE. El hecho de que el tratamiento específico para el linfoma fuera crucial para la resolución de la clínica neurológica apoya el origen paraneoplásico del cuadro.

**PC-203 ESTUDIO PILOTO CON EL ESQUEMA R-GEMOX SEGUIDO DE CONSOLIDACIÓN/MANTENIMIENTO ANTI-CD20 COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL LINFOMA DE MANTO NO CANDIDATO A TRATAMIENTO INTENSIVO**

García-Recio M, Bento L, Martínez-Serra J, García L, Herráez I, Ruiz-De Gracia S, Gutiérrez A

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Son Espases.

**Introducción:** El linfoma del manto (LCM) representa el 6% de los linfomas no Hodgkin. Es considerado incurable y de mal pronóstico (mediana de supervivencia de 3-4 años) con los tratamientos actuales. El uso de esquemas intensivos o consolidación con trasplante autólogo puede mejorar los resultados pero no son aplicables en la mayoría (mediana de edad al diagnóstico entre la 6ª y 7ª década). Teniendo en cuenta los eventos moleculares que llevan al LM a comportarse como agresivo e indolente (disfunción del ciclo celular, de la respuesta al daño y reparación y de la apoptosis) tiene sentido diseñar una estrategia global de tratamiento que combine eficacia con baja toxicidad, seguida de una consolidación que profundice hasta respuesta completa (RC) y de un mantenimiento que erradique la enfermedad mínima residual. Nuestro grupo reportó excelentes resultados en rescate con el esquema R-GemOx (rituximab, gemcitabina y oxaliplatino) con buena tolerancia

(Leuk lymph 2007). La radioinmunoterapia con zevalin puede ayudar a consolidar la respuesta y mejorar los resultados si se aplica después de regímenes eficaces y con baja toxicidad, al igual que las estrategias de mantenimiento con rituximab.

**Pacientes y Métodos:** Nuestro objetivo es reportar los resultados de un estudio piloto con R-GemOx, consolidado con zevalin y mantenido con rituximab (cada 2 meses durante 2 años) como tratamiento de primera línea en pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva (R-GemOx-Z-mR) en el Hospital Universitario Son Espases. Se valoraron las variables pronósticas estándar al diagnóstico en LM incluyendo el MIPI; la valoración de respuesta se realizó usando los criterios Cheson y de la toxicidad según las escalas de la OMS. La supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) se midieron a partir del inicio del esquema y estimadas usando el método de Kaplan-Meier.

**Tabla 1. Datos demográficos.**

CARACTERÍSTICAS	
EDAD (mediana y rango)	72 (52-78)
Estadio III-IV	10 (100%)
Más de 1 localización extranodal	7 (70%)
Síntomas B	2 (20%)
MIPI:	
- Riesgo intermedio	3 (30%)
- Riesgo alto	7 (70%)
IPI:	
- 0-2	2 (20%)
- 3-5	8 (80%)

**Tabla 2. Respuesta al tratamiento y supervivencia.**

RESPUESTA A R-GEMOX-Z-Rm			
Total de pacientes incluidos (n)	Respuesta Global	Respuestas Completas	Refractarios
10	8 (80%)	6 (60%)	2 (20%)
SUPERVIVENCIA			
Mediana de seguimiento	Supervivencia Libre Enfermedad a los 3 años	Supervivencia global a los 3 años	
29 meses (8-58)	80%	78%	

**Tabla 3. Toxicidad al tratamiento.**

	Toxicidad R-GemOx		Toxicidad Zevalin	
	Global	Grado 3-4	Global	Grado 3-4
Neutropenia	60%	40%	100%	75%
Anemia	70%	0%	50%	0%
Trombopenia	40%	10%	100%	50%
Nauseas / vómitos	70%	0%	0%	0%
Diarrea	20%	0%	0%	0%
Neurotoxicidad	20%	0%	0%	0%

**Resultados:** Se han incluido 10 pacientes desde diciembre-2008 hasta la actualidad. En la tabla 1 se resumen los datos demográficos que ilustran una población de edad avanzada y con mal pronóstico: mediana de edad de 72 años y 100% con MIPI intermedio o alto. Se consiguió una tasa global de respuesta del 80% (60% de RC). Se registraron dos casos refractarios al tratamiento (uno fue un LM blástico y el otro caso presentaba un MIPI alto (7.7)) y 2 muertes (una de ellas por refractariedad y otra no relacionada (TEP)). La mediana de seguimiento fue de 29 meses (8-58 meses). Registramos una SG y SLP a 3 años del 78% y 80%, respectivamente. La tabla 2 detalla la respuesta y supervivencia de nuestros pacientes. La toxicidad del R-GemOx fue muy manejable con mayor número de eventos grado 3-4 tras la consolidación con radioinmunoterapia (Tabla 3), en todos los casos reversible.

**Conclusiones:** El esquema R-GemOx-Z-mR aporta buenos resultados en términos de respuesta y supervivencia así como toxicidad manejable en una población de edad avanzada y mal pronóstico no candidata a tratamiento intensivo. Con estos datos, podemos aventurar resultados si-

milares/mejores en una población joven en estadios precoces de la enfermedad que pueden constituir un buen punto de partida para futuros ensayos clínicos.

**PC-204**

**EL IPI Y LA INFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN BARR COMO FACTORES PRONÓSTICOS EN EL SLPT**

Torrado Chedas T<sup>1</sup>, Salido Toimil F<sup>1</sup>, Rodríguez Fernández MS<sup>2</sup>, Saleta Canosa JL, Pombo Otero J<sup>3</sup>, Álvarez García A<sup>4</sup>, Torres Carrete JP<sup>4</sup>, López Fernández MF<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, <sup>2</sup>Universidad de Santiago de Compostela, <sup>3</sup>Servicio de Medicina Preventiva, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

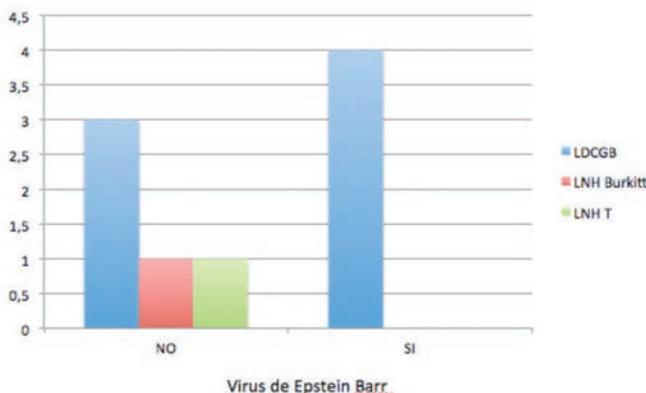
**Introducción:** El síndrome linfoproliferativo postrasplante(SLPT) es una enfermedad heterogénea, y potencialmente letal, que se desarrolla en receptores de trasplantes de órgano sólido, ya que tienen un riesgo mayor con respecto a la población general. Esto es debido en parte a la inmunosupresión (IS) que reciben, ya que la deplección de linfocitos T favorece la proliferación de linfocitos B, con el siguiente riesgo de transformación de los linfocitos B-VEB positivos. Existen distintos factores de riesgo bien documentados que predisponen al desarrollo del SLPT: edad, infección por VEB, grado y duración de la IS, raza y factores genéticos, así como variables pronósticas que nos orientan en la evolución de la enfermedad.

**Objetivos:** Identificar factores pronósticos que nos permitan predecir la mortalidad en los SLPT.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes trasplantados de órgano sólido en nuestro centro entre 2000 y 2014 que desarrollaron SLPT. Variables estudiadas: IPI en todos los pacientes. el VEB fue analizado sobre el total de pacientes (28), aunque fueron excluidos 10 por no disponer del resultado.

**Resultados:** N° total de pacientes trasplantados: 2791. N° de pacientes que desarrollaron SLPT: 28; 5 de ellos desarrollaron dos episodios, N° total casos: 33. Un 70% de los casos son VEB+. En la gráfica 1 se muestra la relación del VEB con las variantes histológicas. Se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la presencia de VEB con las lesiones tempranas (p=0,042) y entre VEB y los SLPT no monomorfos (p=0,05). Además los pacientes VEB- desarrollan más lesiones monomorfas que los VEB+ (100% vs 28,6%, p=0,05). En cuanto a las lesiones monomorfas, en todos los pacientes VEB+ se desarrolló LDCCGB. El tiempo medio desde el inicio de IS hasta el desarrollo de SLPT en relación con VEB fue mayor en los pacientes VEB- respecto a los pacientes VEB+ (2,8 vs 1,3 años), siendo esta diferencia no estadísticamente significativa (p=0,397). La ausencia VEB se asocia a peor pronóstico, teniendo los pacientes VEB- 1,4 veces más riesgo de fallecer que los VEB+, siendo la diferencia estadísticamente significativa (p=0,033). Se ha encontrado asociación entre el IPI > o igual a 3 y un riesgo de mortalidad 12 veces mayor, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,008). No se ha encontrado relación entre otras variables estudiadas (estadio Ann-Arbor, infiltración medular o del SNC, LDH o albúmina) y mortalidad.

**Gráfico 1: Relación entre VEB y los tipos de lesiones monomorfas**



**Figura 1.**

**Tabla 1.**

**Tabla 1. Relación de los tipos de Síndrome linfoproliferativo con el Virus de Epstein Barr**

	VEB				P
	Sí		No		
	N	%	N	%	
<b>Lesiones tempranas</b>					
Sí	8	100	0	0	0,042
No	6	60	6	50	
<b>Lesiones polimorfas</b>					
Sí	1	50	1	50	1
No	13	72,2	5	27,8	
<b>Lesiones monomorfas</b>					
Sí	4	44,4	5	55,6	0,05
No	10	90,9	1	9,1	

*Linfoma Hodgkin, solo hubo un caso, el cual estaba infectado por el virus*

**Conclusiones:** Los pacientes con VEB+ tienen menor riesgo de fallecer que los pacientes VEB- [OR=0.71, IC95% (0.01-0.83)], siendo la diferencia estadísticamente significativa (p=0.033). Debido al sesgo de información en 10 pacientes, no hemos podido establecer significación estadística en el mayor tiempo de desarrollo del SLPT en los pacientes VEB-, aunque sí hemos observado que es mayor que en los pacientes VEB+. Los pacientes con IPI > 3, tienen mayor riesgo de fallecer que los que tienen IPI menor [OR=12], siendo también estadísticamente significativo (p=0.008). Ambos resultados se correlacionan con lo descrito en distintas series, estableciendo la infección por VEB y el IPI como importantes factores pronósticos.

**PC-205**

**INCIDENCIA DE SEGUNDAS NEOPLASIAS PRIMARIAS EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR. ESTUDIO RETROSPECTIVO EN 251 PACIENTES**

Andrade Campos M, Espinosa LN, Colorado Ledesma E, Rupay Rojas R, Giraldo P

UIT-HUMS. IIS-A. CIBERER. Hematología, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

**Introducción:** La incidencia de segundas neoplasias primarias (SNP) es superior en pacientes diagnosticados de un primer tumor. En los afectos de linfoma no Hodgkin el riesgo de SNP se estima del 10-25% sin diferenciar según subtipo histológico, asimismo se aceptado que la quimioterapia, la radioterapia y la radioinmunoterapia (RIT) son capaces de incrementar dicho riesgo. El LNH folicular (LF) se caracteriza por sucesivas recaídas y aplicación reiterada de distintos esquemas terapéuticos. La experiencia con RIT y su papel en el riesgo de SNP es poca.

**Objetivo:** Evaluar la incidencia de SNPs en pacientes con LNH folicular tratados con diferentes esquemas terapéuticos, incluyendo RIT, en nuestro centro en los últimos 15 años.

**Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo utilizando como fuente de datos el registro de pacientes con diagnóstico de LF sometidos a biopsia ósea como estudio de extensión, al diagnóstico. Se registraron los datos demográficos, clínicos y esquemas de tratamiento aplicados de todos los pacientes entre enero 2001 y diciembre 2014, las variables analizadas incluyen mediana de seguimiento, supervivencia global, número de recaídas y esquemas aplicados, respuesta, registro anatomopatológico de SNP (excepto carcinoma basocelular y de cervix *in situ*) y el tiempo hasta la aparición de SNP.

**Resultados:** Se registraron un total de 251 pacientes. Relación hombre/mujer: 107/144, edad media 59,9 años (15-86). Estadios Ann Arbor, I: 7,2%, II: 11%, III: 24,1%, IV: 57,8%. FLIPI bajo: 62,15%, intermedio: 13,9% y alto: 10,3%. Un total de 27,8% de los pacientes tenían registrado haber recibido 2 o más líneas de poliquimioterapia, 10,5% recibieron un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y un total de 100 pacientes habían sido tratados con RIT (90-Yttrium ibritumomab tiuxetan): 55 como tratamiento de rescate y 45 en consolidación en primera respuesta completa. Media de seguimiento global fue de 108 meses (mediana 49 meses). Incidencia de SNP: 38 pacientes tenían diagnóstico anatomopatológico de al menos 2 procesos neoplásicos, en 18 (7,2%) el LNH folicular fue el segundo diagnóstico. 20 pacientes (7,9%) con LNH folicular desarrollaron una SNP, respecto al uso de RIT, de los 20 pacientes en los que el LF fue la primera neoplasia, 10 no recibieron tratamiento con 90Y-IT y desarrollaron una SNP (21% habían recibido 2 o más líneas de tratamiento); con mediana de aparición de 28 meses (2,53-53,41). En 11 que habían recibido tratamiento con 90Y-IT, (en 2 el diagnóstico de SNP fue concomitante o previo a RIT con mediana de

aparición de 44 meses (35-52) desde el diagnóstico de LF y en 8 post-RIT a una mediana de 91 meses desde el diagnóstico (21-209) y 37 (3,6-70,3) meses desde RIT. Los tipos de SNP fueron se describen en la tabla 1. Dos pacientes desarrollaron SMD ambos habían recibido RIT junto con esquemas de tratamiento intensivos (TASPE, Fludarabina).

**Tabla 1. Distribución de Segundas Neoplasias.**

Segundas Neoplasias	Pre-RIT	Sincrónico	Post-RIT	No RIT	Total
SMD/LAM	0	0	2	0	2
Neoplasia B	1	0	1	0	2
Ca mama	0	0	2	1	3
Ca colon	0	0	1	0	1
Ca Hepato - biliar	0	0	0	1	1
Piel no melanoma	0	0	0	1	1
Melanoma	0	0	0	1	1
Tejidos blandos	0	0	0	1	1
Urotelial	0	0	1	0	1
Neuroendocrino	0	1	0	0	1
Pulmón	0	0	1	2	3
Próstata	0	0	0	1	1
Ca metastásico	0	0	0	1	1
Ca endometrio	0	0	0	1	1
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>20</b>

SMD: Síndrome mielodisplásico. LAM: Leucemia mieloide aguda. Ca: cáncer. RIT: Radioinmunoterapia con 90Yttrium-ibritumomab-Tiuxetan.

**Conclusiones:** Pese a las limitaciones del estudio, análisis retrospectivo y sin considerar otros factores de riesgo, en nuestra cohorte la aparición de SNP se encuentra por debajo del porcentaje estimado para el conjunto de LNH y podría relacionarse con esquemas terapéuticos intensivos.

**PC-206**

**LINFOMA T HEPATOESPLENICO: DESCRIPCION DE 4 CASOS EN LA COMUNIDAD DE CANARIAS**

Peri Valeria L<sup>1</sup>, Bosch Benitez JM<sup>1</sup>, Ruano Leon JA<sup>1</sup>, Dieguez A<sup>1</sup>, Raya JM<sup>2</sup>, Lemes A<sup>3</sup>, Molero T<sup>3</sup>, Guedes Mesa S<sup>1</sup>, Fernandez Martin R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Insular, <sup>2</sup>Hospital Universitario De Canarias, <sup>3</sup>Hospital Dr Negrin

Los Linfomas T periféricos son infrecuentes constituyendo menos del 10% de todos los LNH y siendo más frecuente en oriente. El LNH T/NK nasal se caracteriza por infiltrado linfoide pleomórfico, con invasión de paredes vasculares, necrosis, con expresión variable de antígenos T y NK, y asociación casi constante con el VEB, la presentación típica es extranodal con afectación línea media (nasal).

**Tabla 1.**

	CD2	CD56	CD3	CD30	CITOTÓXICAS	QT	SV meses
1	+	+	-	-	+ Granzima B	CVO Alentuzumab	1
2	-	-	+	+	+ TIA1	CHOP 7	7
3	-	+	+	-	-	CHOP 8 RDT	115 vivo
4	+	+	+	+	+ Granzima B	SMILE 3 TASPE	66
5	-	-	+	+	+ Granzima B	CHOP RDT TASPE	74 vivo
6	-	-	+	+	+ Granzima B	VIPD Cisplatino	21 vivo
7	-	+	-	-	-	CHOP 8 Cirugía	108 vivo
8	-	+	+	+	-	CHOP 8 Cirugía	115 vivo
9	+	-	+	+	-	CHOP 3 RDT	4
10	+	+	+	-	-	CHOP 2	3

Presentamos 10 casos (8 hombres y 2 mujeres), edad media 52, siendo la forma de presentación más frecuente una tumoración nasal con epistaxis, resto 2 en gónada y 2 en paladar blando. Estadio I salvo dos casos IV (pulmón, tracto digestivo). Se demostró la asociación a VEB en todos los casos (EBER 4 y 4 IHQ), salvo uno que no se realizó y otro por IHQ-. El reordenamiento RCT policlonal y el cariotipo normal (6/6). Todos recibieron Quimioterapia intensa tipo CHOP (6-8 ciclos) o SMILE (x3) y RDT local en dos. Se consolidó con TASPE en 2 pactes, uno padeció un AREB2 secundario siendo éxitus a los 66 meses y el otro en RC hasta la fecha. La supervivencia media fue de 42 meses (solo 4/10 están vivos en RC). El Linfoma T/NK nasal es infrecuente, incidencia mayor en adultos de sexo masculino como en nuestra comunidad El IF característico es CD2+, CD56+ y CD3- mientras que otros antígenos T y NK suelen ser negativos, raro CD30 y CD7+. Las moléculas citotóxicas (granzima B, TIA1 y perforina) son+ y ayudan junto con el VEB a diagnosticar los casos CD56-. Los factores de mal pronóstico son el estadio e IPI avanzado, invasión de hueso o piel. La presentación fuera de la cavidad nasal es muy agresiva con corta supervivencia por resistencia a la quimioterapia como en nuestro caso con presentación gonadal y supervivencia de

31 días. Las formas localizadas suelen tener un mejor pronóstico usando la RDT en primera línea como parte del tratamiento, aunque hasta la fecha no existe un consenso sobre el esquema de QT por la escasez de casos reportados. Mientras que su curso en forma diseminada es muy agresivo con escasa respuesta al mismo.

**PC-207**

**DHAP COMO QUIMIOTERAPIA DE RESCATE PRE-TRASPLANTE AUTÓLOGO EN EL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO**

Novelli Canales S, Esquirol Sanfeliu A, Garrido Díaz A, García Cadenas I, Martino Bufarull R, Granel Gorrochategui M, Saavdra Gerosa S, Moreno Atanasio C, Miqueleiz Alamos S, Brunet Mauri S, Sierra Gil J, Birones Meijide J

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** La quimioterapia en dosis alta seguida de un trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos de sangre periférica (TASP) es el tratamiento de elección para el linfoma de Hodgkin clásico (LH) recaído/refractario. Sin embargo, la eficacia del TASP viene limitada por el grado de respuesta a la quimioterapia de rescate previa. Ningún estudio ha demostrado superioridad de alguno de los diferentes regímenes de rescate existentes. Entre ellos, el esquema DHAP (arabinosido de citocina, cisplatino y dexametasona) es una alternativa que además permite realizar, simultáneamente, la movilización de progenitores hemopoyéticos de sangre periférica.

**Objetivos:** Describir una serie de pacientes de un solo centro con LH recaído/refractario que recibieron DHAP como terapia de rescate previa a TASP. Mostrar la eficacia del tratamiento, los principales efectos adversos y la efectividad como quimioterapia movilizadora asociada a G-CSF.

**Materiales y métodos:** Se recogieron de forma retrospectiva los datos de los pacientes con los criterios mencionados en los últimos 5 años. Se analizó en esta población la respuesta al tratamiento, así como la capacidad de movilizar células CD34+. Se recogieron los efectos secundarios más frecuentes en esta población. Se calcularon frecuencias y descriptivos. Se determinó el riesgo relativo de padecer insuficiencia renal con este régimen DHAP.

**Resultados:** En la tabla 1 se describen las características de los 24 pacientes con LH recaído/refractario en los que se utilizó el esquema DHAP como quimioterapia de rescate con la intención de realizar un TASP. De los 24 pacientes tratados se observó una respuesta en 17 casos (71%); en 6 (25%) fueron respuestas completas y 11 (46%) respuestas parciales. Siete pacientes (29%) fueron refractarios. La mediana de ciclos administrados fue de 4 (intervalo 1-4). Se utilizó el esquema DHAP asociado a G-CSF en 17 casos. No hubo ningún fallo de movilización de células CD34+. Se recogieron una mediana de 10,6 x106 CD34+/Kg (intervalo 4,2 – 37,1 x106 CD34+/Kg). Todos los efectos secundarios fueron grado I-II excepto la toxicidad hematológica y la toxicidad renal. Se produjo una toxicidad hematológica grado III-IV en 14 pacientes (58%) con 2 casos con neutropenia febril (8%). Cinco pacientes (21%) desarrollaron una insuficiencia renal grado III-IV. Esta complicación no se asoció con ningún factor de predisposición estudiado: edad, sexo, número de ciclos previos, deshidratación por pérdidas insensibles en verano o dosis de cisplatino.

**Tabla 1. Características de la población.**

Variable	n (%)
Sexo	Hombres: 17 (71%) Mujeres: 7 (29%)
Subtipo de LH clásico	Esclerosis Nodular: 22 (92%) Celularidad Mixta: 1 (4%) Predominio Linfocítico: 1 (4%)
Edad (media)	44 años (24-73 años)
Estadio	I: 4 (17%) II: 7 (29%) III: 5 (21%) IV: 8 (33%)
Síntomas B	Si: 14 (58%) No: 10 (42%)
Número de líneas previas a DHAP	1: 20 (83%) 2: 3 (13%) 3: 1 (4%)

**Conclusión:** El esquema DHAP es un esquema seguro y con tasas de respuesta similares a las reportadas con otras pautas de rescate en pacientes con LH recaído/refractario. Su uso asociado a G-CSF es una excelente opción para la movilización de células CD34+ para un posterior TASP.

**PC-208**

**RITUXIMAB Y LOS INHIBIDORES DE M-TOR, ¿ESTÁN CAMBIANDO EL PRONÓSTICO DEL SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO POSTRASPLANTE RENAL?**

Hernández Ruiz B, Carreño Parrilla A, Calle Primo C, Buenasmañanas C, Mayoralas Tendero A, Nebro Luque M, Vanegas Uribe R

Hospital General de Ciudad Real

**Introducción:** El síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPT) es la neoplasia más frecuente tras los tumores cutáneos en receptores de trasplante renal. En las series publicadas, SLPT ocurre sobre todo durante el primer año postrasplante, está relacionado con el grado de inmunosupresión (IS) y con el estado serológico frente al VEB pretrasplante del receptor, y presenta una alta mortalidad (*Leuk Lymphoma 2015, 15:1-23*). La incidencia acumulada a los cinco años es 1-3%. La mayoría son linfomas B asociados a infección por VEB. Durante la última década, los inhibidores de m-TOR como tratamiento antirechazo y Rituximab sólo o en combinación con la quimioterapia clásica pueden haber modificado el pronóstico renal y vital de esta enfermedad.

**Métodos:** Revisamos los casos de SLPT diagnosticados en 402 trasplantes renales de Ciudad Real durante el periodo 2005-2014. Se recogen datos de presentación clínica, IS previa, estado VEB y tratamiento del linfoma y evolución.

**Resultados:** 7pacientes(3mujeres;4hombres)presentaron SLPT, incidencia acumulada de 1,8% en 10 años. El tiempo desde trasplante hasta el diagnóstico fue de 150,1 meses SD: 62. 2 pacientes habían sido convertidos a inhibidores de m-TOR (12 y 32 meses antes de SLPT). En 4/7 casos se detectó VEB en tejido. El diagnóstico fue Linfoma B difuso de células grandes (LBCG) en dos casos, LBCG junto a linfoma polimorfo (LP) en otro, LP en 3 casos y un caso de linfoma de Burkitt. El tratamiento en los casos de LP fue Rituximab en monoterapia con remisión completa (RC). Los pacientes con LBCG recibieron R-CHOP, uno de ellos post-cirugía y otro como primera línea con respuesta parcial (RP), precisó cirugía y posterior radioterapia alcanzando RC. 3 casos se han convertido a inhibidores de m-TOR después del diagnóstico, y en otro caso se ha reducido ciclosporina sin llegar a suspenderla. Con un seguimiento de 50,1 meses, R (5-96), 5/7 pacientes permanecen en RC (1 en hemodiálisis,1 retrasplantada y 3 con injerto funcionante). Uno con LP que alcanzó RC con Rituximab, presentó a los 18 meses transformación a LBCG, tratado con R-CHOP x 3 sin respuesta y R-ESHAP x 2 sin respuesta, falleció en progresión. El paciente con linfoma de Burkitt en estadio IVB recibió R-HyperCVAD Ara C Metotrexato y falleció en respuesta parcial por infección e insuficiencia respiratoria severa. La supervivencia a un año fue del 85% y a los 4 años del 71%.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, Rituximab es un tratamiento eficaz en SLPT. Los inhibidores de m-TOR son seguros para prescindir de los inhibidores de la calcineurina y evitan la pérdida del injerto renal, pero no hemos observado efecto preventivo. El SLPT en nuestra cohorte tiene baja incidencia, es de aparición tardía y tiene mejor pronóstico en comparación con las series publicadas.

**PC-209**

**PROFILAXIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LINFOMAS DE ALTO GRADO: METOTREXATO ALTAS DOSIS VERSUS QUIMIOTERAPIA INTRATECAL**

Penalva Moreno MJ, Ballesteros AM, Gonzalez Arias E, Font Lopez P, Rodriguez Macias G, Osorio Prendes S, Escudero Soto A, Diez Martin JL

H.G.U. Gregorio Marañón

**Introducción:** La infiltración del sistema nervioso central (SNC) en linfomas de alto grado puede ocurrir hasta en un 5% de los pacientes, siendo un factor de mal pronóstico. En la actualidad, hay una falta de consenso sobre qué pacientes deben recibir profilaxis del SNC y cuál es la más adecuada. La heterogeneidad en los estudios publicados en cuanto a criterios de inclusión, tipo y pauta de profilaxis utilizados hace difícil extraer conclusiones. Por lo general, la profilaxis se basa en la administración de quimioterapia intratecal (IT) asociada o no a dosis altas de Metotrexato (MTX). El objetivo de este estudio es comparar los dos tipos de profilaxis utilizadas en nuestro centro.

**Materiales y métodos:** Desde 2009 hasta abril de 2015 el 60% (44/73) de los linfomas de alto grado diagnosticados en nuestro centro han recibido profilaxis del SNC. Según nuestro protocolo asistencial, se utiliza

como profilaxis MTX 3 g/m<sup>2</sup> intravenoso entre los días +1 y +7 de los ciclos 2<sup>o</sup>, 4<sup>o</sup> y 6<sup>o</sup> de R-CHOP o quimioterapia IT (MTX 12 mg, Citosina Arabinósido 30 mg e Hidrocortisona 20 mg). Los pacientes candidatos a recibir profilaxis son los que presentan afectación de 2 o más áreas extranodales y afectación de áreas especiales (senos paranasales, testículos, médula ósea, riñón, mamas, glándulas adrenales, paravertebral, epidural, ósea, hígado, masa Bulky retroperitoneal con LDH alta). Las características de los pacientes están recogidas en la tabla 1.

**Resultados:** Todos los pacientes recibieron R-CHOP como tratamiento quimioterápico de primera línea. La profilaxis del SNC empleada fue en 29 pacientes (65,9%) MTX a altas dosis (5 pacientes a dosis intermedias por edad) con o sin IT y exclusivamente IT en 15 (34,1%). De los pacientes que recibieron MTX, más de la mitad fueron diagnosticados de linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) con índice pronóstico internacional (IPI) alto y masa Bulky. En los de IT, la totalidad eran LBDCG y menos de la mitad presentaban masa Bulky. La mediana de hospitalización en los que recibieron MTX fue de 12 días mientras que el grupo de IT recibió el tratamiento en el hospital de día. Sólo un paciente que había recibido MTX recayó a nivel del SNC a los 14 meses del diagnóstico, se trataba de un varón de 53 años diagnosticado de linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de alto grado sin masa Bulky que recibió varias líneas de tratamiento y como profilaxis del SNC 2 dosis de MTX con una IT.

**Tabla 1. Características clínicas y analíticas de los pacientes.**

	MTX (n=29)	IT (n=15)
Sexo	Varones n=16 (55,2%) Mujeres n=13 (44,8%)	Varones n=7 (46,6%) Mujeres n=8 (53,3%)
Edad al diagnóstico (mediana, rango)	68 años (21-85)	66 años (35-82)
Diagnóstico:		
- LBDCG	18 (62%)	15 (100%)
- LNH folicular alto grado	6 (20,68%)	
- LNH B características intermedias entre LBDCG y Burkitt	5 (17,24%)	
IPI (mediana, rango)	3 (1-4)	3 (1-5)
LDH al diagnóstico (mediana, rango)	355 UI/L (128-1466)	275 UI/L (140-3443)
Pacientes con masa Bulky	15 (51,72%)	6 (40%)
Número de ciclos de MTX (mediana, rango)	2 (1-4)	
Número de IT	1 (0-3)	2 (1-4)
Días de hospitalización (mediana, rango)	12 (5-28)	0
Pacientes con recaída sistémica	9 (31%)	6 (40%)
Pacientes con recaída en SNC	1 (3,44%)	0

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, no está bien definido qué pacientes con linfoma de alto grado se benefician de profilaxis del SNC y en un gran porcentaje el motivo se basa en el criterio del médico tratante, lo que ha podido llevar a un sobretratamiento de la enfermedad. En nuestros resultados, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos siendo el MTX un tratamiento de mayor intensidad que precisa de hospitalización mientras que la IT se recibe de forma ambulatoria.

**PC-210**

**QUIMIOTERAPIA METRONÓMICA EN LINFOMAS RECURRENTE/REFRACTARIOS AVANZADOS: EXPERIENCIA EN UN SOLO CENTRO**

Sánchez González B<sup>1</sup>, Ferraro Mariana P<sup>1</sup>, Garcia-Pallarols F<sup>1</sup>, Lopez-Aventin D<sup>2</sup>, Torres E<sup>1</sup>, Senin A<sup>1</sup>, Gimeno E<sup>1</sup>, Gallardo F<sup>2</sup>, Salar A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital del Mar y IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, <sup>2</sup>Servicio de Dermatología, Hospital del Mar, Barcelona

**Introducción:** La quimioterapia metronómica (QM) consiste en la administración continua y vía oral de dosis bajas de varios agentes quimioterápicos. Esta modalidad de tratamiento ha mostrado actividad en tumores sólidos, pero la experiencia en linfomas es más limitada. La QM puede ser un tratamiento de interés en la práctica clínica, potencialmente menos tóxico y de utilidad en pacientes con linfomas recurrentes o refractarios que no tolerarían terapias intensivas y/o no tienen otras opciones terapéuticas.

**Objetivo:** Analizar retrospectivamente la actividad y toxicidad de la QM en linfomas recurrentes o refractario en nuestra Institución.

**Material y métodos:** Análisis retrospectivo de pacientes (pts) con linfoma tratados con QM durante 2009-2014. Esquema: administración diaria y oral de prednisona 50 mg, ciclofosfamida 50 mg, etopósido 50 mg y/o procarbazona 50 mg distribuidos en el día. Se evaluó la respuesta clínica, duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). La respuesta clínica se definió como la mejora de los síntomas del linfoma y/o reducción de tamaño de los ganglios por examen físico y/o pruebas de imagen.

**Resultados:** Se identificaron 28 pts con linfoma tratados consecutivamente con QM. Características: Histología: 10 linfomas difusos de células grandes B, 6 linfomas T cutáneos, 5 linfomas no Hodgkin T periféricos, 4 linfomas de Hodgkin, 1 linfoma del manto y 2 otros tipos de linfomas. Mediana del número de regímenes de tratamiento previos: 3 (intervalo 1-8). 26 pts (93%) tenían enfermedad refractaria al tratamiento anterior. Respuesta: Se documentó respuesta clínica en 23 pts (82%) con una mediana de duración de 6 meses (IC95%, 0-11 meses). Tanto en los linfomas de comportamiento clínico agresivo como en los indolentes se observó beneficio clínico, mostrando similares tasas de respuesta, duración de la respuesta, SLP y SG. Con una mediana de seguimiento de 14 meses, la SG mediana fue de 6 meses. Toxicidad: 17 pts (61%) presentaron eventos adversos de grado 3/4, mayoritariamente hematológicos. Se observaron un total de 6 pts con infecciones grado ≥3: infección urinaria (n=2), neumonía (n=2), bacteriemia por PAMR+infección por CMV (n=1) y sepsis E. coli (n=1). Solo se observó un evento adverso gastrointestinal grado 4 que obligó a suspender QM. Se realizó ajuste de dosis en 15 pts (54%) y 12 pts requirieron uso de G-CSF. El 54% de los casos recibió cotrimoxazol como profilaxis primaria o secundaria. Veinte pts fueron exitos. Causas de exitus: enfermedad progresiva (n=15), infección (n=4) y no-reaccionada (n=1).

**Tabla 1. Características de los pacientes antes del tratamiento con quimioterapia metronómica.**

Características	Número de pacientes (n=28)
Tipo de linfoma	
Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB)	10 (36%)
Linfoma T periférico (LNH-T)	5 (18%)
Linfoma T cutáneo (LNH-Tc)	6 (21%)
Linfoma Hodgkin (LH)	4 (14%)
Linfoma del Manto (LCM)	1 (4%)
Otros LNH	2 (7%)
Sexo	
Varones	12 (43%)
Mujeres	16 (57%)
ECOG (performance status)	
0-1	17 (61%)
≥ 2	11 (39%)
Lactato deshidrogenasa (LDH)	
Normal	14 (50%)
Alta	14 (50%)
Estadio Ann Arbor para LNH (n=22)	
I	2 (9%)
II	2 (9%)
III	1 (5%)
IV	17 (77%)
IPI para LNH exc. LH y LNH-Tc (n=18)	
0-1	4 (22%)
2-3	7 (39%)
4-5	7 (39%)
Número de tratamientos previos a quimioterapia metronómica	
2	5 (18%)
3	9 (32%)
4	3 (11%)
≥ 4	11 (39%)
Quimiorrefractario al tratamiento previo	
Sí	26 (93%)

Abreviaciones: LNH, linfoma no Hodgkin; IPI, Índice Pronóstico Internacional

**Tabla 2. Causas para la discontinuación de la quimioterapia metronómica.**

Causas de discontinuación	Número de pacientes (n=23)	%
Progresión (Resistencia primaria)	4	17
Recaída	14	61
Toxicidad	4	17
Otro tratamiento (radioterapia)	1	4

**Conclusiones:** Nuestra experiencia muestra que la QM tiene actividad antitumoral en pacientes con linfomas avanzados quimio-resistentes y recaídos a múltiples terapias, sin otras alternativas terapéuticas. Observamos respuestas clínicas en todos los tipos de linfoma y el perfil de toxicidad fue aceptable, incluso en pacientes muy tratados. Así, la QM podría representar una alternativa, en el ámbito paliativo, para pacientes con linfomas recurrentes o refractarios no candidatos a otros tratamientos y además es una estrategia ambulatoria, bien tolerada por el paciente y significativamente más económica.

**PC-211**

**EXPERIENCIA CON BRENTUXIMAB VEDOTIN EN LINFOMA HODGKIN RECAÍDOS/REFRACTARIOS EN LA PROVINCIA DE CÁDIZ**

Verdugo Cabeza De Vaca M<sup>a</sup>V<sup>1</sup>, Cuellar Garcia C<sup>2</sup>, Romero Gonzalez M<sup>a</sup>dM<sup>3</sup>, Fernandez Valle M<sup>a</sup>dC<sup>4</sup>, Berrueto Salazar M<sup>a</sup>J<sup>5</sup>, Paz Coll A<sup>6</sup>, Garzón López S<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General De Jerez De La Frontera, <sup>2</sup>Hospital Universitario De Puerta Del Mar (Cádiz), <sup>3</sup>Hospital De La Línea De La Concepción, <sup>4</sup>Hospital Universitario Puerta Del Mar (Cádiz), <sup>5</sup>Hospital Punta De Europa, <sup>6</sup>Hospital Universitario De Puerto Real

**Introducción:** Brentuximab vedotin (BV) es un anticuerpo monoclonal conjugado que transporta un antineoplásico que produce la muerte celular por apoptosis selectivamente en células tumorales CD30+. En el estudio pivotal, BV demostró actividad antitumoral en los pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) y Linfoma Anaplásico CD30+, con un 75% de respuestas globales y un 34% de RC. Desde 2012 has sido aprobado para uso en LH CD30+ en recaída tras trasplante de progenitores hematopoyético autólogo o tras refractariedad de al menos dos líneas tratamiento de rescate.

**Objetivo:** Analizar la efectividad y seguridad del tratamiento con Bv en los pacientes afectados de LH RR.

**Diseño:** Estudio descriptivo retrospectivo en el que hemos analizado los pacientes con LH tratados con BV entre 2012-15 en los Hospitales de la provincia de Cádiz. Se registraron: características clínico-biológicas, líneas de tratamiento, estado previo al tratamiento, nº ciclos, dosis, duración, respuesta, estado actual y efectos adversos.

**Método:** Un total de 11 pacientes (7 hombres y 4 mujeres) con LH RR fueron tratados con BV. La mediana de edad fue de 29 años (19-49), 7 estadios avanzados y 6 síntomas B. De ellos 6 eran CD15+/CD30+ y 5 CD30+/CD15-. El 72% (8) recibieron >3 líneas de tratamientos previos. El motivo del tratamiento fue recaída tras AutoTPH en 8 casos y refractariedad a >2 líneas en 3 casos. La dosis de BV fue la estándar (1,8 mg/Kg) y la mediana de ciclos fue 3 (2-15).

**Tabla 1.**

CARACTERÍSTICAS	N: 11
ESTADIO	
I-II	4
III-IV	7
SINTOMAS B	
SI	6
NO	5
MASA VOLUMINOSA	
SI	4
NO	7
AFECCION EXTRANODAL	
SI	7
NO	4
LÍNEAS DE TRATAMIENTO PREVIAS	
2	2
3	3
4	2
>5	4
RT	
SI	4
NO	7
AUTOTPH	
SI	8
NO	3
ALOTPH	
SI	3
NO	8
Nº CICLOS	
2-5	9
6-8	0
9-12	1
>12	1
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	
RC	5
RP	1
PROGRESION	5
ESTADO ACTUAL	
VIVOS	4
EXITUS	7

**Resultados:** El 45,4% (5) obtuvieron respuesta completa (RC) por PET/TAC, el 9,1% (1) respuesta parcial y el 45,4% (5) progresaron, por lo que la respuesta global (RG) fue del 54,5%. De los que alcanzaron RC, 2 pacientes se sometieron a trasplante y 3 no. Los que se sometieron a trasplante, alcanzaron RC y posteriormente recayeron. En ellos se administró 2 tandas de Bv, 1 de los casos progresó y otro alcanzó RC sometiéndose a 3er trasplante. De los que no se realizaron trasplante (3), 2 alcanzaron RC con Bv y 1 recayó antes de poder realizarse 2º AloTPH. Actualmente se encuentran vivos y en RC 4 pacientes (36,36%). Los pacientes que progresaron durante el tratamiento habían recibido previamente >5 líneas de tratamiento y presentaban enfermedad muy avanzada. El tratamiento fue bien tolerado y se registraron los siguientes efectos 2os: diarreas, toxicidad neurológica grado 4 reversible y ginecomastia bilateral leve.

**Conclusiones:** En nuestra serie, el tratamiento con BV ha demostrado ser una opción factible para el rescate de pacientes con LH RR y aparentemente segura, si bien su uso en fases tardías de la enfermedad puede haber condicionado unos resultados algo inferiores a los publicados.

**PC-212**

**TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE CELULAS DEL MANTO (LCM) CON UN ESQUEMA SECUENCIAL DE QUIMIOINMUNOTERAPIA, BORTEZOMIB Y MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN PACIENTES DE NUEVO DIAGNOSTICO**

Capote Huelva FJ<sup>1</sup>, Capote García J<sup>1</sup>, Morán Sánchez J<sup>2</sup>, Berrueto Salazar MJ<sup>1</sup>, Fernández Valle María C<sup>1</sup>, Marchante Cepillo I<sup>1</sup>, Martín Reina María V<sup>1</sup>, Paz Coll A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UGC Intercentros Hematología-Inmunología HHUU Cádiz-Puerto Real, <sup>2</sup>UGC Hematología Hospital Algeciras.

**Introducción:** El LCM es una neoplasia CD20+ que representa entre el 3-10% del total de los LNH. Rituximab mejora los resultados del tratamiento cuando se asocia a quimioterapia y también como terapia de mantenimiento. Bortezomib ha demostrado ser activo en el LCM.

**Objetivo:** Evaluar un esquema de administración secuencial de quimioinmunoterapia, Bortezomib y mantenimiento con Rituximab (R).

**Método:** Pacientes con LCM de nuevo diagnóstico, no candidatos a TPH o que no han conseguido progenitores hematopoyéticos (PH) para dicho procedimiento. TRATAMIENTO: Fases: 1) Quimioinmunoterapia de inducción con R-CHOP o R-CVP (6-8 ciclos) en pacientes no candidatos a TPH o R-HyperCVAD/MTX-AraC (4-6 ciclos) en candidatos a TPH, pero con fallo en la obtención de PH. 2) Consolidación con Bortezomib (1.3 mg/m<sup>2</sup> los días 1-4-8-11) más Dexametasona (40 mg los días 1-4-8-11) (2 ciclos), 3) Mantenimiento con Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>, cada 3 meses durante 2 años). ANALISIS ESTADISTICO: Se utilizó IBM SPSS Statistics, versión 21.

**Resultados:** PACIENTES Desde mayo de 2005 hasta octubre de 2012 se han incluido 13 pacientes, 10 hombres y 3 mujeres, mediana de edad: 59 años (entre 29-74), de nuevo diagnóstico, con MIPI riesgo bajo (53.8%) y riesgo intermedio (46.2%); infiltración médula ósea (53.8%). Tratamiento inducción: R-CHOP (6 pacientes), R-CVP (2 pacientes) y R-HyperCVAD/MTX-AraC (5 pacientes). EFICACIA La respuesta global fue del 100%. Después de la fase de inducción con quimioinmunoterapia 3 pacientes (23.1%) consiguieron respuesta completa (RC). Después de la consolidación con Bortezomib, 6 pacientes (46.2%) tenían RC. Al finalizar el tratamiento de mantenimiento con Rituximab, 12 pacientes habían conseguido RC (92.3%). TOXICIDAD DURANTE LA FASE DE CONSOLIDACION Se produjo neuropatía de grado 3-4 en el 15.4% de los pacientes. SEGUIMIENTO Después de una mediana de seguimiento de 45 meses (25-72) desde el inicio del tratamiento se ha producido recaída en 4 pacientes. Todos respondieron al tratamiento de rescate de 2ª línea. Solo ha fallecido un paciente a los 72 meses del diagnóstico, debido a progresión de la enfermedad. La mediana de supervivencia libre de progresión es de 60 meses (95% IC 47.8-72.1) y la probabilidad de supervivencia global a los 5 años es de 100%.

**Conclusiones:** La adición de Bortezomib y el mantenimiento con Rituximab mejoran la respuesta de la inmunoterapia. Nuestros resultados sugieren que esta secuencia de tratamiento es eficaz y poco tóxica, permitiendo un tratamiento adecuado no solo de los pacientes no candidatos a TPH, sino también de aquellos en los que ha fracasado la obtención de progenitores hematopoyéticos.

**PC-213**

**LA MUTACIÓN L265P DEL GEN MYD88, PERO NO OTRAS VARIANTES, IDENTIFICA UN GRUPO DE PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B DE ORIGEN ACTIVADO, CON FRECUENTE AFECCIÓN EXTRANODAL Y PRONÓSTICO ADVERSO**

Rovira J, Karube K, Valera A, Colomer D, Enjuanes A, Colomo L, Martínez-Trillos A, Giné E, Dlouhy I, Magnano L, Delgado J, Martínez A, Campo E, López-Guillermo A

Hospital Clínic

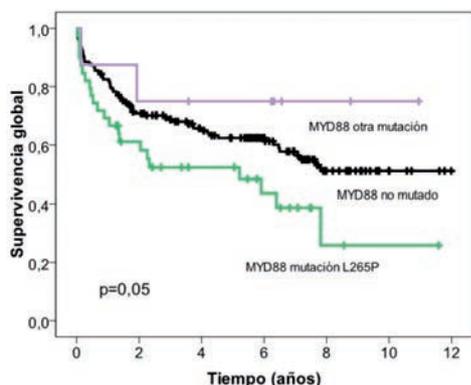
**Introducción:** El linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) es una enfermedad biológica y clínicamente heterogénea, con dos grandes grupos según la célula de origen: centro-germinales y activados. Estos últimos tienen un pronóstico desfavorable, lo que probablemente se debe a la activación constitutiva del complejo de transcripción NF- B bloqueando la apoptosis celular. La vía de señalización NF- B puede ser activada de manera simultánea por el receptor de célula B y los receptores Toll-like (TLR). La presencia de mutaciones somáticas de MYD88 en la vía de los TLR, descritas en diversas enfermedades linfoproliferativas, incrementa la capacidad de transcripción de NF- B.

**Pacientes y métodos:** Doscientos trece pacientes (115V/98M; edad mediana, 65 años), diagnosticados de LDCGB según los criterios de la OMS en una sola institución entre 2002 y 2012 y tratados homogéneamente con inmunoterapia. Mediante técnicas de PCR alelo-específicas se realizó el estudio de las principales mutaciones del gen MYD88 (L265P, M232T, S219C, V217F, S222R). Se recogieron y analizaron las principales variables clínicas y evolutivas de los pacientes.

**Tabla. Principales características de la serie según el estatus mutacional de MYD88.**

	No mutación N=166 (%)	Mutación L265P N=39 (%)	Otra mutación N=8 (%)
Edad > 60 años	53	79	62*
Afección extranodal			
Testicular (+)	51	69	37
Mama (+)	0.6	10	0*
Mama (+)	0.6	5	0‡
Célula de origen			
GCB	55	17	50
ABC	33	75*	50
Inclasificado	12	8	0
SLP a los 5 años	54	44	75*
SG a los 5 años	62	52	75*

GCB: origen centro germinal; ABC: origen activado; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; \*p<0,05; †p=0,053; ‡p=0,09



**Figura 1.**

**Resultados:** Se detectaron 47 casos mutados (22% de la serie). En 39 de los 47 casos se detectó una misma mutación recurrente en la posición L265P mientras que los 8 casos restantes correspondían a otras mutaciones (M232T=4; S219C=4). En la tabla se detallan las características clínicas y biológicas más importantes según el estado mutacional de MYD88. La mutación L265P, pero no las otras variantes, era más frecuente en el subtipo activado de LDCGB. Los pacientes con la mutación L265P eran de mayor edad, presentaban más frecuentemente enfermedad extranodal, en particular testicular y en mama, así como reordenamientos de BCL2 y co-expresión proteica de MYC/BCL2. Además, estos

pacientes tenían peor supervivencia libre de progresión y supervivencia global (figura). Los pacientes con mutaciones de MYD88 distintas a L265P eran también de edad avanzada, sin predilección por el subtipo activado y presentaron mejor supervivencia. No se evidenciaron diferencias entre los grupos por lo que hace a respuesta al tratamiento, progresión o recaída.

**Conclusión:** La mutación L265P de MYD88 selecciona un subgrupo de pacientes ancianos afectados de LDCGB de origen activado, con frecuente enfermedad extranodal y mal pronóstico. Por el contrario, mutaciones de MYD88 diferentes a la L265P no confieren un pronóstico desfavorable.

**PC-214**

**TRATAMIENTO DE PACIENTES >70 AÑOS CON LINFOMA HODGKIN MEDIANTE EL RÉGIMEN PVAG (PREDNISONA, VINBLASTINA, DOXORRUBICINA, GEMCITABINA). EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Rivas Delgado A<sup>1</sup>, Ortiz Maldonado V<sup>1</sup>, Navarro Ponz A<sup>2</sup>, Gaya Valls A<sup>1</sup>, Martínez Pozo A<sup>3</sup>, Martínez Muñoz C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona, <sup>2</sup>Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona

**Introducción:** Diversos estudios han demostrado que la supervivencia de los pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) diagnosticados a partir de los 60 años es inferior a la de los más jóvenes. Ello podría deberse tanto a diferencias biológicas del tumor (mayor tendencia a la recidiva) como a la mayor toxicidad de los tratamientos. El régimen PVAG desarrollado por el grupo alemán mostró en un ensayo fase II un buen perfil de seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada con LH. El objetivo de este trabajo es describir los resultados del régimen PVAG en un grupo de pacientes frágiles (por edad y/o comorbilidad) en el tratamiento del LH en nuestro centro.

**Métodos:** Entre mayo de 2012 y febrero de 2015 ocho pacientes (edad mediana 76 años, 54-82; 6V/2M) recibieron PVAG (prednisona 40mg/m<sup>2</sup> d 1-5, vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup> d1, doxorubicina 50mg/m<sup>2</sup> d1, gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> d1). El principal motivo de la elección de PVAG fue la edad ≥70 años (n=7); un paciente de 54 años recibió este régimen por comorbilidad (insuficiencia renal crónica en hemodiálisis). El 87% de los pacientes presentaban un LH en estadio avanzado (III-IV) y el 75% tenían síntomas B. El Índice Pronóstico Internacional fue de 2-3 en el 37% de los pacientes y 4-7 en el 50%. La mediana del Índice de comorbilidad de Charlson ajustado para la edad fue de 5 puntos (3-7). Tres pacientes (37%) habían recibido un régimen quimioterápico previo de primera línea (ABVD, CMOPP) que tuvo que interrumpirse por toxicidad hematológica.

**Resultados:** Los pacientes recibieron una mediana de 4 (1-8) ciclos de PVAG. Cinco pacientes (62%) recibieron ≥ 4 ciclos, de los cuales 4 alcanzaron una respuesta completa (RC) y uno una respuesta parcial por lo que se administró radioterapia local alcanzando una RC. Todos ellos se mantienen vivos y en RC tras una mediana de seguimiento de 21 meses (9-34 meses). Dos pacientes suspendieron el tratamiento tras el primer ciclo por toxicidad y uno de ellos además por progresión del LH (LLC con cuatro líneas de tratamiento previas y posterior transformación a LH). Un paciente falleció tras el primer ciclo por un choque séptico en contexto de neutropenia febril, siendo este paciente el de mayor edad de la serie (82 años) y con el mayor índice de co-morbilidad. La toxicidad hematológica grado III/IV de la OMS asociada al tratamiento se observó en el 50% de los pacientes y la extrahematológica en el 37% de los pacientes.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, PVAG es un tratamiento eficaz (tasa global de respuestas 62%) y seguro para pacientes ancianos con LH. Sin embargo, para los pacientes ≥80 años es un régimen de toxicidad significativa en los que estaría contraindicado su uso.

**PC-215**

**UTILIDAD DE LA PET-TC EN LA EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA PRECOZ AL TRATAMIENTO EN LINFOMA NO HODGKIN**

Herráez Albendea MDM, Jarilla Fernández MDC  
Hospital Santa Bárbara Puertollano (Ciudad Real)

Los linfomas son neoplasias malignas del sistema linfático derivadas de los linfocitos en cualquiera de sus estadios de diferenciación. Se dividen en dos grandes grupos: Linfoma de Hodgkin (LH) y Linfoma no Hodgkin (LNH) pudiendo diferenciar dentro de este último grupo neo-

plasias de células B (LNH-B) y neoplasias de células T y de célula NK (natural killer)(LNH-T).

**Pacientes y Métodos:** En este estudio retrospectivo valoramos la utilidad de la PET-TC tras los primeros ciclos de tratamiento quimioterápico en la predicción de la respuesta al tratamiento en una serie de pacientes diagnosticados de LNH en nuestro centro. Se revisaron las historias clínicas de 46 pacientes con diagnóstico de LNH, evaluados y tratados entre enero de 2008 y diciembre de 2014. Se realizó en cada uno de ellos una PET-TC en tres tiempos: 1) basal, 2) tras recibir el tercer ciclo de tratamiento quimioterápico (valoración respuesta precoz) y 3) posteriormente a la finalización del tratamiento (valoración de la respuesta final). La interpretación del estudio se realizó mediante el valor de captación estandarizado (SUV), que refleja la actividad detectada en una lesión en función de la dosis del marcador inyectada y del peso del paciente. Se utilizó el valor de captación estandarizado máximo (SUVmax) para valorar la respuesta al tratamiento, según la captación de las lesiones. Se definió como indicador de buena respuesta (IBR) una reducción del SUVmax superior al 50%, determinando la respuesta metabólica completa (RMC) al final del tratamiento en ausencia de captación. Las características clínicas de los pacientes se resumen en la Tabla 1. La mediana de SUVmax fue 10.4(2.3 -36.5). La respuesta precoz al tratamiento fue IBR en el 100% de los pacientes de la estadificación inicial y en el 25% de los pacientes con recidiva. Tras finalizar el tratamiento, del grupo correspondiente a la estadificación inicial, 36 pacientes (90%) con IBR consiguieron RMC y 4 pacientes (10%) respuesta metabólica parcial (RMP). De los 4 pacientes que desarrollaron RMP un paciente desarrolló una nueva neoplasia no relacionada con su proceso hematológico basal. De los pacientes con recidiva, 2 de ellos (50%) con IBR, consiguieron alcanzar RMC y otros 2 (50%) progresaron.

**Conclusión:** La PET-TC permite mejorar la estadificación inicial de la enfermedad, realizar una aproximación pronóstica, monitorizar la respuesta a las terapias iniciadas, así como modificar el tratamiento de forma precoz en los pacientes no respondedores.

**PC-216**

**LINFOMA B DIFUSO DE CELULA GRANDE PRIMARIO DE APARATO DIGESTIVO. REVISION DE 14 CASOS EN UN SOLO CENTRO**

Diaz Jordan Bolivar L, Diaz Jordan Bolivar L, Meijon Ortigueira MDM, Moreno Lopez MDP, Burgos Garcia A, Alves Ferreira FJ, Garcia Fernandez E, Broce Cossu Anadi A, Muñoz Gama AM, De Ramon Ortiz CJ, Martinez Velandia AM, Cortez Clemente SD, Reguera Ortega JL, De Soto Alvarez T, Sanchez Vadillo I, Jimenez Yuste V, Canalez Albendea MA

Hospital Universitario La Paz

**Introducción:** El tracto gastrointestinal es el sitio más común de afectación extraganglionar de los LNH-B. Esta localización condiciona significativamente tanto el pronóstico como la actitud terapéutica. El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar la experiencia en el manejo de este tipo de linfoma en un único centro.

Tablas 1.

CARACTERISTICAS	LNHBDCG GASTROINTESTINAL
Edad al diagnóstico:	
- Menor de 60 años	85.7%
- Mayor de 60 años	14.3%
Sexo:	
- Hombre	64.2%
- Mujer	35.2%
Localización:	
- Gástrica	9
- Intestino delgado	4
- Intestino grueso	1
ECOG al diagnóstico	
- 1-2 puntos	9
- 3-4 puntos	5
Incidencia de perforación	
- Gástrica	0/9 (0%)
- Intestino delgado	4/4 (100%)
- Intestino grueso	0/1 (0%)

Linfoma B difuso de células grandes gástrico. Se observa lesión ulcerada sobre elevada que condiciona efecto de estenosis de la luz. Fuente: Unidad de Endoscopia. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario La Paz.

**Métodos:** Se han analizado de forma retrospectiva desde enero/2010 hasta mayo/2015 un total de 110 casos diagnosticados de LNH-B difuso

de células grandes, de los cuales 14 cumplieron con los criterios de linfoma gastrointestinal primario. Se recogieron datos epidemiológicos, endoscópicos, tratamiento y complicaciones médico/quirúrgicas y tiempo de supervivencia desde el diagnóstico.

**Resultados:** De la población estudiada, la mediana de edad fue 74 años (intervalo 25-93 años), El 85,7% fueron mayores de 60 años, el 64,2% varones y la principal localización fue gástrica (64,2%). La expresión clínica constante fue dolor abdominal, síndrome constitucional y anemia. Endoscópicamente predominaban las lesiones ulceradas (únicas o múltiples) con retención secundaria a estenosis. En 4 pacientes fue necesaria cirugía urgente por perforación intestinal, demostrando afectación de intestino delgado en todos ellos, falleciendo los 4 pacientes antes de iniciar tratamiento. En los 10 pacientes restantes, el tratamiento quimioterápico de primera línea fue el esquema R-CHOP modificado (primer ciclo sin rituximab y adriamicina al 50% de la dosis total) por 4-6 ciclos, con respuesta en todos los casos. Con mediana de seguimiento de 40 meses, han recaído 4 pacientes. De ellos, 1 paciente recibe tratamiento de rescate con esquema R-GEMOX, sin respuesta tras 4 ciclos, falleciendo por hemorragia digestiva, 2 pacientes han recibido R-ESHAP y posterior TAPH, alcanzando remisión completa, y un paciente presentó recaída posterior como Linfoma de Hodgkin clásico, recibiendo tratamiento según protocolo COPP por 6 ciclos, alcanzando remisión completa. Otro paciente ha fallecido en remisión por comorbilidades asociadas.



Figura 1.

**Conclusiones:** Las características clínicas/endoscópicas de nuestra serie son similares a los estudios previos, destacando la elevada tasa de mortalidad asociada a localización en intestino delgado secundaria a perforación. La modificación del esquema R-CHOP es eficaz y segura en el tratamiento del linfoma gástrico. El régimen R-ESHAP+TAPH es el esquema de elección como tratamiento de rescate.

**PC-217**

**COMPARACIÓN DE TRES ÍNDICES PRONÓSTICOS EN EL LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN LA ERA DEL RITUXIMAB**

Tercero-Mora Rodríguez M, Parra Salinas Í, Caballero Navarro G, Rubio Martínez A, Andrade Campos M, Delgado Beltrán P, Calvo Villas JM

Hospital Universitario Miguel Servet

**Introducción:** El uso de Rituximab (R) combinado con quimioterapia para el Linfoma No Hodgkin B Difuso de Células Grandes (LDCG-B) ha marcado una modificación en el *International Prognostic Index* (IPI) con la creación de nuevas escalas como el *Revised IPI* (R-IPI), el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN-IPI) o el *European modified scoring* (m(NCCN)-IPI) aplicable a la población mayor de 60 años.

**Objetivo:** El objetivo del estudio ha sido comparar la predicción del pronóstico de los tres índices, el IPI, el NCCN-IPI y el m(NCCN)-IPI en los pacientes con LNHBDCG tratados con esquemas de R-quimioterapia en nuestro centro.

**Pacientes y Método:** Se analizaron retrospectivamente 89 pacientes, 49

varones y 40 mujeres, diagnosticados de LDCG-B que recibieron R-quimioterapia entre Noviembre de 1999 y Junio de 2014. La edad mediana fue 68 años (rango 23-92). Se estratificaron según las clasificaciones pronósticas IPI y NCCN-IPI. El m(NCCN)-IPI se aplicó a los pacientes >60 años, (*Melchart et cols. Br J Haematol, 2015*) asignando dos puntos adicionales a los niveles de albúmina <3,5 mg/dl. Se utilizó el test exacto de Fisher para variables cualitativas y el método de Kaplan Meier para análisis de supervivencia.

**Resultados:** La mediana de seguimiento fue 34 meses (rango 1-160 meses). El 50% de los pacientes tenían un ECOG >1, 12% >1 localización extranodal al diagnóstico, el 64% estadios Ann-Arbor III y IV y el 32,6% LDH elevada. El 94% recibió R-CHOP como primera línea de tratamiento. La respuesta global fue 79% (remisión completa 40%). La Tabla 1 muestra la distribución de los pacientes según los índices pronósticos IPI y NCCN-IPI en todos los casos y m(NCCN)-IPI en los >60, y se refleja la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) a 3 años.

**Tabla 1. SLE y SG según NCCN-IPI e IPI en todos los pacientes y NCCN-IPI alternativo y m(NCCN)-IPI en pacientes >60 años.**

SLE y SG según el NCCN-IPI y el IPI en todos los pacientes						
Grupo de riesgo	NCCN-IPI			IPI		
	n	SLE a 3 años (%)	SG a 3 años (%)	n	SLE a 3 años (%)	SG a 3 años (%)
Bajo	10	76	100	20	84	100
Intermedio-bajo	31	67	65	34	57	61
Intermedio-alto	38	46	55	20	46	52
Alto	7	33	25	14	34	34

SLE y SG según NCCN-IPI e IPI en pacientes >60 años						
Grupo de riesgo	NCCN-IPI			IPI		
	n	SLE a 3 años (%)	SG a 3 años (%)	n	SLE a 3 años (%)	SG a 3 años (%)
Bajo	2	100	100	10	88	100
Intermedio-bajo	16	79	51	23	56	55
Intermedio-alto	32	45	46	13	55	49
Alto	7	33	25	13	28	18

SLE y SG según el NCCN-IPI alternativo y el m(NCCN)-IPI en pacientes >60 años						
Grupo de riesgo	m(NCCN)-IPI			NCCN-IPI Alternativo		
	n	SLE a 3 años (%)	SG a 3 años (%)	n	SLE a 3 años (%)	SG a 3 años (%)
Bajo	-	-	-	7	83	100
Intermedio-bajo	4	75	100	39	39	44
Intermedio-alto	35	59	63	-	-	-
Alto	10	27	20	13	19	35

**Conclusiones:** En los pacientes que reciben R-quimioterapia en primera línea el NCCN-IPI mejora la clasificación pronóstica del IPI mientras el m(NCCN)-IPI no mostró mejor estratificación que el NCCN-IPI en los pacientes >60 años. En nuestro pequeño estudio el NCCN-IPI fue útil para la clasificación pronóstica de los pacientes con LDCG-B que han recibido R-quimioterapia en inducción y debería ser validado en diferentes grupos de pacientes.

**PC-218**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE UNA SERIE DE 77 PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN DIAGNOSTICADOS EN UN MISMO CENTRO. VALOR PREDICTIVO DEL PET/TC PRECOZ**

Donato Martín EM<sup>1</sup>, Varzaru Andreea M<sup>1</sup>, Escrivá Vicedo A<sup>2</sup>, García Fera A<sup>1</sup>, Mariaga Ospin Luz E<sup>1</sup>, Mascarell Vidal M<sup>3</sup>, Sayas Lloris M<sup>3</sup>J<sup>1</sup>, Ribas García P<sup>1</sup>, Fernández Zarzoso M<sup>1</sup>, Marco Buades J<sup>1</sup>, Fernández Llavador M<sup>3</sup>J<sup>1</sup>, Panero Ruiz M<sup>1</sup>, Juan Marco M<sup>3</sup>L<sup>1</sup>, Pedreño Miñana M<sup>1</sup>, Cejalvo Andújar M<sup>3</sup>J<sup>1</sup>, Tolosa Muñoz A<sup>1</sup>, Del Arco A<sup>1</sup>, De la Rubia Comos J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Dr Peset, <sup>2</sup>Hospital de Requena, <sup>3</sup>Hospita Dr Peset

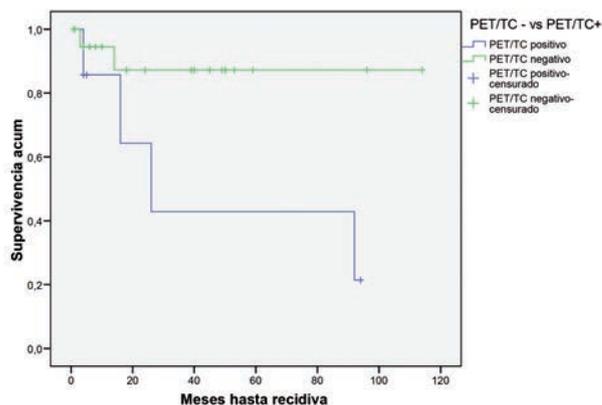
**Introducción:** El Linfoma Hodgkin presenta una alta tasa de curación con los tratamientos actuales, el objetivo de nuestro trabajo es describir y analizar la experiencia de nuestro centro y confirmar el papel predictivo del PET/TC precoz realizado tras el 2º ciclo de quimioterapia (QT).

**Métodos:** Se analizaron un total de 77 pacientes diagnosticados de LH entre Enero 2000-Marzo 2015. La edad media fue de 41±1.8 (15-82) con un 59% ≤45 años. El 17.9% presentó Hb <10.5g/dl, el 40.6% LDH ≥243U/l, el 35.9% albumina <40 gr/dL y el 41.5% VSG ≥50mm. Al diagnóstico el 93.4% presentaba un ECOG<2 con un 41% de Estadios III-IV. El 14.7% de los pacientes presentaban masa bulky mediastínica y el 24.4% afectación extraganglionar. Los pacientes fueron tratados de manera uniforme teniendo en cuenta la edad y ECOG. Todos los pacientes recibieron tratamiento con QT, el 55.1% en combinación con Radioterapia (RT). Se realizó valoración precoz con PET/TC tras 2º ciclo de QT en 27 pacientes con resultado negativo en el 74.1% de los casos. Se ha realizado un análisis descriptivo de la serie completando el análisis con un estudio de supervivencia global (SG) y de supervivencia libre de

evento (recaída o muerte) (SLE) utilizándose el Test de log Rank y el Test de regresión de Cox. Se ha utilizado el paquete estadístico SPSS (v15.0).

**Resultados:** El 94.9% recibió QT 1ª línea con ABVD alcanzando un 89.6% de Remisiones completas (RC). El 11.5% de la serie presentó al menos una recaída, que fue precoz (<1 año) en el 77,8% de los casos. En la actualidad el 85.9% se encuentra en RC y un 10.3% ha fallecido, el 12.5% por causas no relacionadas. Con una mediana de seguimiento de 63.5 meses, la mediana de SG no se ha alcanzado. Las variables que influyeron de forma desfavorable en la SG fueron; Edad >60 años (p=0.004), ECOG ≥2 (p=0.006), Afectación extraganglionar (p=0.001), no alcanzar RC (p=0.000) y sufrir al menos 1 recaída (p=0.014). La mediana de SLE no se ha alcanzado. Las variables que influyeron de forma desfavorable en la SLE fueron PET/TC precoz positivo (p=0.044) y las mismas variables que para la SG. En el análisis multivariante de SG permanecieron con influencia negativa la edad>60 años (p=0.007), no alcanzar RC (p=0.000) y la afectación extraganglionar (p=0.002). En el análisis multivariante de SLE permanecieron con influencia negativa las mismas variables que para la SG y presentar al menos 1 recaída (p=0.002).

**Funciones de supervivencia**



**Figure 1. SLE según valoración con PET/TC precoz.**

**Conclusiones:** El presente análisis nos ofrece una visión detallada de los LH diagnosticados en nuestro centro confirmando una excelente SG y SLE. La valoración precoz con PET/TC presenta un alto valor predictivo negativo que ayuda a individualizar el tratamiento del paciente y con ello a reducir la toxicidad secundaria al tratamiento.

**PC-219**

**ESTUDIO RETROSPECTIVO UNICÉNTRICO DE LA EFICACIA DE BRENTUXIMAB EN LINFOMA DE HODGKIN O LINFOMA T/NK ANAPLÁSICO REFRACTARIO O EN RECAÍDA**

Llamas Poyato MJ, Chic Acevedo C, Díez López G, Yébenes Ramírez M, Marí Jiménez P

Hospital Universitario Reina Sofia

**Introducción:** Brentuximab Vedotin es un anticuerpo conjugado formado por un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD30 (immunoglobulina G1 [IgG1] química recombinante) que se une de forma covalente al agente antimicrotúbulos monometil auristatina E. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en recaída o refractario después de trasplante autólogo de células madre o después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica; y en pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico en recaída o refractario.

**Pacientes y Métodos:** Hemos analizado de forma retrospectiva 6 pacientes tratados en nuestro centro con Brentuximab Vedotin desde Octubre de 2013 a Julio de 2014 a dosis de 1,8 mg/kg; 4 de ellos afectados de Linfoma Hodgkin y 2 de Linfoma T/NK anaplásico en recaída o progresión. 4 eran hombres y 2 mujeres. La mediana de edad al diagnóstico fue de 18.5 años (16-40). Todos ellos presentaban un estadiaje de Ann-Arbor entre II-IV y afectación extranodal. De los pacientes afectados de Linfoma de Hodgkin 3 presentaban masa bulky al diagnóstico y otros 3 afectación pulmonar.

La mediana de líneas de tratamiento previas a la administración de Brentuximab fue de 2.5 (1-4) y dos de ellos se sometieron a Auto-TPH. 4 de los pacientes consiguieron alcanzar una respuesta completa previa al tratamiento con Brentuximab mientras los otros dos continuaban siendo refractarios. El resto de características basales se detallan en tabla 1.

**Resultados:** La mediana de ciclos de Brentuximab fue de 3.5 (3-9). 5 pacientes alcanzaron remisión completa (RC) tras el tratamiento con Brentuximab mientras que un paciente progresa intratratamiento siendo el único que no pudo recibir TPH estando actualmente en 4ª línea de tratamiento. Todos los pacientes han alcanzado una reducción del SUVmax tras finalizar tratamiento superior al 80% (incluido el paciente que posteriormente recayó ante la ausencia de donante). Los otros cinco pacientes fueron sometidos a TPH: Auto-TPH (n=1), Alo-TPH (n=2), Haplo-TPH (n=2). Tan sólo un paciente ha recaído post-TPH (a los 7 meses) en tratamiento actual con Brentuximab de rescate previo a infusión de linfocitos del donante (ILD). La mediana de supervivencia global tras la administración de Brentuximab fue de 10 meses (8-16); La mediana de supervivencia libre de progresión tras administración de Brentuximab fue de 9.5 meses (6-16). Actualmente los 6 pacientes están vivos: 4 en RC, 1 en recaída y otro en progresión; Estos dos últimos pendientes de evaluación tras quimioterapia de rescate.

**Tabla 1. Características basales.**

CARACTERÍSTICAS BASALES	N
Sexo (masc/fem)	4/2
<b>Enfermedad de base</b>	
Linfoma Hodgkin, cel.mixta	2
Linfoma Hodgkin, esc.nodular	2
Linfoma T-NK anaplásico ALK+/-	1/1
<b>Estadío</b>	
II	2
III	2
IV	2
Síntomas B SI/NO	4/2
Afectación pulmonar SI/NO	3/3
Masa Bulky SI/NO	3/3
<b>Nº líneas previas</b>	
1	1
2	2
3	2
4	1
<b>Mejor respuesta previa a Brentuximab</b>	
Respuesta completa	4
Refractario/Progresión	2
Auto-TPH previo SI/NO	2/4

**Conclusiones:** A pesar del pequeño número muestral de nuestra serie, Brentuximab parece una buena opción de rescate en pacientes con Linfoma Hodgkin/Linfoma T/NK anaplásico en recaída o progresión incluso en pacientes trasplantados previamente. También parece válido como terapia de inducción hacia un nuevo trasplante.

**PC-220**

**ANÁLISIS DEL ESQUEMA CHOPMOD+ MTX+ TIT EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE LINFOMAS NO HODGKIN T**

González Fernández A<sup>1</sup>, García Fortes M<sup>1</sup>, Sánchez Bazán I<sup>2</sup>, Rivas Luque M<sup>1</sup>, Fernández Fernández A<sup>1</sup>, Cabrera Ruíz F<sup>1</sup>, Espeso de Haro M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Virgen de la Victoria. Málaga; <sup>2</sup>Hospital Regional. Málaga

**Introducción:** Las neoplasias de células T periféricas son un grupo biológica y clínicamente heterogéneo, con proliferación de linfocitos post-tímicos. Las células NK están estrechamente relacionadas por lo que se consideran dentro del mismo grupo de enfermedades. Los regímenes que incluyen antraciclinas se han consolidado como opciones de primera línea dentro del grupo de linfomas no Hodgkin T (LNH T). El estándar actual es la combinación de CHOP junto con Etopósido (CHOEP).

**Desarrollo:** Hemos analizado a todos los pacientes con LNH T entre los años 1995-2013 y por las características de su linfoma al diagnóstico han sido seleccionados para recibir tratamiento con el esquema CHOP modificado +MTX+TIT, utilizado previo a la estandarización de CHOEP. El régimen empleado en nuestro centro consistía en ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 2 y 3. Adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> día 1, Vincristina 1.4 mg/m<sup>2</sup> en día 1, Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> los días 1-5. Metotrexate 100 mg/m<sup>2</sup> en bolo el día 10 seguido de infusión i.v continua durante 30 horas de 1500 mg/m<sup>2</sup>. Rescate con lederfolín 125 mg/m<sup>2</sup> cada 6 horas, 36 horas posteriores al inicio de la infusión de MTX. Además de esto neuroprofilaxis con triple droga (vía intratecal de 15 mg de metotrexate, 40 mg de citarabina intratecal y esteroides (hidrocortisona 100 mg). De los 29 LNH T, 13 de ellos fueron seleccionados para recibir este esquema. En la tabla 1 se clasifican en función de la edad y subtipo de linfoma. De 4 linfomas NH T periféricos (LTP NOS) 3 de ellos alcanzaron RC (2 se mantienen en la actualidad, el tercer paciente sufrió recaída sin respuesta a posteriores líneas y éxitus) y 1 RP, que finalmente fue rescatado hasta RC en líneas posteriores. De 7 LNH Anaplásicos (ALCL), 3 de ellos mantuvieron RC y el resto fueron rescatados con otras líneas de tratamiento, en la actualidad 6 se encuentran en RC y un fallecimiento. Solo un paciente con LNH angioinmunoblástico (AILT) fue seleccionado para este protocolo con RC mantenida actualmente tras consolidación con autotrasplante (auto TPH). El único paciente con Linfoma NK nasal (NKTCL) progresó intratratamiento y falleció por sepsis. La tasa de respuesta global inicial ha sido del 84.6% (11 pacientes), RC del 61.5% (8) y RP del 23.1% (3). De los pacientes con RC inicial, 6 continúan (46.2%). Únicamente 3 pacientes han recibido autoTPH.

**Tabla 1.**

Diagnóstico	Numero pacientes	Media edad	%			
			Hombres	Estadio III/IV	M.O +	IPI alto
LTP NOS	4	53	50	75	75	50
AILT	1	51	0	100	0	0
ALCL	7	37	57	42	0	29
NKTCL	1	55	0	0	0	100

**Conclusiones:** 1.- El esquema CHOPm+MTX+TIT utilizado en nuestro centro, obtiene mejores respuestas que CHOP estándar, sería preciso un mayor número de pacientes para obtener mejor grado de evidencia significativa. 2.- Este resultado es independiente del subtipo de LNH T y elegible en pacientes con necesidad de profilaxis neuromeningea.

**PC-221**

**SOPORTE NUTRICIONAL PARENTERAL EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO**

Sevillano Ruiz-Mateos C, Fernández Valle MDC, Cueller García C, Muñoz León JA, Domenech Cienfuegos I, Vilchez López FJ, Fernández Anguita MJ, Martínez Bautista MJ, Martín Reina MV, Capote Huelva FJ, Marchante Cepillo I, Paz Coll A

H.U. Puerta del Mar

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades hematopoyéticas clonales, caracterizadas por la presencia de alteraciones morfológicas y funcionales de las células de las diferentes líneas hematopoyéticas y citopenias a pesar de una médula ósea normo o hiper celular. El curso clínico es muy variable pero, generalmente, la supervivencia es inferior a 2 años y frecuentemente evolucionan a leucemia aguda. Las principales causas de muerte son las infecciones y hemorragias derivadas del fallo medular. El tratamiento depende del riesgo en el que se engloba el SMD. Actualmente en los de alto riesgo el único tratamiento potencialmente curativo es el TPH alogénico aunque hoy día el uso de los agentes hipometilantes ha permitido cambiar la historia natural de la enfermedad, prolongar la supervivencia y reducir el riesgo de transformación en una leucemia aguda.

**Material y Método:** MATERIAL Y MÉTODO: Analizamos un total de 28 pacientes desde agosto 2013 hasta mayo 2015 con diagnóstico de SMD y seleccionamos aquellos con riesgo alto según el International Prognostic Scoring System (IPSS) y complicaciones infecciosas en algún momento, resultando un total de 7 pacientes, 5 hombres (71,4%) y 2 mujeres (28,6%), con edad media al diagnóstico 71,8 años y mediana 73 años (rango: 63-78).

**Resultados:** Atendiendo a los tipos de SMD encontramos 2 (28,5%) citopenias refractarias con displasia multilinea (CRDM), 3 (42,8%) anemias refractarias con exceso de blastos (AREB) tipo I, 1 (14,3%) AREB tipo II

y 1 (14,3%) AREB tipo I con mielofibrosis (MF). Respecto a las complicaciones infecciosas, salvo una infección por el virus de la Gripe A, todas las restantes fueron bacterianas aislándose diferentes microorganismos en sólo 3 pacientes. Uno con Citrobacter Koseri en orina, otro con Clostridium Septicum en sangre y un tercero con varios cultivos positivos, E. coli en orina, Cándida albicans en esputo, C. Difficile en heces y E. coli y Klebsiella Pneumoniae en sangre. Hubo 3 pacientes (42,8%) con infección de origen respiratorio, 1 (14,3%) con Gangrena gaseosa, 2 (28,6%) con foco múltiple y 1 (14,3%) sin foco conocido. El 57% presentaba EPOC previo al diagnóstico del SMD. 5 pacientes (71,4%) se transformaron en leucemia mieloide aguda (LMA) con una media de 11,4 meses desde el diagnóstico del SMD. Todos los pacientes recibieron Azacitidina en dosis estándar (75 mg/m<sup>2</sup> x 7 días durante 4 semanas) requiriendo dosis reducida (x 5 días) en sólo uno de los casos. 4 (57,1%) recibieron además otras pautas quimioterápicas (FLUGA y/o Idarubicina/Citarabina). El 85,7% de los pacientes (6) presentaban Trombopenia severa (<20.000/ml). 3 pacientes han tenido hemorragia grave, 1 hemoptisis y 2 hemorragias cerebrales. Actualmente sólo 2 pacientes (28,6%) están vivos y 5 (71,4%) éxitos con una supervivencia media de 15,8 meses.

**Conclusiones:** Las complicaciones infecciosas, fundamentalmente bacterianas, parecen ser las más frecuentes en los pacientes con SMD de alto riesgo y conllevan una alta mortalidad. Tal como concluyen otros estudios previos, la trombopenia severa (<20.000/ml plaquetas) parece ser un factor predictor para las infecciones.

**PC-384**

**DOXORRUBICINA LIPOSOMAL VS CONVENCIONAL EN LNH B: SIMILAR EFICACIA MENOR TOXICIDAD. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE COHORTES**

Acuña Cruz E, Cannata Ortiz J, García-Noblejas A, Arranz Saez R  
Hospital Universitario de La Princesa

**Introducción:** Las antraciclinas son clave en el tratamiento del Linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) y su efecto adverso dosis limitante es la cardiotoxicidad. La disminución de estos efectos a corto y largo plazo es prioritaria para optimizar el tratamiento debido al incremento de la incidencia en una población cada vez mayor y con más comorbilidades y, la buena expectativa de vida alcanzada con la inmunoterapia. La doxorubicina liposomal (DL) ha demostrado un mejor perfil de toxicidad en estudios Fase II. No conocemos datos de eficacia en LDCGB en estudios controlados.

**Tabla 1.**

Variables	Grupo A (Control) N=60	Grupo B (Myocet®) N=18	p
Edad (rango)	67 (41-87)	77 (58-88)	0,001
Sexo (H/M)	27/33	9/9	0,28
ECCO			0,617
0-1	56 (93%)	16 (89%)	
>2	4 (7%)	2 (11%)	
Diagnóstico histológico			0,318
LDCGB	49 (82%)	16 (89%)	
LF 3a	7 (12%)	-	
LF 3b o transformado	4 (6%)	2 (11%)	
Estadio Ann Arbor			0,567
I-II	18 (30%)	7 (39%)	
III-IV	42 (70%)	11 (61%)	
R-PI			0,715
0-1	12 (20%)	5 (29%)	
2-3	27 (45%)	9 (53%)	
4-5	14 (23%)	3 (18%)	
Síntomas B			0,179
No	22 (37%)	10 (56%)	
Si	38 (63%)	8 (44%)	
Comorbilidades			
HTA	24 (40%)	13 (72%)	0,03
DM	3 (5%)	2 (11%)	0,376
DL	11 (18%)	5 (28%)	0,506
Tabaquismo	15 (25%)	2 (11%)	0,331
Cardiopatía conocida			0,026
FA	6 (10%)	2 (11%)	
IAM	-	3 (17%)	
Otras alteraciones	-	1 (6%)	
FEVI			0,007
<50%	2 (4%)	5 (29%)	
>50%	52 (96%)	12 (71%)	
ND	5 (8%)	-	
Esquemas de Tratamiento			
R-CHOP o CHOP	51 (85%)	18 (100%)	
R-MegaCHOP	6 (10%)	-	
R-MiniCHOP	2 (3%)	-	
R-VALCOP-Melo	1 (1%)	-	
Tratamiento de Consolidación			
Radioterapia	4 (7%)	5 (28%)	
Radio-inmunoterapia	2 (3%)	1 (6%)	
TASPE	2 (3%)	-	
Mantenimiento	3 (5%)	-	

LDCGB Linfoma difuso de célula grande B, LF Linfoma foliular, HTA Hipertensión arterial, DM Diabetes Mellitus, DL Dislipemia, FA Infarto de miocardio, IAM Infarto agudo de miocardio, FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ND no disponible, TASPE Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

**Objetivo:** Analizar la eficacia y toxicidad de la DL (Myocet®) en pacientes con LDCGB y factores de riesgo cardiovascular/cardiopatía, frente a una población control tratada de forma estándar durante el mismo período.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de cohortes que compara 2 grupos de pacientes con LDCGB *de novo*, tratados con Doxorubicina convencional vs liposomal, con una relación 3.3:1, para aumentar la potencia estadística y disminuir el sesgo. Los criterios para indicar DL fueron: FEVI <50%, factores de riesgo cardiovascular y antecedentes de cardiopatía. Se analizó la respuesta global (RG), completa/incierta (RC/RCi), supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). La toxicidad se evaluó según CTCA, v.4.0. El paquete estadístico fue SPSS v18.0.

**Resultados:** Se seleccionaron 78 pacientes tratados entre marzo 2006 y junio 2012: 60 pacientes en el grupo control (grupo A) y 18 en el grupo de estudio (grupo B). En la tabla 1 se muestran las características, observándose homogeneidad, excepto en la FEVI <50%, mayor edad e historia de HTA en el grupo B. **Eficacia:** 69 fueron evaluables para respuesta, con una tasa de RG y de RC+RCi similares en ambos grupos (tabla 2). En 17 pacientes se consolidó la respuesta, 22% en el grupo A y 40% en el grupo B. Con una mediana de seguimiento de los vivos de 4,3 años (0,74 - 8 años), la SG y SLP a 7 años fue de 64%±13% y 55%±7%, respectivamente (medianas no alcanzadas), sin diferencias entre ambos grupos (64% vs 77% y 56% vs 55%). **Toxicidad:** hematológica 43% vs 11% (p=0.013), neutropenia grado III 43% vs 6% (p=0.004) y neutropenias febriles 37% vs 11% (p=0.045). Se observaron 4 (5%) eventos cardíacos en el grupo B: 1 insuficiencia cardíaca y 3 arritmias. Actualmente, 61 (78%) pacientes permanecen vivos y sin enfermedad: 46 (77%) en el grupo A y 15 (83%) en el grupo B.

**Tabla 2.**

Respuesta	Grupo A (Control)	Grupo B (Myocet®)	p
R. Global	49 (81.7%)	15 (83.3%)	>0,999
RC + RCi	42 (70%)	15 (83.3%)	0,368
RP	7 (11.7%)	-	-
Progresión	3 (5%)	2 (11.1%)	
No evaluables	8 (13.3%)	1 (5.6%)	

RG respuesta global, RC remisión completa, RCi remisión completa incierta, RP remisión parcial.

**Conclusiones:** En este estudio se observa que la DL asociada a la inmunoterapia en pacientes frágiles obtiene una eficacia similar a la Doxorubicina convencional y muestra una toxicidad menor a la esperada. (Agradecemos a TEVA su colaboración)

## Síndromes linfoproliferativos crónicos

PC-222

### CARACTERIZACIÓN BIOLÓGICA DE LA TRICOLEUCEMIA CLÁSICA: ESTUDIO DE 26 CASOS

Ferrer del Álamo A<sup>1</sup>, Salido M<sup>1</sup>, Calull A<sup>1</sup>, Bellosillo B<sup>1</sup>, Puigdecamet E<sup>2</sup>, Arenillas L<sup>1</sup>, Calvo X<sup>1</sup>, Melero C<sup>1</sup>, Pairet S<sup>1</sup>, Costan B<sup>1</sup>, Abella E<sup>3</sup>, Salar A<sup>3</sup>, Luño E<sup>4</sup>, Lis MJ<sup>5</sup>, Lemes A<sup>6</sup>, Raya JM<sup>7</sup>, Navarro José T<sup>8</sup>, Costilla L<sup>9</sup>, De La Banda E<sup>10</sup>, Azaceta G<sup>11</sup>, Salido E<sup>12</sup>, Solé F<sup>13</sup>, Espinet B<sup>1</sup>, Serrano S<sup>1</sup>, Florensa L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratori de Citologia Hematològica. Citogenètica i Biologia Molecular. Servei de Patologia. Hospital del Mar-IMIM. Barcelona. \*En representació del Grup Español de Citologia Hematològica (GECH); <sup>2</sup>Servei d'Anàlisis de Microarrays. Serveis científicotècnics. IMIM-Hospital del Mar. Barcelona; <sup>3</sup>Servei d'Hematologia. Hospital del Mar-IMIM. Barcelona; <sup>4</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo; <sup>5</sup>Servicio de Hematología. Hospital Francisc de Borja. Gandia, Valencia; <sup>6</sup>Servicio de Hematología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria; <sup>7</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife; <sup>8</sup>Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona; <sup>9</sup>Servicio de Hematología. Hospital Miguel Servet. Zaragoza; <sup>10</sup>Laboratori de Citologia Hematològica. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona; <sup>11</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico. Zaragoza; <sup>12</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia; <sup>13</sup>Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras. Badalona, Barcelona

**Introducción:** La tricoleucemia clásica se caracteriza por la presencia de linfocitos vellosos circulantes, esplenomegalia y pancitopenia. Los tricoleucocitos presentan un fenotipo característico (coexpresión de CD11c, CD25, CD103, CD123 y CD200), un genoma estable y mutaciones somáticas del gen *IGHV*. Recientemente se ha descrito la mutación V600E del gen *BRAF* como marcador molecular de esta entidad aunque, excepcionalmente, existen tricoleucemias *BRAF*-V600E negativas, que no presentan mutaciones de *IGHV* y utilizan el gen *V4-34*. El objetivo del presente estudio fue caracterizar la tricoleucemia clásica en sangre periférica (SP) de manera multidisciplinar en una serie de pacientes estudiados de manera homogénea en un único centro.

**Pacientes y métodos:** Se analizaron muestras de SP de 26 pacientes. El estudio morfológico fue llevado a cabo independientemente por dos observadores sobre 200 células. El inmunofenotipo por citometría de flujo, el cariotipo y el estudio mutacional del gen *IGHV* se realizaron según métodos habituales. Para el estudio mediante FISH de la delección 7q32 se utilizaron sondas no comerciales (BACs). La técnica de SNP-A (Genome-Wide Human SNP Array 6.0) se realizó en 9 casos a partir de ADN obtenido de células CD19+ separadas por métodos inmunomagnéticos. Para la realización de los arrays se utilizó la plataforma Affymetrix GS 3000, que permite el análisis del genoma con una resolución de 5-100 Kb. La mutación V600E de *BRAF* se determinó mediante PCR alelo-específica.

**Resultados:** Las principales características clinicobiológicas se muestran en la tabla 1. La forma de presentación más frecuente fue la plaquetopenia (24/26, 92%), 11/26 pacientes (42%) presentaban pancitopenia y 4/26 (15%) linfocitos >4x10<sup>9</sup>/L. En dos enfermos (8%) el motivo de consulta fue esplenomegalia sintomática. Todos los casos analizados expresaban CD11c, CD103 y CD200, con una mediana de células positivas para estos marcadores de 99,5% (53-100%), 93,5% (20-100%) y 99% (45-100%), respectivamente. Por el contrario, 1/26 (4%) y 3/26 (11,5%) no expresaban CD25 y CD123. En dos pacientes se observaron alteraciones en el cariotipo [+5 en un caso; t(3;22)(p14;p12) y del(17)(p11) en el otro]. En tres pacientes con cariotipo normal se identificó una del7q mediante FISH y SNP-A y en un cuarto caso se observó una LOH en 7q36.3 (3,3 Mb). A nivel molecular, 13/15 pacientes (87%) presentaban mutaciones de *IGHV*, con utilización de 11 familias génicas diferentes, siendo la más frecuente *IGHV3-74* (3/15, 20%). La mutación V600E del gen *BRAF* se observó en 13/15 pacientes (87%). Las dos tricoleucemias sin mutación *BRAF* V600E (13%) presentaban genes *IGHV* no mutados y utilización de *V4-34*.

**Conclusiones:** 1. En nuestra serie, la forma de presentación más frecuente de la tricoleucemia clásica fue la plaquetopenia. 2. El 11,5% de los casos no presentaron la pñtada inmunofenotípica característica, siendo CD123 el marcador negativo con mayor frecuencia. 3. La del7q32, característica del linfoma de la zona marginal esplénico pero

también descrita en la tricoleucemia, se identificó en el 17% de pacientes. 4. La negatividad de la mutación V600E de *BRAF* se observó en 2/15 pacientes (13%) y se asoció a la ausencia de mutaciones de *IGHV* y a la utilización de *V4-34*. *Agradecimientos:* PI10/00366, 14/SGR585

Tabla 1.

Característica	N	Porcentaje
Edad mediana (rango)	55 (31-81)	
Sexo (varones)	17 (65%)	65%
ECOG ≤1	24/24	100%
Esplenomegalia	14/22	64%
Por palpación	11/14	79%
Síto ecográfica	3/14	21%
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)*	3,2 (0,9-25,6)	
Linfocitos (x10 <sup>9</sup> /L)*	1,65 (0,5-25,1)	
Linfocitos atípicos*	17% (0-74%)	
Neutrófilos (x10 <sup>9</sup> /L)*	0,95 (0,18-6,7)	
Neutrófilos <2,5x10 <sup>9</sup> /L	22/26	85%
Hemoglobina (g/dL)*	12 (5,5-14,7)	
Hemoglobina <12 g/dL	12/26	46%
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)*	90 (10-392)	
Plaquetas <150 x 10 <sup>9</sup> /L	24/26	92%
LDH elevada	1/24	4%
β <sub>2</sub> -microglobulina elevada	4/19	21%
Componente monoclonal sérico*	2/22	9%
Porcentaje de CD19*	27% (3-91%)	
Porcentaje de CD19 patológicos*	94,5% (19-100%)	
Expresión de CD11c	26/26	100%
Expresión de CD25	25/26	96%
Expresión de CD103	26/26	100%
Expresión de CD123	23/26	88%
Expresión de CD200	21/21	100%
Expresión aberrante de CD2, CD5 o CD10	5/26	19%
Porcentaje de linfocitos en médula ósea*	40% (10-90%)	
Patrón infiltrativo intersticial o difuso	14/16	87%
Cariotipo normal	21/23	91%
Cariotipo alterado	2/23	9%
Cariotipo complejo	0	0
Delección/LOH 7q	4/24	17%
Gen <i>IGHV</i> no mutado*	2/15	13%
Gen <i>IGHV</i> mínimamente mutado*	7/15	47%
Gen <i>IGHV</i> significativamente mutado*	6/15	40%
Utilización de <i>VH4-34</i>	2/15	13%
Mutación V600E de <i>BRAF</i>	13/15	87%

\*Mediana (extremos); †IgG kappa (un caso) e IgG lambda (un caso); ‡Aspirado medular realizado en 19 pacientes. No mutado, homología del 100% respecto de la línea germinal; mínimamente mutado, homología del 97-99,9% respecto de la línea germinal; significativamente mutado, homología <97%.

PC-223

### LA HOMOAGREGACIÓN DEL RECEPTOR FC RIIB INDUCE PROLIFERACIÓN EN CÉLULAS DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Bosch R<sup>1</sup>, Ferrer G<sup>2</sup>, Damle Rajendra N<sup>2</sup>, Gorlatov S<sup>3</sup>, Rai K<sup>4</sup>, Montserrat E<sup>5</sup>, Sierra J<sup>1</sup>, Chiorazzi N<sup>2</sup>, Moreno C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España, <sup>2</sup>Experimental CLL Research and Treatment Program, The Feinstein Institute for Medical Research Manhasset, NY, USA, <sup>3</sup>MacroGenics, Inc. Rockville, MD, USA, <sup>4</sup>Department of Hematology/Oncology LJJ Medical Center, Lake Success, NY, USA, <sup>5</sup>Instituto de Hematología y Oncología. Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, España

**Introducción:** Fc RIIB es un receptor de baja afinidad que inhibe la señalización del receptor de células B (RCB) cuando se produce la coligación entre ambos receptores. A parte de este efecto inhibitorio, se ha descrito que la homoagregación de Fc RIIB induce apoptosis en células B murinas. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la homoagregación de Fc RIIB en células B normales y de leucemia linfática crónica (LLC).

**Métodos:** Se cultivaron células B normales de donantes sanos y células de LLC de pacientes en presencia o ausencia de un anticuerpo específico anti-Fc RIIB humano cedido por MacroGenics. A continuación, se determinó el grado de fosforilación de la proteína inhibidora SHIP y de AKT mediante Western Blot. Asimismo, se determinó la viabilidad, la activación y la proliferación celular por citometría de flujo teniendo en cuenta los porcentajes de células doble negativas para AnnexinaV/TOP-PRO<sup>3</sup>, el porcentaje de células CD69+, y el porcentaje de células que incorporaban EdU, respectivamente.

**Resultados:** En el aspecto molecular, en 17 de los 20 (85%) pacientes con LLC analizados la estimulación de Fc RIIB indujo un aumento en la fosforilación de AKT, mientras que este efecto sólo se observó en una de 10(10%) muestras de células B procedentes de donantes sanos (p<0,01). Al contrario, la homoagregación de Fc RIIB provocó un aumento de la fosforilación de SHIP en 6 de 20 (30%) muestras de pacientes con LLC y 1 de 10 (10%) muestras sanas (p=0.225). El aumento de fosforilación de AKT observado en células de LLC tras la homoagregación de Fc RIIB fue independiente del estado mutacional del gen *IGHV* (*Immunoglobulin heavy-chain variable*) (80% en LLC "mutada" vs. 90% en

LLC “no mutada”,  $p=1.000$ ). Sin embargo, el aumento de la fosforilación de SHIP se observó con más frecuencia en las muestras de LLC “mutada” (50% en LLC “mutada” vs 10% en LLC “no mutada”,  $p=0.141$ ). En la vertiente celular, no se observaron diferencias en la viabilidad ni en la activación en células B normales ni en células de LLC al ser estimuladas mediante anti-Fc RIIb. Sin embargo, se observó un aumento significativo de la proliferación en células de LLC “no mutada” ( $n=14$ ,  $p<0.05$ ), que no se observó en células de LLC “mutada” ( $n=17$ ,  $p=0.225$ ) o células B normales ( $n=10$ ,  $p=0.922$ ) tras la homoagregación de Fc RIIb.

**Conclusiones:** A diferencia de lo descrito en células B murinas, la homoagregación de Fc RIIb en células B humanas y en células de LLC no induce apoptosis. Además, en la LLC, la homoagregación de Fc RIIb dio lugar a la fosforilación de AKT y aumento de proliferación celular, particularmente en los casos de LLC “no mutada”. En LLC “mutada”, en cambio, se observó activación de la proteína inhibidora SHIP en el 50% de las muestras, hecho que podría explicar en parte, las diferencias observadas en la proliferación entre los dos subgrupos de LLC. Estos resultados sugieren que Fc RIIb participa en las señales de supervivencia/proliferación de las células de LLC “no mutada” lo cual contribuiría a explicar al peor pronóstico de las formas “no mutadas” de LLC.

#### PC-224

##### LA SELECCIÓN ANTIGÉNICA INFLUYE EN EL REPERTORIO DE CÉLULAS T EN LA LINFOCITOSIS B MONOCLONAL TIPO LLC Y EN ESTADIOS INICIALES DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Blanco Ares G<sup>1</sup>, Puiggrós A, Gómez-Llonín A, Rodríguez-Rivera M, Vardi A<sup>2</sup>, Stalika E<sup>2</sup>, Abella E<sup>3</sup>, Gimeno E<sup>3</sup>, Senín A<sup>3</sup>, Salido M, Arenillas L, Calvo X, Abrisqueta P<sup>4</sup>, Bosch F<sup>4</sup>, Serrano S, Florensa L, Ferrer A, Stamatopoulos K<sup>2</sup>, Espinet B

<sup>1</sup>Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona, España./Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Programa de Recerca en Càncer, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, España./Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España., <sup>2</sup>Institute of Applied Biosciences, CERTH, Tesalónica, Grecia., <sup>3</sup>Servei d'Hematologia, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, España., <sup>4</sup>Servei d'Hematologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

**Introducción:** En la leucemia linfática crónica (LLC) y la linfocitosis B monoclonal de fenotipo LLC (LBM) se ha descrito un sesgo en el repertorio de genes *IGHV* y receptores de célula B (BCR) estereotipados, sugiriendo una selección antigénica de la clona tumoral. Se desconoce si la selección antigénica influye en el repertorio de células T en LLC, aunque se ha demostrado que el diálogo entre la célula tumoral y la célula T es crucial para la expansión tumoral. Sería relevante profundizar en el repertorio de células T tanto en LLC como LBM, ya que esta última representa una fase temprana en el proceso inmune que conduce a la LLC.

**Objetivos:** Caracterizar el repertorio de la cadena beta del receptor de célula T (TCR) en las poblaciones T CD4+ y CD8+ en LBM y fases iniciales de LLC.

**Pacientes y Métodos:** Se analizaron 11 LBM tipo LLC y 2 LLC-A(0). En dos de las LBM se realizó estudio secuencial tras 9 y 23 meses, respectivamente. Se partió de ARN de fracciones purificadas T CD4+ y CD8+ de sangre periférica. Se amplificaron los reordenamientos *TRBV-TRBD-TRBJ* (protocolo BIOMED2). Los amplicones se estudiaron por clonación (TA Cloning® Kit, Invitrogen) y se secuenciaron. Se definió clonotipo en base a la presencia de genes *TRBV-TRBJ* y secuencias CDR3 idénticos. Se consideraron expandidos aquellos clonotipos detectados dos o más veces en la misma muestra. Para analizar el repertorio de genes *TRBV* se consideraron sólo clonotipos y no reordenamientos totales.

**Resultados:** Se obtuvieron 1.110 reordenamientos productivos (media=38 reordenamientos/muestra, rango=13-58), correspondiéndose con 611 clonotipos diferentes. Se detectaron clonotipos expandidos en todas las muestras CD4+ y CD8+. La fracción CD8+ fue significativamente más oligoclonal: mayor mediana de la frecuencia del clonotipo dominante (26% vs 12%,  $P=0,023$ ) y mediana de la frecuencia acumulada de los clonotipos expandidos (71% vs 41%,  $P=0,002$ ). Para CD4+ y CD8+, el repertorio de genes *TRBV* mostró un importante sesgo: sólo seis genes representaron más de la mitad del repertorio (*TRBV10-3*, *TRBV28*, *TRBV19* y *TRBV6-5* en ambos tipos celulares, además de *TRBV6-1* y *TRBV20-1* para CD4+ o *TRBV6-2/TRBV6-3* y *TRBV27* para CD8+). Los genes *TRBV6-1* y *TRBV20-1* se observaron diferencialmente

expresados en CD4+ vs CD8+ ( $P=0,017$  y  $P=0,020$ , respectivamente). Se detectaron clonotipos idénticos o muy similares en ambas poblaciones T del mismo paciente y entre diferentes casos, sugiriendo una estimulación antigénica común. Al comparar nuestros clonotipos con 5.264 reordenamientos de diferentes entidades se obtuvieron nueve coincidencias, entre ellas clonotipos asociados a infecciones virales (VHS-2 y VHC) y neoplasias de células T (LLGG). El análisis en dos tiempos reveló cambios en la frecuencia de clonas T, aunque al menos una de ellas perduró.

**Conclusiones:** En LBM y LLC-A(0), las células T CD4+ y CD8+ expresan receptores antigénicos restringidos, destacando el papel de la selección antigénica en la definición del repertorio de células T desde estadios tempranos. La existencia de clonotipos compartidos podría sugerir que los antígenos son restringidos, aunque quedaría por determinar si son los mismos antígenos implicados en la selección de la clona tumoral. AGRADDECIMIENTOS: PI11/1621, 14SGR585, Fundació LaCaixa.

#### PC-225

##### LOS PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA DE CÉLULAS T Y NK DE SANGRE PERIFÉRICA MUESTRAN DIFERENTES PATRONES DE DISFUNCIÓN INMUNE EN LA LINFOCITOSIS B MONOCLONAL TIPO LLC Y EN ESTADIOS INICIALES DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Puiggrós Metje A<sup>1</sup>, Blanco G<sup>2</sup>, Rodríguez-Rivera M<sup>1</sup>, Nonell L<sup>3</sup>, Amal M<sup>3</sup>, Abella E<sup>4</sup>, Gimeno E<sup>4</sup>, Abrisqueta P<sup>5</sup>, Bódalo M<sup>3</sup>, Puigdecán E<sup>3</sup>, Salido M<sup>1</sup>, Arenillas L<sup>1</sup>, Calvo X<sup>1</sup>, Bosch F<sup>5</sup>, Serrano S<sup>6</sup>, Florensa L<sup>1</sup>, Ferrer A<sup>1</sup>, Espinet B<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia. <sup>2</sup>Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Program, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona., <sup>3</sup>Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia. <sup>4</sup>Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Program, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona. <sup>5</sup>Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona., <sup>6</sup>Servei d'Anàlisi de Microarrays, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona., <sup>7</sup>Servei d'Hematologia, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona., <sup>8</sup>Servei d'Hematologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona., <sup>9</sup>Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona.

En la leucemia linfática crónica (LLC), los mecanismos de evasión inmune son fundamentales para la expansión tumoral. Se ha descrito una disfunción de las células T CD4+ y CD8+, principalmente en la dinámica del citoesqueleto y la sinapsis inmune. Las células NK constituyen la primera línea antitumoral, aunque su actividad está disminuida en LLC. La disfunción T y NK puede ser relevante en la linfocitosis B monoclonal de fenotipo LLC (LBM) y en fases iniciales de la LLC. Sin embargo, no se ha estudiado en profundidad.

**Objetivos:** Comparar los perfiles de expresión génica de células T CD4+ y CD8+ y células NK de sangre periférica de individuos sanos y pacientes con LBM y LLC-A(0). Caracterizar las posibles disfunciones T y NK en estas entidades.

**Pacientes y Métodos:** Se incluyeron 38 individuos (17H/21M, edad mediana 72años): nueve controles, 15 pacientes con LBM y 14 con LLC-A(0) con linfocitosis absoluta  $<12 \times 10^9/L$ . Las fracciones T (CD4+ o CD8+) y NK (CD56+/CD3-) se aislaron mediante métodos inmunomagnéticos (Miltenyi Biotec). Se extrajo el ARN y se hibridó en un total de 113 Human Gene 2.0 ST arrays (Affymetrix). Las diferencias de expresión génica fueron calculadas con modelos lineales para microarrays en R. Los genes con  $|\log_2FC| > 0,58$  y  $P < 0,05$  se consideraron potencialmente relevantes. Se realizaron estudios funcionales con el programa Ingenuity Pathway Analysis.

**Resultados:** Con respecto a la fracción T CD4+, se observó una clara sobreexpresión génica en LBM y LLC-A(0), fundamentalmente para vías relacionadas con la citotoxicidad (*GZMH*, *GZMB*, *PRF1*, *GNLY*, *SERPING1*, *CLU*, *NKG7* y *FCRL6*), migración y adhesión célula-célula (*RAB31*, *VNN1*, *NEXN*, *TNFSF4*, *ITGB3*, *ITGAM* y *ITGAX*). La LLC-A(0) mostró menos vías activadas, menos genes diferencialmente expresados y menores valores de  $|\log_2FC|$  que la LBM. La detección de algunos genes sobreexpresados relacionados con células Th1 (*CCL5*, *MAP3K8*, *IL18RAP*, *NKG7*, *GZMH* y *PRF1*) sugiere una desviación hacia este fenotipo en el eje Th1-Th2. En contraste con la desregulación de la migración, adhesión y citotoxicidad previamente descrita en la fracción T CD8+, los análisis funcionales no revelaron diferencias significativas en estas vías en ninguna de las dos entidades. Por lo que se refiere a la fun-

ción de las células NK, se detectó inhibición tanto en LBM como en LLC-A(0), esta última con mayor disfunción (mayor número de genes diferencialmente expresados y mayores valores de logFC). La principal inhibición se observó en vías relacionadas con quimiotaxis, adhesión y uniones célula-célula (infraexpresión de *AMICA1*, *CCR4*, *CD4*, *FPR2*, *FPR3*, *KIT* y *XCL1*), activación, citotoxicidad y organización del citoesqueleto (expresión disminuida de *CD28*, *CD86*, *FCAR*, *FPR2*, *FPR3*, *ICOS* y aumentada de *FCGR2B*).

**Conclusiones:** 1. Las células T CD4+ muestran una clara activación de la adhesión, la migración y la citotoxicidad, mayor en LBM respecto a LLC-A(0), además de un perfil Th1 en ambas entidades. 2. No se ha observado desregulación de las células T CD8+ en la cohorte estudiada. 3. La disfunción en la migración y citotoxicidad de las células NK ya se detecta en LBM y aumenta progresivamente con la evolución de la enfermedad. AGRADDECIMIENTOS. PI11/1621, 14SGR585, Fundació LaCaixa.

**PC-226**

**SOX4 EN LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: EL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN OLVIDADO**

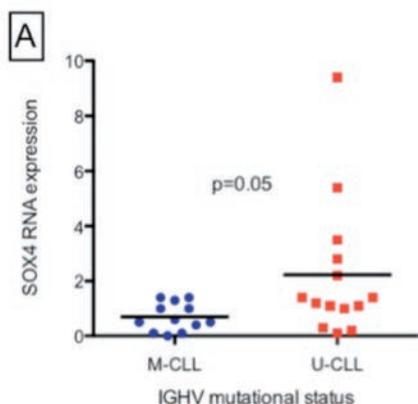
García-Muñoz R<sup>1</sup>, Feliu J<sup>2</sup>, Robles Eloy F<sup>3</sup>, Muñoz A<sup>4</sup>, Domínguez-Garrido E<sup>5</sup>, Rabasa P<sup>2</sup>, Ramalle-Gomara E<sup>6</sup>, Larráyoz MJ<sup>7</sup>, Calasanz MJ<sup>7</sup>, Martínez-Climent JA<sup>3</sup>, Panizo C<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Hematología, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja., <sup>2</sup>Hematología Hospital San Pedro. Logroño, La Rioja., <sup>3</sup>laboratorio de Oncología Molecular CIMA Pamplona, Navarra., <sup>4</sup>Hematología Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja., <sup>5</sup>Unidad de diagnóstico Molecular, Fundación Rioja Salud. CIBIR, Logroño, La Rioja., <sup>6</sup>Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria. La Rioja, <sup>7</sup>Unidad de Citogenética. CIMA. Pamplona, Navarra., <sup>8</sup>Hematología, Clínica Universidad de Navarra. Pamplona, Navarra.

*SOX4* es un factor de transcripción involucrado en la diferenciación de linfocitos Pro-B y linfocitos Pre-B. El incremento de *SOX4* es un factor pronóstico adverso en la leucemia linfoblástica aguda. En un modelo animal de leucemia linfocítica crónica agresiva (E-TCL1) se observan niveles elevados de *SOX4*. Este modelo animal es interesante ya que establece una conexión entre los factores de transcripción y la composición auto-reactiva del receptor del linfocito B (BCR) en la LLC. Sin embargo, se desconoce el papel de *SOX4* en la LLC en humanos.

**Objetivo:** analizar la expresión de *SOX4* en pacientes con factores pronósticos conocidos como la mutación de los genes de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas para determinar si se asocia con un pronóstico desfavorable.

**Figure 1. SOX4 gene expression according to the IGHV mutational status**



**Figure 1.**

**Pacientes y Métodos:** Se analizó la expresión de *SOX4* por medio qPCR (PCR cuantitativa en tiempo real) en una cohorte de 26 pacientes con diagnóstico de LLC de acuerdo con los criterios de NCI-WG. En todos los pacientes se analizó estado mutacional de los genes IGHV y se determinó por medio de FISH las alteraciones citogenéticas. Las diferencias estadísticas entre grupos y las curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) se analizaron utilizando el software Prism versión 5.0b y SPSS versión 20.0.

**Resultados:** Se analizó la expresión del gen *SOX4* al diagnóstico o previo a la primera línea de tratamiento en 26 pacientes con una mediana de seguimiento de 71 meses (intervalo 20-184). La media de expresión de *SOX4* fue 1.5 (intervalo 0-9.4). Los pacientes con LLC no mutada (U-LLC) presentaron niveles más elevados de *SOX4* que los pacientes con LLC mutada (M-LLC) ( $p=0.05$ ). Figura 1. Los pacientes con del(13)(q21) expresaron los niveles más bajos de *SOX4* y los pacientes con del(17)(p13) los niveles más altos. ( $p=0.04$ ). El 77% de los pacientes con expresión elevada de *SOX4* ( $>1.5$ ). Estos pacientes recibieron una media de 3 líneas de tratamiento frente a 1 línea en los pacientes con baja y baja expresión de *SOX4*. Se analizó el tiempo hasta el primer tratamiento (TTFT) y la supervivencia global (OS) comparando los grupos de expresión elevada de *SOX4* frente al grupo de baja expresión de *SOX4*. Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas debido al pequeño número de pacientes analizados, los pacientes con altos niveles de *SOX4* ( $>1.5$ ) requirieron tratamiento 8 meses antes que los pacientes con baja expresión del *SOX4*.

**Discusión:** Debido a que *SOX4* se expresa antes de que el receptor del linfocito B (BCR) se forme, este factor de transcripción podría inducir una expansión/proliferación incrementada de linfocitos pro-B/pre-B. La persistencia de *SOX4* en estadios de maduración más avanzados podría rescatar linfocitos B auto-reactivos, haciéndolos insensibles a los mecanismos de tolerancia inmunológica como la edición de receptor y/o la anergia.

**Conclusión:** De manera similar al modelo animal de LLC agresiva (E-TCL1), encontramos que *SOX4* se encuentra incrementado en los pacientes que expresan factores de mal pronóstico como la ausencia de mutaciones en los genes de cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (U-LLC) y del(17)(p13).

**PC-227**

**LA INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA ES UNA CAUSA CLÍNICAMENTE RELEVANTE DE MORTALIDAD Y MORBILIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS**

Jiménez Guerrero P<sup>1</sup>, Martín-Peña A<sup>2</sup>, Aguilar-Guisado M<sup>3</sup>, De la Cruz F<sup>2</sup>, Carrillo Cruz E<sup>4</sup>, Molina Gil Bermejo J<sup>4</sup>, Cisneros-Herreros JM<sup>4</sup>, Pérez-Simón J<sup>4</sup>, Espigado I

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, <sup>2</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, <sup>3</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, <sup>4</sup>Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI)

**Introducción:** Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) han sido poco estudiadas en pacientes con Síndromes linfoproliferativos (SLP) que reciben quimioterapia y se han considerado de escaso riesgo para desarrollo de IFI. La recomendación actual de las GPC de no hacer profilaxis antifúngica primaria en ningún subgrupo de pacientes se basa en evidencia publicada de baja calidad.

**Objetivos:** Describir las características clínicas y epidemiológicas de las IFIs en pacientes con SLP y su impacto en la supervivencia.

**Material y Métodos:** Estudio observacional prospectivo. Período: Septiembre 2011 a Junio 2014. Se incluyeron todos los pacientes consecutivos con SLP que desarrollaron IFI probada o probable (criterios EORTC/MSG 2008)<sup>1</sup> en un centro de tercer nivel. Ningún paciente recibió profilaxis antifúngica. Se analizaron variables demográficas, del SLP, de la IFI y de la evolución clínica. Análisis estadístico descriptivo, mostrando variables cualitativas como proporciones y cuantitativas como mediana y rango (SPSS).

**Resultados:** Se diagnosticaron 22 IFIs en 21 pacientes. Eran mujeres 11 (52%) y la edad mediana 58 años (22-79). Diagnósticos hematológicos: LLC (7; 33%), LDCCB (5; 24%), LZM (3; 14%), LH (2; 9,5%), Sd. Sézary (2; 9,5%), LCM (1; 5%) y LB inclasificable (1; 5%). Las IFIs fueron: 15 (68%) aspergilosis pulmonares invasoras (API), 5 (23%) candidemias, una (4,5%) API y candidemia concomitantes y una (4,5%) mucormicosis rinoinasal. Al diagnóstico de la IFI los pacientes habían recibido una mediana de 3 (0-6) líneas de quimioterapia y la situación de la enfermedad hematológica era: inicio de quimioterapia en 3 (13%), 1ª RC en 1 (4%), 2ª RC en 3 (14%), RP o enfermedad estable en 5 (23%), recaída en 3 (14%) y progresión en 7 (32%). En 17 pacientes (77%) la IFI debutó como neutropenia febril. La respuesta al tratamiento de la IFI fue favorable en el 66%. La mortalidad cruda a los 90 días tras la IFI fue 50% (n=11) y el éxitus atribuible a IFI en 7 (33%).

**Conclusiones:** Las infecciones fúngicas invasoras en pacientes con síndrome linfoproliferativo en tratamiento quimioterápico podrían ser ac-

tualmente más frecuente de lo descrito y podrían tener un importante impacto negativo en la supervivencia. Son necesarios estudios que analicen su incidencia y la posible identificación de subgrupos de pacientes tributarios de profilaxis antifúngica.

Tabla 1.

Tipo de SLP	LLC (n=7, 32%)	LDCGB* (n=5, 27%)	LH (n=2, 9%)	Otros (n=7, 32%)
Edad al diagnóstico de IFI	62.5 (45-77)	51.5 (44-63)	47 (39-55)	58 (22-79)
Líneas de QT al diagnóstico de IFI	3 (1-6)	2 (1-5)	2 (1-3)	1 (1-3)
Diagnóstico IFI	AI (n=5, 72%)	AI (n = 4, 67%)	AI (n=1, 50%)	AI (n=5, 71%)
	AI + CI (n=1, 14%)	CI (n=2, 33%)	CI (n=1, 50%)	CI (n=2, 29%)
	MI (n=1, 14%)			
Situación clínica al diagnóstico de IFI	Progresión (n=4, 57%)	Progresión (n=2, 33%)	Progresión (n=1, 50%)	RP (n=3, 43%)
	Recaida (n=1, 14%)	2ª RC (n=1, 17%)		2ª RC (n=1, 14%)
	RP (n=1, 14%)	2ª RC (n=2, 33%)	Recaida (n=1, 50%)	Inicio QT (n=3, 43%)
	EE (n=1, 14%)	1ª RC (n=1, 17%)		
Neutropenia febril al diagnóstico de IFI, n (%)	5 (71%)	6 (100%)	2 (100%)	4 (57%)
Mortalidad cruda a 90 días, n (%)	4 (57%)	2 (33%)	1 (50)	4 (57%)
Mortalidad atribuible, n (%)	3 (43%)	1 (16%)	1 (50)	2 (28%)
Supervivencia al año, n (%)	2 (28.5%)	1 (16%)	0 (0%)	2 (28%)

\*Hubo un paciente que presentó dos episodios de API.

SLP: síndrome linfoproliferativo; LLC: leucemia linfática crónica de células B; LDCGB: linfoma difuso de células grandes B; LH: linfoma de Hodgkin clásico; Otros incluye: L2M (linfoma de la zona marginal), Sd Sezary ( Síndrome de Sezary), LB inclassificable, LCM ( linfoma de células de manto). QT: quimioterapia. AI: aspergilosis invasora. CI: candidemia invasora; MI: mucormicosis invasora RP: respuesta parcial. RC: remisión completa. EE: enfermedad estable.

PC-228

INMUNOTERAPIA: EL MANTENIMIENTO/CONSOLIDACIÓN CON RITUXIMAB ES EFECTIVO EN INDUCIR EFECTIVIDAD MÍNIMA RESIDUAL NEGATIVA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

García-Muñoz R<sup>1</sup>, Feliu J<sup>1</sup>, Pison C<sup>1</sup>, González A<sup>1</sup>, Jorge del Val L<sup>2</sup>, Roldán-Galiacho V<sup>1</sup>, Santos del Prado R<sup>3</sup>, Izquierdo Gil A<sup>3</sup>, Aibar Abad MP<sup>3</sup>, Rabasa Baraibar P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematología Hospital San Pedro, <sup>2</sup>CIBIR, <sup>3</sup>Farmacia Hospital San Pedro

**Introducción:** El sistema inmune posee una característica funcional que le es exclusiva: "la capacidad de matar a otras células". La inmunoterapia en el cáncer consiste en utilizar esta característica del sistema inmune para matar células tumorales. Aunque la quimioterapia es eficaz en eliminar células tumorales uno de sus principales efectos secundarios es "la destrucción reversible del sistema inmunológico". Esta destrucción puede limitar la efectividad de la inmunoterapia para erradicar las células tumorales además de favorecer infecciones, autoinmunidad y segundas neoplasias.

**Objetivo:** Determinar la efectividad de la inmuno-quimioterapia seguida de inmunoterapia de consolidación/mantenimiento para conseguir una enfermedad mínima residual negativa (EMR-)

**Pacientes y Métodos:** De enero 2010 a enero 2015 se detectaron 22 pacientes con LLC que alcanzaron remisión completa de acuerdo con los criterios del NCI-WG y se les monitorizó EMR por citometría de flujo en sangre periférica (SP) y/o médula ósea (MO). Los pacientes con RC y EMR+ en SP al finalizar el tratamiento fueron seleccionados para recibir consolidación/mantenimiento con anticuerpos monoclonales. El mantenimiento consistió en Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas durante 2 años. Se analizó la EMR después de 6 o 12 dosis de Rituximab de mantenimiento.

**Resultados:** La mediana de edad de los pacientes fue de 62 años de edad, 16 (72%) hombres y 6 (28%) mujeres. El 55% (12/22) presentó alteraciones citogenéticas de alto riesgo [del(11)(q22.3), del(17)(p13) y/o genes IGHV no mutados]. Un 67% recibió análogos de purinas (45% Fludarabina y 22% Bendamustina), y un 14% recibió antraciclinas, como tratamiento de primera línea. En nuestra cohorte de pacientes un 77% de los pacientes (17/22) recibió tratamiento de mantenimiento con Rituximab y un 9% recibió consolidación con Alemtuzumab (2/22) por detectarse EMR+ en SP al finalizar el tratamiento de primera línea o de rescate. Hasta un 41% (9/22) de los pacientes que alcanzo una RC logró obtener una EMR- en MO. Ninguno de los pacientes con EMR- en MO ha progresado. Después del tratamiento con Rituximab de mantenimiento un 35% (6/17) de los pacientes alcanzaron RC con EMR- en MO. Solo 3 (14%) pacientes alcanzaron una RC con EMR- en MO después del tratamiento de primera línea (R-Bendamustina) por lo que no reci-

bieron Rituximab de mantenimiento. A pesar del tratamiento con Rituximab de mantenimiento un 29% (5/17) de los pacientes continuó presentando una EMR+ en sangre periférica (4 pacientes tenían una IGHV no mutada, 2 presentaba del(11)(q22.3) y 1 paciente tenía una del(17)(p13) detectada por FISH). Dentro de las complicaciones un 14% de los pacientes que recibió análogos de purinas presento segundas neoplasias (3/22), un 41% (9/22) presentó infecciones de repetición y un 31% de los pacientes requiere inmunoglobulinas endovenosas por complicaciones infecciosas.

**Conclusiones:** El rituximab es eficaz en el mantenimiento de la respuesta obtenida con la inmuno-quimioterapia y puede profundizar la respuesta en un tercio de los pacientes. Debido a que la inmunoterapia, requiere de un sistema inmunológico vigoroso para ser efectiva es posible que la inmunosupresión severa que inducen la LLC y los tratamientos con análogos de purinas limite su beneficio.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

ID	Características clínicas	Línea de terapia de mantenimiento con los que alcanzó RC/Condición de la enfermedad al inicio	Estado	Tipo de EMR	Complicaciones	Reciente después de haber alcanzado una RC
1	75del17 en alteraciones	1ª Línea R FC DP hasta hasta transformación a LB	1ª No	1ª EMR SP/EMR- MO	Síndrome (las uñas). Síndrome de Richter con EMR+ en MO	No
2	del(11)(q22.3)	1ª Línea R FC DP	No	1ª EMR MO	Segunda Neoplasia: Síndrome mielodisplásico. Síndrome de Richter con EMR+ en MO	No
3	del(17)(p13)	1ª Línea R FC	1ª No	1ª EMR MO	Infecciones de repetición.	No
4	del(17)(p13) y/o 18 del18 no mutado	1ª Línea R FC DP	1ª No	1ª No no realizada	Ninguna	5. 60 meses después de R FC
5	del(17)(p13)	1ª Línea R FC DP	1ª No	1ª EMR SP	Infecciones de repetición.	No
6	del(17)(p13) y/o 18 del18 no mutado	1ª Línea R FC DP	1ª No	1ª EMR SP	Infecciones de repetición incluida Neoplasia pulmonar. Síndrome de Richter con EMR+ en MO	5. 50 meses después de R FC
7	Trombocitopenia	1ª Línea R FC DP	1ª No	1ª EMR MO	Ninguna	No
8	No determinadas	1ª Línea R FC DP	1ª No	1ª EMR MO	Infecciones de repetición	No
9	75del17 en alteraciones	1ª Línea R Bendamustina (BC)	No	1ª EMR MO	Ninguna	No
10	del(17)(p13)	1ª Línea R Bendamustina (BC)	No	1ª EMR MO	Ninguna	No
11	del(17)(p13)	1ª Línea R Bendamustina (BC)	No	1ª EMR SP	Infecciones de repetición, incluida Síndrome de Richter, síndrome de Richter con EMR+ en MO	5. 37 meses después de RC
12	del(17)(p13)	1ª Línea R Bendamustina (BC)	No	1ª EMR MO	Ninguna	No
13	75del17 en alteraciones y/o 18 del18 no mutado	1ª Línea R Bendamustina (BC)	1ª No	1ª EMR MO	Ninguna	No
14	75del17 en alteraciones y/o 18 del18 no mutado	1ª Línea R Bendamustina (BC)	1ª No	1ª EMR MO	Ninguna	No
15	Trombocitopenia y/o 18 del18 no mutado	1ª Línea R Bendamustina (BC)	1ª No	1ª EMR MO	Infecciones de repetición.	5. 20m después de R FC/DP y 24 m después de R
16	del(17)(p13)	1ª Línea R Bendamustina (BC)	1ª No	1ª EMR MO	Ninguna	No
17	del(17)(p13)	1ª Línea R Bendamustina (BC)	1ª No	1ª EMR SP	Infecciones de repetición.	5. 24 meses después de RC
18	del(17)(p13)	1ª Línea R Bendamustina (BC)	1ª No	1ª No	Infecciones de repetición.	5. 24 meses después de RC
19	del(17)(p13)	1ª Línea R Bendamustina (BC)	1ª No	1ª No	Infecciones de repetición.	5. 24 meses después de RC
20	del(17)(p13) y/o 18 del18 no mutado	1ª Línea R Bendamustina (BC)	1ª No	1ª EMR MO	Segunda Neoplasia.	No
21	del(17)(p13) y/o 18 del18 no mutado	1ª Línea R Bendamustina (BC)	1ª No	1ª EMR MO	Trombocitopenia subaguda elevada al RC con EMR+ en MO y marc con Rituximab	No
22	del(17)(p13) y/o 18 del18 no mutado	1ª Línea R Bendamustina (BC)	1ª No	1ª EMR MO	Infecciones de repetición.	5. 22 meses después de RC

PC-229

EFICACIA Y SEGURIDAD DE BENDAMUSTINA EN LINFOMAS NO HODGKIN INDOLENTES (LNHI) Y LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC). EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Martínez de Sola M, Ramila Herrero E, Soler Campos JA, Piernas Pontanilla S, Estrada Serra M, Gómez Nuñez M, Roig Martínez I

Hospital de Sabadell

**Introducción:** Bendamustina (B) ha demostrado, tanto en monoterapia como asociado a Rituximab (R), ser una buena opción de tratamiento en pacientes (pts) con LLC en recaída. En LNHI obtiene respuestas duraderas en pts recaídos/refractarios (R/R) y en primera línea no ha sido inferior al tratamiento estándar. La toxicidad reportada es aceptable y manejable.

**Objetivo:** valorar la tasa de respuesta global (TRG), la supervivencia libre de progresión (SLP) de B comprada con la SLP del tratamiento previo, la duración de la respuesta (DR) y la toxicidad en pts con LNHI y LLC.

**Pacientes y métodos:** entre julio-2011 y diciembre-2014 se revisaron las características clínicas, analíticas y las toxicidades que presentaron los pts tratados con B en monoterapia o asociada a R.

**Resultados:** se trataron 25 pts con una mediana de edad de 70 años (rango 38-86). El 92% presentaban un índice de ECOG de 0-1. Un pt recibió B como tratamiento de primera línea. De los 24 restantes, 23 la recibieron asociada a R. La mediana de tratamientos recibidos previamente fue de 1 (rango 1-3). Se revisaron 21 pts con LNHI (7 LNHI folicular, 5 LNHI manto, 3 LNHI zona marginal, 4 MALT, 2 LNHI de bajo grado no especificado) y 4 pts con LLC. Respecto a los pts con LNHI: el 81% presentaban estadios de Ann Arbor III-IV y el 62% un índice pronóstico de riesgo intermedio-alto. Se administraron una mediana de 6 ciclos de B (rango 2-6). Los 21 pts fueron evaluables para respuesta. La TRG fue de 85.7% (61.9% respuesta completa, 4.8% respuesta completa no confir-

mada, 19% respuesta parcial). Con una mediana de seguimiento de 34 meses (rango 20-47), la DR fue de 22 meses (IC 95%: 15-29) y la SLP fue de 29 meses (IC 95%: 23-35). La SLP de B comparada con la SLP del tratamiento previo (31 meses, IC 95% 21-41) no mostró diferencias significativas ( $p=0.2$ ) (figura 1). En LLC, 2 pts fueron evaluables: uno alcanzó una respuesta parcial y otro estabilidad de la enfermedad. La toxicidad de B en los 25 pts tratados: 40% presentaron toxicidad grado III-IV (9 pts toxicidad hematológica y 1 pt vómitos). Cuatro precisaron ingreso hospitalario: 2 neutropenias febriles, 1 infección por *Pneumocystis jirovecii*, 1 infección por *Pneumocystis jirovecii* y *Citomegalovirus* simultánea. El 28% progresaron tras el tratamiento con B y el 24% fueron exitos: 4 pts por progresión, 1 pt en relación con el tratamiento (infección por *Pneumocystis jirovecii*) y 1 pt por causa no relacionada.

**Conclusión:** Bendamustina es un tratamiento eficaz, consiguió buena TRG y SLP. Dos pts presentaron una infección por *Pneumocystis jirovecii*, siendo una de ellas mortal. Aunque la profilaxis antifúngica no está bien establecida en el tratamiento con B, nuestros resultados sugieren la necesidad de considerarla en algunos pts.

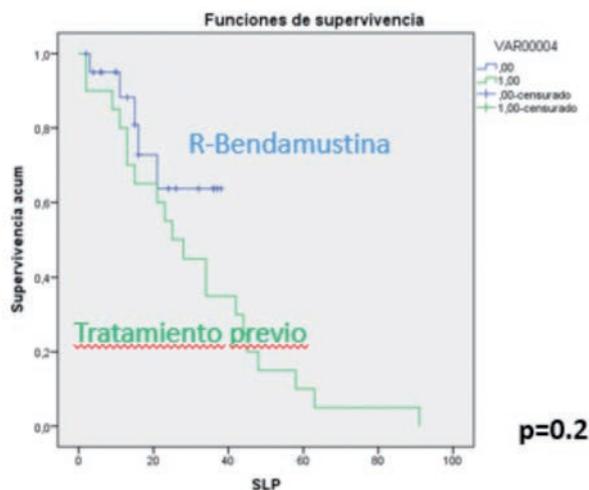


Figura 1. SLP de Bendamustina comparada con SLP de tratamiento previo en pacientes con LNH indolentes.

**PC-230**

**OFATUMUMAB EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN RECAÍDA O REFRACTARIA**

García Sanchis L<sup>1</sup>, De Oña R<sup>2</sup>, Beneit P<sup>3</sup>, Díaz Lopez A<sup>4</sup>, Guzman Fernandez MR<sup>5</sup>, Barez Garcia A<sup>6</sup>, Llopis Calatayud I<sup>7</sup>, Sanchez Ramirez JM<sup>8</sup>, Garcia Malo MD<sup>9</sup>, Lopez Gomez L<sup>10</sup>, Sayas MJ<sup>11</sup>, Breña Atienza J<sup>12</sup>, Rios Herranz E<sup>13</sup>, Escudero Soto A<sup>14</sup>, Estevez M<sup>2</sup>, Solorzano S<sup>2</sup>, Iglesias R<sup>2</sup>, Montalban C<sup>2</sup>, Picon Roig I<sup>1</sup>, De La Fuente A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Manises, Valencia, <sup>2</sup>Md Anderson Cc, Madrid, <sup>3</sup>H.U. San Juan De Alicante, Alicante, <sup>4</sup>Fundacion Md Anderson, Madrid, <sup>5</sup>Complejo Hospitalario Universitario De Ourense, <sup>6</sup>Complejo Asistencial De Ávila, <sup>7</sup>Hospital Ribera Salud, Alzira, <sup>8</sup>Hospital Universitario Quiron Madrid, <sup>9</sup>H.G.U. Morales Meseguer, Murcia, <sup>10</sup>Hospital Royo Villanova, Zaragoza, <sup>11</sup>H.U. Dr Pesset, <sup>12</sup>Grupo Hospiten, Tenerife, <sup>13</sup>H.U. Nuestra Señora De Valme, Sevilla, <sup>14</sup>H.U. Gregorio Marañón, Madrid

La Leucemia Linfática Crónica (LLC) se considera una enfermedad incurable y los tiempos libres de progresión se acortan en las sucesivas líneas. Actualmente no existe consenso respecto al tratamiento para los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) en recaída o refractaria. Ofatumumab (OFA) es un anticuerpo monoclonal anti CD20 aprobado por la EMA para el tratamiento de LLC R/R (Wierda et al 2010). La experiencia con OFA en LCC en nuestro país es de momento limitada.

**Objetivo:** Analizar la efectividad y tolerancia de OFATUMUMAB en monoterapia como tratamiento de rescate en pacientes con LLC en R/R y evaluar factores con posible impacto pronóstico.

**Métodos:** Estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo. Criterios de inclusión: Edad  $\geq 18$  años, diagnóstico de LLC según criterios de la IW-LLC, haber recibido previamente  $\geq 1$  tratamiento de quimioterapia para LLC, haber iniciado tratamiento entre 01/07/2011-31/12/2014. Cri-

terios exclusión. Pacientes sometidos previamente a trasplante alogénico y Transformación Richter. Analizamos supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) mediante Kaplan-Meier y la efectividad según criterios de IWCLL (Hallek, 2008) que actualiza los del NCI-WG (Cheson, 1996). Y toxicidad según escala CTCAE del NCI v4.0. (SG). Este estudio ha sido aprobado por la AEMPS código MDA-LLC-2015-01.

**Resultados:** Un total de 14 pacientes (9V, 5M) con LLC R/R de 11 hospitales españoles han sido incluidos en este estudio, edad mediana 71a (55-83), ECOG $\geq 2$ : 7p, Hb  $<10$  g/dL 4p, LDH elevada 10p. Citogenética adversa 7p líneas previas mediana 4 (2-6), exposición previa a fludarabina 11p, situación al inicio de OFA recaída/refractario: 5/9p. Tasa RG 6p (43%) todas RP, SG desde diagnóstico mediana 122 meses, SG desde inicio OFA mediana 16 meses, PFS desde OFA mediana 6 meses. ECOG $\geq 2$  predice SG 2 vs 7 meses ( $p 0.042$ ), LDH elevada, Hb  $<10$ g/dL, edad  $\geq 70$ a, líneas previas  $\geq 4$  y situación al inicio de OFA no resultan en diferencias significativas para SG. Toxicidad: Solo 1 paciente sufrió ingreso por toxicidad.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia la tolerancia a ofatumumab en pacientes de edad avanzada (mediana edad 71a) y politratados (mediana líneas previas 4) ha sido buena y su efectividad 43% RP similar al comunicado en estudios anteriores.

**PC-231**

**ÚLCERAS PALPEBRALES EN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y ARTRITIS REUMATOIDE**

Lopez-santamaria Castro C<sup>1</sup>, Márquez Ivacevich N<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Campo Arañuelo, Navalmoral de la Mata (Cáceres), <sup>2</sup>Hospital Campo Arañuelo, Navalmoral de la Mata (Cáceres)

**Introducción:** La Leucemia Linfática Crónica (LLC) es una neoplasia linfocítica de bajo grado incurable caracterizada por la proliferación y acúmulo de linfocitos B monoclonales en sangre periférica, médula ósea y tejidos. El curso clínico de esta entidad es muy heterogéneo e incluye desde formas clínicas indolentes sin precisar tratamiento con una supervivencia muy prolongada hasta formas más agresivas con expectativas de vida inferiores a los 8 años. Presentamos el caso de un paciente con LLC y Artritis Reumatoide de tiempo de evolución con lesiones cutáneas palpebrales de reciente aparición.

**Caso clínico:** Antecedentes Personales: Varón 76 años con Artritis reumatoide FR+ de larga evolución, erosiva, nodular en seguimiento por Reumatología desde 2001. En tratamiento desde entonces con MTX 10 mg/sem y dosis bajas de corticoides. LLC- B estadio Rai 1, diagnosticada en 2005, sin precisar tratamiento con controles analíticos semestrales estables. Actualmente LLC estadio Rai 4. Motivo de consulta: Acude a urgencias por presentar desde hacía un mes úlceras palpebrales en ojo derecho de progresiva evolución. Aparición súbita y sin mejoría tras tratamiento antibiótico. Aunque era aficionado a la apicultura, no recordaba antecedente de picadura ni había introducido recientemente ningún medicamento nuevo. No fiebre ni otros síntomas. Valorado por el Servicio de Oftalmología se decide pauta de tetraciclinas (Doxiciclina 100 mg cada 12h durante 14 días)+Oxofloxacino tópico e IC a Dermatología para valoración. Tras 2 semanas de tratamiento persisten las lesiones palpebrales y extensión a zona lateral de la cara. (Fig. 1). El Servicio de Dermatología realiza biopsia de las lesiones palpebrales y se observa infiltración por proceso linfoproliferativo B de bajo grado tipo LLC-B. Pruebas complementarias: Hemograma: Hb: 11.9 g/dl, Leucocitos: 21410 (18710 Linfo, 2300 Neu), plaquetas: 82.000/mm<sup>3</sup>. VSG: 19. Coagulación: normal. Bioquímica hepático renal: normal incluida LDH. Ferritina: 27. Cuantificación de Inmunoglobulinas: hipogammaglobulinemia. Ecografía abdominal: esplenomegalia de 16 cm. Biopsia M.ósea: infiltración difusa de su LLC. Citogenética M.ósea: delección 13 q (asociado a buen pronóstico). Con el diagnóstico de LLC estadio Binet C Rai 4 con afectación extranodal (cutánea) se decide tratamiento con Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> Día 1) y Clorambucil (10mg/m<sup>2</sup> Días 1-7) /28 días. A la semana de la administración del 1er ciclo se observa una tendencia al cierre de las úlceras palpebrales (Fig.2). Ante la buena respuesta inicial completamos tratamiento con 6 ciclos de Rituximab-Clorambucil. El paciente presentó excelente tolerancia clínica y analítica al tratamiento. Desaparición completa de las lesiones cutáneas. (Fig.3) No presentó complicaciones infecciosas ni actividad de su artritis reumatoide, incluso refirió mejoría de su sintomatología reumatológica habitual.

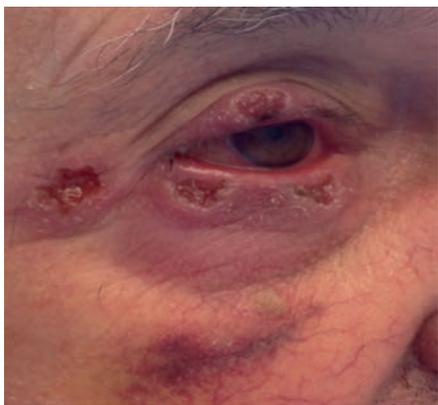


Figura 1.

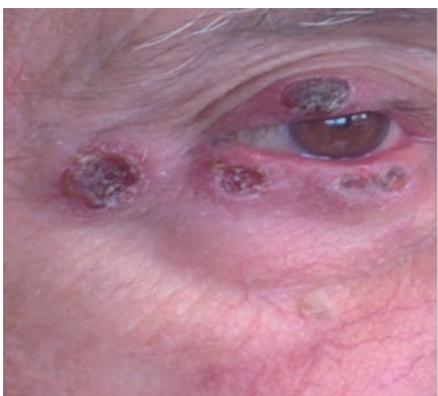


Figura 2.



Figura 3.

**Discusión:** En la LLC la afectación cutánea es rara (1-2% de los casos), suele coincidir con estados avanzados y un peor pronóstico de la enfermedad. En nuestro caso llama la atención que la afectación cutánea palpebral se presenta en un paciente con LLC estable sin criterios de progresión clínicos ni analíticos y con excelente respuesta al tratamiento quimioterápico administrado. El Rituximab ha tenido un doble papel tanto en el tratamiento de la LLC como en la Artritis reumatoide al reducir la respuesta inflamatoria de tipo humoral en esta última enfermedad.

#### PC-232

#### EFFECTO DEL TRATAMIENTO COMBINADO DE LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA EN LA EXPRESIÓN GÉNICA DE DIFERENTES POBLACIONES CELULARES DE SANGRE PERIFÉRICA DE PACIENTES CON LLC INCLUIDOS EN EL ENSAYO LENDEX-LLC-09

Puiggros Metje A<sup>1</sup>, Abrisqueta P<sup>2</sup>, Nonell L<sup>3</sup>, Bódalo M<sup>3</sup>, Puigdecant E<sup>3</sup>, Rodríguez-Rivera M<sup>1</sup>, Terol María J<sup>4</sup>, Delgado J<sup>5</sup>, Escoda L<sup>6</sup>, Blanco G<sup>1</sup>, Serrano S<sup>7</sup>, Bosch F<sup>2</sup>, Espinet B<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratori de Citogenètica Molecular. Servei de Patologia. 2Grup de Recerca

Translacional en Neoplàsies Hematològiques. Cancer Research Program. IMIM-Hospital del Mar. Barcelona., <sup>2</sup>Servei d'Hematologia. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona., <sup>3</sup>Servei d'Anàlisi de Microarrays. IMIM. Barcelona., <sup>4</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario, Valencia., <sup>5</sup>Secció d'Hematopatologia, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Barcelona., <sup>6</sup>Servei d'Hematologia, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona., <sup>7</sup>Laboratori de Citogenètica Molecular. Servei de Patologia, Hospital del Mar. Barcelona.

**Antecedentes:** La leucemia linfática crónica (LLC) presenta evasión inmune de las células tumorales y disfunción de las células T CD4+ y CD8+. Los tratamientos inmunomoduladores, como lenalidomida sola o en combinación, son estrategias prometedoras para aquellos pacientes con enfermedad refractaria. La combinación de lenalidomida y dexametasona se ha investigado en el mieloma múltiple y ha mostrado ser un tratamiento altamente eficiente. Sin embargo, la eficacia y mecanismos de acción de esta combinación en LLC no han sido definidos.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de la combinación lenalidomida y dexametasona en la expresión génica de las células B, células T CD4+ y CD8+, y células CD15+ de pacientes incluidos en el ensayo LENDEX-LLC-09.

**Métodos:** Se analizaron cuatro pacientes incluidos en el ensayo LENDEX-LLC-09 (NCT01246557) (2H/2M, mediana 72 años). Todos presentaban LLC en estadios avanzados (2 Binet B y 2 Binet C) y habían recibido un mínimo de dos líneas de tratamiento. Se extrajo sangre periférica pre-tratamiento y al 7º día del primer ciclo de lenalidomida (2,5 mg/día) y dexametasona (20 mg/día, 4 días). El ARN de células B tumorales (CD5+/CD19+), células T (CD4+ o CD8+) y células CD15+ seleccionadas por métodos inmunomagnéticos (Miltenyi Biotec) se hibridó en arrays Human Gene 2.0 ST (Affymetrix). Las diferencias entre la expresión génica pre y post-tratamiento de cada fracción celular se evaluaron con modelos lineales para microarrays en R. Los genes con  $|\log_{2}FC| > 1$  se consideraron potencialmente relevantes y se realizó un análisis funcional mediante Ingenuity Pathway Analysis (IPA).

**Resultados:** En las células B tumorales, el gen más sobreexpresado fue *TNF-* y se detectó un aumento de los genes asociados con la unión celular (*CD68*, *CTLA4*, *ADAM28*, *ITGAX*, *LY96*). No se observaron diferencias significativas en genes, como *CD80*, *CD86*, *CD200*, *PD-L1*, *CD276* y *CD270*, de relevancia demostrada en la acción de la lenalidomida. Contrariamente a lo descrito por la lenalidomida o dexametasona en monoterapia, la combinación de ambos generó una inhibición de la apoptosis (sobreexpresión de *BTK*, *CD79b* e infraexpresión de *SMAD7*, entre otros). En los linfocitos T CD8+, se detectó sobreexpresión de genes implicados en la activación leucocitaria y unión celular (aumento de *TNF-*, *IFN-*, *ADAM28*, *LY96* y *CD68*). Contrariamente, se observó una inhibición de la proliferación de células T CD4+ por el tratamiento (incremento de *VSIG4*, *LILRB4* y disminución de *ICOS*). Los cambios en las células CD15+ sugerían inhibición de la respuesta inflamatoria y la activación mielóide (infraexpresión de *IL6*, *IL1A* y *CCL7*). En cuanto a la respuesta al tratamiento, aunque dos pacientes presentaron respuesta completa inicial con enfermedad mínima residual positiva, todos finalmente progresaron y uno falleció. Las diferencias en los perfiles de expresión génica debidas al tratamiento no difirieron significativamente entre pacientes.

**Conclusiones:** La combinación de lenalidomida y dexametasona produce una actividad anti-tumoral por activación de las células T CD8+ contra el tumor, en lugar de un aumento de la apoptosis en células de LLC. Se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos preliminares. **Agradecimientos.** Celgene, PI11/1621, Fundació LaCaixa y 14SGR585.

## Síndromes Mielodisplásicos

### PC-233

#### DESARROLLO DE SOBRECARGA FÉRRICA EN PACIENTES CON SMD Y SIDEROBLASTOS EN ANILLO. PAPEL DE LA MUTACIÓN H63D DEL GEN HFE

Ivars Santacreu D<sup>1</sup>, Orero Castelló MT<sup>2</sup>, Villegas Da Ros C<sup>2</sup>, Ortiz Zuluaga S<sup>2</sup>, Javier González K<sup>2</sup>, Egea Rico M<sup>2</sup>, Carbonell Ramón F<sup>2</sup>, Collado Nieto R<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina-Universitat de València, <sup>2</sup>Servicio de Hematología-CDB, Hospital General Universitario de Valencia

**Introducción:** En los pacientes con Síndromes Mielodisplásicos (SMD) es frecuente observar el desarrollo de sobrecarga férrica de origen transfusional. Además, en pacientes cuyo SMD cursa con sideroblastos en anillo (subtipos ARS y CRDM-SA) se produce una eritropoyesis ineficaz que puede conducir al desarrollo de sobrecarga férrica, frecuentemente asociada a la presencia de mutaciones del gen *HFE*. El presente trabajo tiene como objetivo estudiar la incidencia de las mutaciones C282Y y H63D del gen *HFE* entre los pacientes con SMD con y sin sobrecarga férrica (SF), haciendo hincapié en el subgrupo de pacientes ARS/CRDM-SA, e intentar establecer un patrón mutacional asociado a la sobrecarga férrica.

**Desarrollo:** Se analizó el estado mutacional del gen *HFE* (C282Y y H63D) mediante PCR aleloespecífica en 59 pacientes diagnosticados de SMD, de los cuales 20 presentaban SF; evaluada a través de los niveles de ferritina [mediana 1054 ng/μl (rango 759-1294 ng/μl)], índice de saturación de transferrina, IST [mediana 84,7% (rango 81,93-93,1%)], y hierro plasmático lábil, LPI [mediana 1 U (rango 0,5-1,17 U)] (tabla 1). Los niveles de LPI se determinaron con el kit FeROS eLPI (Aferrix). La presencia de mutaciones de *HFE* en pacientes con SMD se comparó con un grupo de 20 individuos control. La frecuencia de la mutación H63D entre pacientes con SMD al diagnóstico y SMD con SF fue superior a la observada en individuos sanos (40%, 45% y 25% respectivamente, p=0,0196). No se encontraron diferencias entre los pacientes al diagnóstico vs SF (p=0,2863), excepto en el subgrupo de 22 pacientes tipo ARS/CRDM-SA (27% vs 64%, p<0,0001). Entre el grupo con SF, el 55% de los casos correspondían al subtipo ARS/CRDM-SA, de los cuales el 64% presentaba mutaciones en H63D, incidencia significativamente superior respecto al global (45%, p=0,0238). En este subgrupo, 4 pacientes con mutaciones en H63D desarrollaron SF sin haber recibido ninguna transfusión sanguínea.

**Tabla 1. Características clínico-biológicas de los pacientes con sobrecarga férrica.**

Paciente	Edad (años)	Sexo	Diagnóstico OMS	Nº CH recibidos	Ferritina (μg/dl)	IST (%)	LPI (U)	Mutaciones HFE C282Y	Mutaciones HFE H63D
1	75	M	ARS	54	7184	78,5	4,2	Negativo	Heterocigoto
2	79	M	ARS	0	735	84,9	0,4	Negativo	Heterocigoto
3	79	M	ARS	0	159	82,6	1,0	Negativo	Heterocigoto
4	59	M	ARS	0	954	86,5	1,0	Negativo	Heterocigoto
5	67	F	SMD/SMP	66	2396	87,7	1,2	Negativo	Heterocigoto
6	81	M	CRDU	28	1046	83,0	0,8	Negativo	Heterocigoto
7	79	M	CRDM	14	831	83,3	1,4	Negativo	Heterocigoto
8	67	F	ARS	22	938	99,6	1,1	Negativo	Heterocigoto
9	54	M	ARS	0	337	83,5	0,3	Negativo	Homocigoto
10	75	M	ARS	46	3120	81,7	2,4	Negativo	Negativo
11	89	F	ARS	4	1062	62,4	0,5	Negativo	Negativo
12	75	M	CRDM	11	2091	95,8	1,0	Negativo	Negativo
13	87	F	ARS	7	1314	67,1	0,1	Negativo	Negativo
14	83	F	5q-	6	951	84,5	0,7	Negativo	Negativo
15	65	F	ARS	13	1134	91,0	0,7	Negativo	Negativo
16	80	M	ARS	13	1228	120,8	1,1	Negativo	Negativo
17	85	F	CRDM	24	553	93,9	1,0	Negativo	Negativo
18	77	M	CRDM	0	485	90,6	0,5	Negativo	Negativo
19	61	M	CRDM	10	1232	103,6	1,2	Negativo	Negativo
20	89	F	CRDM	0	1107	50,3	0,5	Negativo	Negativo

**Abreviaturas:** M, Masculino; F, Femenino; ARS, Anemia Refractaria Sideroblástica; SMD/SMP, Síndrome Mielodisplásico/Mieloproliferativo; CRDU, Citopenia Refractaria con Displasia Unilineal; CRDM, Citopenia Refractaria con Displasia Multiilineal; 5q-, Síndrome 5q-; CH, Concentrados de Hematíes; IST, Índice de Saturación de Transferrina; LPI, Hierro Plasmático Lábil; HFE, gen de la Hemocromatosis Hereditaria.

**Conclusiones:** Los pacientes con SMD tienen mayor presencia de la mutación H63D del gen *HFE* que la población sana. El grupo con sobrecarga férrica se caracteriza por un predominio de pacientes con ARS/CRDM-SA y mayor incidencia de mutaciones H63D en el gen *HFE*. Sería interesante seguir el desarrollo de sobrecarga férrica en aquellos casos con ARS/CRDM-SA y mutaciones en *HFE* tipo H63D sin transfusiones pre-

vias. Agradecimientos: Novartis, S.A. (Proyecto ExFeROS) y CHGUV (Promoción de la investigación Consorcio Hospital General Universitario de Valencia 2014- Proyectos de Investigación Intramural, Premios Dr. López Trigo).

### PC-234

#### LA ADICIÓN DE LA COMORBILIDAD PERMITE UNA MEJOR ESTRATIFICACIÓN Y DESARROLLO DE UN SCORE PRONÓSTICO ESPECÍFICO EN EL GRUPO DE PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE BAJO RIESGO POR IPSS

Knight Asorey T, Falantes JF, Calderón-Cabrera C, Márquez-Malaver FJ, Bernal R, Espigado I, Pérez-Simón JA,

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío-Virgen del Macarena, Universidad de Sevilla e Instituto de BioMedicina de Sevilla (IBiS), Sevilla

**Introducción:** El pronóstico de los pacientes (pts) con síndrome mielodisplásico (SMD) de bajo riesgo (SMD-BR) por IPSS es muy heterogéneo. Diferentes parámetros clínicos han permitido una mejor estratificación de estos pts con SMD-BR en términos de supervivencia global (SG). La adición de la comorbilidad a los modelos pronósticos globales en los SMD ha resultado con significación pronóstica, aunque su impacto sobre el grupo concreto de SMD-BR no ha sido evaluado.

**Objetivos:** Analizar el impacto de comorbilidad en pacientes con SMD-BR.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo unicéntrico sobre 249 pts con SMD-BR (periodo: 2004-2015). Mediana de edad: 74 años (rango: 19-93). Criterios de inclusión para estudio: Pacientes con IPSS bajo riesgo/Int-1 por IPSS (excluidos si cariotipo adverso por IPSS) y tratados con agentes eritropoyéticos o soporte transfusional. Los pts que recibieron tratamiento modificador de la enfermedad (azacitidina/lenalidomida) fueron censurados a la fecha de inicio del mismo. Como parámetros de comorbilidad se analizaron: Cardiopatía (insuficiencia cardiaca grado >2 NYHA/cardiopatía isquémica), Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica severa (EPOC), hepatopatía (cirrosis hepática), enfermedad renal crónica (ERC, creatinina >2 mg/dL), enfermedad neurológica (deterioro cognitivo/enfermedad cerebrovascular), autoinmune, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y neoplasia sólida. Las características basales de los pts se describen en la tabla 1. El análisis de parámetros con significación pronóstica se realizó mediante Kaplan-Meier. El análisis multivariante mediante regresión de Cox se empleó para elaborar un score pronóstico de la SG.

**Resultados:** Con una mediana de seguimiento de 55 meses (rango: 43-66), la mediana de supervivencia de serie global fue de 38 meses (IC 95%: 30-41). El antecedente de cardiopatía, EPOC y DM2 así como hemoglobina (Hb) <10 g/dL, trombopenia >50x10<sup>9</sup>/L, blastos 4-9% y la dependencia transfusional resultaron significativos en análisis univariante. La cardiopatía, EPOC y las citopenias referidas mantuvieron su significación pronóstica en el modelo multivariante. (Tabla 2). En función del impacto de estos parámetros (HR), se le atribuyó una puntuación cada variable (1-2 puntos) desarrollando un score pronóstico que permitió estratificar a los pts en tres grupos de riesgo (Bajo: 0-1, moderado: 2-3 y alto: 4-6) en estimación de supervivencia a 1, 2 y 4 años así como en SG (p<0,001).

Gráfico 1. Modelo pronóstico. Supervivencia

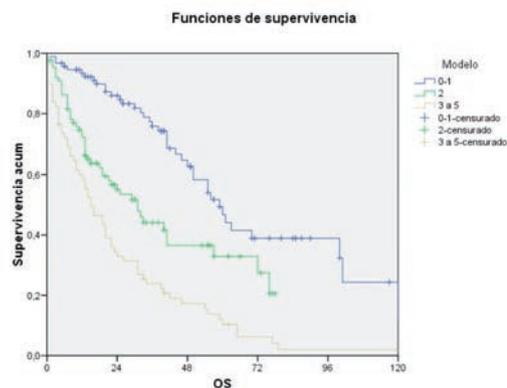


Figura 1.

Tabla 1.

Tabla 1. Características basales

Parámetro	
Edad (mediana, rango)	74 (19-93)
>75	116 (47%)
FAB	
AR	127 (51%)
ARSA	65 (26%)
LMMC	37 (15%)
AREB	20 (8%)
WHO	
AR/ARSA	74 (35.1%)
CRDM	98 (46.1%)
AREB-1	18 (8.5%)
SMD-U	3 (1.5%)
CRDU	2 (0.9%)
AR-t	2 (0.9%)
del5q	15 (7%)
Blastos MO (% mediana, rango)	1 (0-9)
Hb (g/dL, mediana, rango)	9.5 (4.1-15)
Plaquetas (x10e/L, mediana, rango)	159 (7-890)
<50x10e/L	37 (15%)
PMN (x10e/L)	
<0.5	27 (11%)
IPSS	
0	129 (52%)
0.5	87 (35%)
1	25 (10%)
1.5	8 (3%)
Score SMD-BR	
0-2	67 (28%)
3-4	121 (47%)
5-7	61 (25%)
Score SMD-BR (MDACC)	
0-2	65 (26%)
3-4	142 (57%)
5-7	42 (17%)
DT	112 (46%)
Progresión LMA	33 (13%)
Cardiopatía	69 (28%)
EPOC	42 (18%)
Hepatopatía	24 (10%)
Enfermedad renal crónica	30 (13%)
Enfermedad neurológica	24 (10%)
Diabetes Mellitus	68 (29%)
Neoplasia sólida	36 (15%)

Tabla 2.

Tabla 2. Análisis de supervivencia

Parámetro	Univariante			Multivariante		
	SG <sup>1</sup> (meses)	IC 95%	P	HR (IC 95%)	P	Score asignado
Cardiopatía	31	20.8-41	0.48	1.42 (1.01-2.1)	0.042	1
EPOC	24	6.5-41	0.001	1.55 (1.03-2.3)	0.035	1
AI <sup>2</sup>	50	43-56	0.7			
Hepatopatía	31	7-54	0.07			
ERC <sup>3</sup>	40	32-47	0.6			
NL <sup>4</sup>	32	21-42	0.2			
D Mellitus	31	20-46	0.001	1.42 (0.95-2.1)	0.08	
Neoplasia	40	27-42	0.6			
Edad >75	32	21-48	0.11			
Hb <10 g/dL	20	13-26	<0.001	2.1 (1.36-3.3)	0.001	2
Blastos <sup>5</sup>	13	6-19	<0.001	2.1 (1.24-3.68)	0.006	2
Plaquetas <sup>6</sup>	11	4-18	<0.001	0.7 (0.4-1.2)	0.21	
DT <sup>7</sup>	20	4-12	<0.001	1.2 (0.8-1.8)	0.35	

<sup>1</sup>SG: Mediana de supervivencia  
<sup>2</sup>AI: Enfermedad autoinmune  
<sup>3</sup>ERC: Enfermedad renal crónica  
<sup>4</sup>NL: Enfermedad neurológica  
<sup>5</sup>Blastos en médula ósea (4-9%)  
<sup>6</sup>x10e<sup>9</sup>/L  
<sup>7</sup>DT: Dependencia transfusional al diagnóstico

**Conclusiones:** La adición de la comorbilidad además de los parámetros clínicos ya descritos parece mejorar la capacidad de clasificación pronóstica dentro de la heterogeneidad de los SMD-BR. Este es el primer análisis que evalúa el impacto de la comorbilidad en el subgrupo concreto de pts con SMD-BR.

Tabla 3.

Tabla 3. Modelo pronóstico

Puntuación	N (%)	Estimación Supervivencia (%)			Mediana supervivencia (meses, IC 95%) p<0.001
		1 año	2 años	4 años	
0-1	93 (37)	93	86	62	59 (48-69)
2-3	88 (35)	67	54	34	31 (23-38)
4-6	68 (28)	0	0	0	8 (1-14)

**PC-235**

**VALOR DE LA EPIGENÉTICA EN LA DEFINICIÓN DE RIESGO EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO CON CARIOTIPO NORMAL**

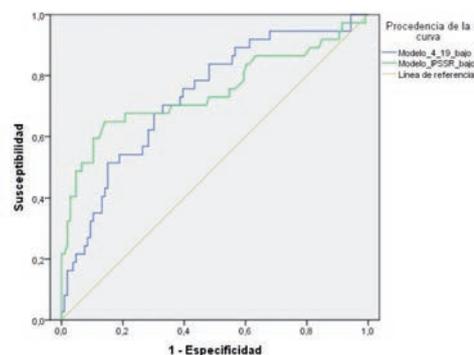
Andrade Campos M<sup>1</sup>, Andrés Coduras M<sup>2</sup>, Ramos F<sup>3</sup>, Giraldo P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Traslacional. IIS-A. CIBERER, IACS, ISCIII. Zaragoza., <sup>2</sup>Unidad de Investigación Traslacional, Hospital Universitario Miguel Servet, IIS-A, Zaragoza, <sup>3</sup>IBIOMED, Universidad de León. Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de León.

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un conjunto de neoplasias hematológicas producto de la alteración clonal de la célula madre hematopoyética. Están relacionados con el envejecimiento y clínicamente se manifiestan por una hematopoyesis ineficaz con citopenias progresivas y riesgo de transformación a leucemia aguda. La clasificación de la OMS de 2008 y el Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) han permitido una mejor clasificación pronostica y establecer una conducta terapéutica. Dicha clasificación se basa principalmente en las alteraciones citogenéticas, sin embargo alrededor del 50% de los pacientes no presentan alteraciones citogenéticas y la clasificación pronóstica se dificulta, aspecto que podría mejorarse con la incorporación de nuevos estudios epigenéticos como el análisis de perfiles de micro moléculas de ácidos ribonucleicos (microRNA o miRNA), que tienen función reguladora a dicho nivel.

**Objetivos:** Explorar la utilidad del análisis epigenético de un perfil de miRNA en la clasificación pronóstica de pacientes con SMD y cariotipo normal.

**Material y Métodos:** Basados en trabajos previos (Andres-Codura et al, SEHH 2013), se identificaron 14 miRNA diferencialmente expresados en muestras de pacientes con SMD depositadas en el biobanco de Aragón y posteriormente analizados en un total de 243 muestras obtenidas a través del grupo IBIOMED; Se identificaron 4 miRNA (miRNA140-3p, miRNA-15b, miRNA-99b-5p y miRNA-361-3p), de ellas 154 presentaban cariotipo normal y se incluyeron para el análisis de este trabajo.



**Figura 1.** Curva ROC. Pacientes IPSS-R bajo y muy bajo riesgo y modelo predictor utilizando miRNA-140-3p y miRNA-99p-5p.

**Resultados:** De las 154 muestras de pacientes con cariotipo normal o cariotipo de muy bajo riesgo, y clasificados como SMD de bajo riesgo o riesgo intermedio-1 por IPSS y de muy bajo y bajo riesgo por IPSS-R (no candidatos a tratamiento según las guías actuales), se obtuvieron datos evolutivos de 143; de ellos progresaron a leucemia mioeloides aguda o fallecieron durante los dos primeros años del diagnóstico 37 pacientes, lo cual evidencia que dichos pacientes presentaban algún factor diferente de los recogidos en el IPSS e IPSS-R, aplicando el modelo de miRNAs, se identifico que la expresión incrementada de los miRNA140-3p y

miRNA-99b-5p identificaba mejor a los subgrupos de pacientes de alto y bajo riesgo en comparación con el IPSS-R, Curva ROC 0,669 para IPSS-R y 0,785 para modelo miRNAs.

**Conclusiones:** El análisis de perfiles de miRNAs, aplicado a pacientes con SMD sin alteraciones citogenéticas y clasificados como de bajo riesgo, puede ayudar a definir un subgrupo de pacientes con alto riesgo de progresión y que podrían ser subsidiarios de tratamiento precoz y seguimiento estrecho.

**PC-236**

**EXPRESIÓN DE RPS14 EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**

Quiroz Cervantes Keina S<sup>1</sup>, Guillén Rienda C<sup>2</sup>, Ayala Díaz R<sup>1</sup>, Martínez López J<sup>1</sup>

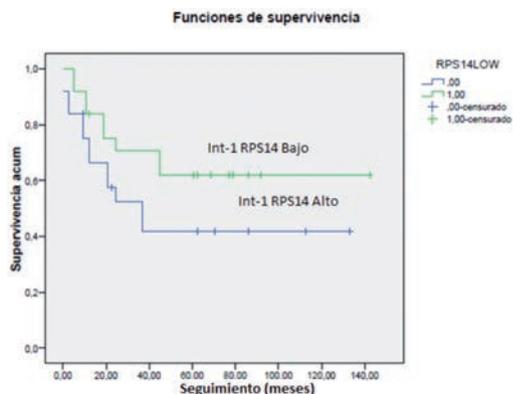
<sup>1</sup>Hospital 12 de Octubre, <sup>2</sup>Hospital de Móstoles

La baja expresión de RPS14 en SMD con delección del 5q está bien demostrada al igual que el mejor pronóstico de estos pacientes, sin embargo, su implicación en los SMD sin delección del 5q no está establecida.

**Objetivos:** Estudiar la expresión de RPS14 en los SMD sin delección del 5q y analizar su papel en el pronóstico y supervivencia de los pacientes.

**Material y métodos:** Se incluyeron un total de 85 pacientes, 56 fueron diagnosticados de SMD, de los que 13 tenían del 5q; 10 pacientes se diagnosticaron de LMA secundaria a SMD, 12 de neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC), 4 de leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y 3 controles sanos. Se obtuvieron muestras de médula ósea de todos los pacientes entre los años 2000 y febrero del 2014. Se analizó la expresión de RPS14 en el sistema de detección ABI PRISM® 7900HT (Applied Biosystems).

**Resultados:** La baja expresión de RPS14 se definió como todo valor por debajo de la mediana de expresión del gen de la población global estudiada. Al analizar la expresión de RPS14 entre los distintos diagnósticos se evidenció que los pacientes con SMD y LMMC mostraban una menor expresión del gen que los pacientes con LMA, NMCP y controles sanos. Dentro del grupo de pacientes con SMD, los que presentaban delección del 5q tenían menor expresión de RPS14 que los SMD sin delección del 5q. Un 56% (24/43) de los pacientes con SMD sin delección del 5q mostraban una baja expresión de RPS14. No se observaron diferencias significativas en la expresión de RPS14 en los SMD sin delección del 5q al analizar los casos según el cariotipo presentado o el índice pronóstico IPSS. La media de seguimiento de los pacientes fue de 51 meses (0,71-172). Al analizar la supervivencia global entre los que tenían menor y mayor expresión de RPS14 no se encontraron diferencias. Sin embargo, al analizar a los pacientes del grupo IPSS Intermedio 1 se evidenció que los pacientes con menor expresión de RPS14 tenían mayor supervivencia que los que presentaban mayor expresión del gen (81% vs 50%) aunque no fue estadísticamente significativo. P=0,08. *Figura 1.*



**Figura 1.** Los pacientes del grupo IPSS Intermedio 1 con menor expresión de RPS14 tenían mayor supervivencia que los que tenían mayor expresión del gen (81% vs 50%) p=0,08.

**Conclusión:** La baja expresión del gen RPS14 en los pacientes con SMD sin delección del 5q podría asociarse a mejor pronóstico y mayor supervivencia en los que pertenecen al grupo IPSS Intermedio 1.

**Síndromes Mieloproliferativos Crónicos**

**PC-237**

**FIRMAS MOLECULARES/EPIGENÉTICAS EN LOS SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS: UN NUEVO ACERCAMIENTO A LA ENFERMEDAD SU SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO PERSONALIZADO**

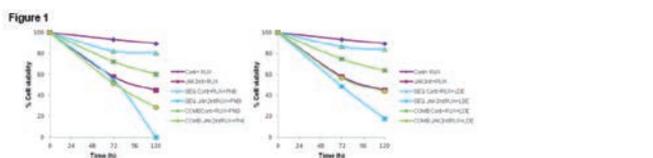
Rivas M<sup>1</sup>, Martín M<sup>2</sup>, Rosell A<sup>1</sup>, Fernández A<sup>1</sup>, Caparros I<sup>1</sup>, Campos A<sup>1</sup>, García Delgado R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga; <sup>2</sup>Genyo. Universidad de Granada. Granada

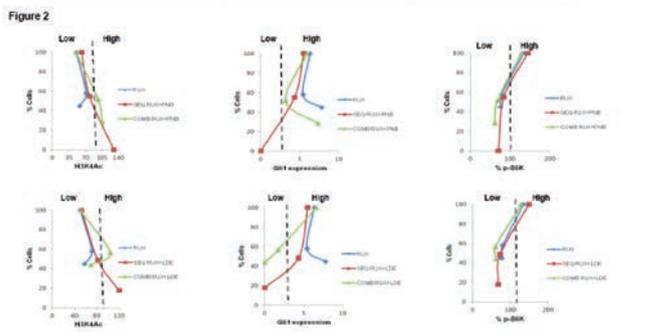
**Introducción:** Actualmente hay un vacío en los datos que de las alteraciones epigenéticas de las neoplasias mieloproliferativas Ph- (MPNs). Nosotros proponemos que en las MPNs podría ser crucial encontrar una combinación de cambios en dianas moleculares/epigenéticas que tendrían la posibilidad de contestar cuestiones importantes en el diagnóstico, pronóstico y acercamiento terapéutico en estos pacientes.

**Objetivos:** 1) Establecer un perfil de alteraciones al diagnóstico según los niveles de desregulación molecular/epigenética. 2) Utilizar estos perfiles con fines pronósticos. 3) Implementar estos perfiles a la hora de diseñar la estrategia terapéutica. 4) Utilizar estos cambios moleculares/epigenéticos para la toma de decisiones terapéuticas.

**Material y Métodos:** Estudiamos firmas moleculares/epigenéticas en un modelo celular CD34+JAC2V617E, basándonos en perfiles compuestos por: Akt/mTOR actividad, actividad deacetilasa de histonas (HDACs), H3K4Ac y expresión del nivel de Gli1, como factor de transcripción de la vía Sonic Hedgehog. Posteriormente testamos el efecto de diferentes fármacos tanto aislados como en combinación (ruxolitinib, panaminostat, LDE225, BKM120 y Everolimus). Las drogas se añadieron de forma simultánea y secuencial.



**Figure 1.** SEQUENTIAL treatments with RUX+PMB or RUX+LDE display a clear TWO WAYS ADVANTAGE versus the COMBINED treatment strategy. Sequential treatments were performed by adding RUX (100nM) at time 0h, then, after 72h of single drug treatment, PMB (5nM) or LDE (5nM) were added to cell cultures. Cell samples were subsequently analyzed at 72h and 120h from the starting time. Combined treatments consisted in a direct addition at time 0h of RUX (100nM) plus PMB (20nM) or LDE (10nM) for the total length of 120h. Data displayed supported what was described as "two ways advantage" for RUX+PMB and RUX+LDE sequential treatments versus the classical combined strategies: i) side toxicity in control CD34+ cells was reduced more than a 25%; ii) increased efficacy of sequential treatments, which requires four times lower concentration of PMB than in the combined approach.



**Figure 2.** Akt/mTOR, H3K4, and Gli1 were determined in control (empty vector) CD34+ and JAK2V617F-CD34+ cells, for each treatment at the different time points as displayed in Table 1. Data for each individual marker were plotted in the Figure panels versus cell viability to analyze their correlation, and the comparative efficacy between sequential and combined drug treatments. As displayed in Table 1, the values for each marker were further classified into "Low" or "High" according to their differences versus control values. Of note, the profiles showed in Table 1 and Table 2 fit into two particular molecular/epigenetic signatures, which were defined as "highly suppressive" or "moderately suppressive". This particular classification was made by the level of efficacy of the different drug treatments, based on their cell viability impact, thus being the "Highly suppressive" the signature which fit with a better drug performance.

**Table 1**

TREATMENT	JAK2V617F/CD34+ cells	Akt/mTOR	H3K4Ac	Gli1 mRNA	Threshold vs control values		
					Akt/mTOR	H3K4Ac	Gli1 mRNA
RUX	RUX (72h)	76.8	71	8.3	High	Low	High
	RUX (120h)	76.8	67	7.8	Low	Low	High
RUX+PMB	RUX+PMB (72h)	71.4	73	0	Low	High	Low/No
	COHB RUX+PMB (72h)	68.4	86.4	3.2	Low	High	Low/No
RUX+LDE	RUX+LDE (72h)	62.2	126.3	7.3	Low	High	High
	COHB RUX+LDE (72h)	67.6	118.8	0	Low	High	Low/No
RUX+LDE	RUX+LDE (120h)	62.4	121.8	1.7	Low	High	Low/No
	COHB RUX+LDE (120h)	62.2	68.2	0	Low	Low	Low

**Figura 1.**

**Resultados:** Los patrones moleculares/epigenéticos estudiados mostraron nuevas firmas que potencialmente podrían establecer mayor información sobre el estado metabólico en el momento del diagnóstico. Las firmas epigenéticas/moleculares mostraron buena correlación con la via-

bilidad/proliferación celular en según los diferentes tratamientos ensayados en nuestros modelos celulares, lo que podría llevar a establecer test de eficacia de las diferentes estrategias terapéuticas. Las estrategias terapéuticas de Ruxolitinib+ Panominstat y Ruxolitinib+LED225 mostraron una clara ventaja sobre otras combinaciones al aplicarse de forma secuencial respecto a la forma simultánea, efecto que corrobora los datos clínicos de distintos ensayos fase I. Estos efectos se apreciaron tanto en eficacia reduciendo la capacidad de viabilidad/proliferación como reduciendo los efectos adversos de toxicidad en las células control al apreciarse concentraciones más pequeñas de los fármacos(ver fig1).

**Conclusión:** Nuestros datos podrían abrir un camino a la solución de diferentes cuestiones abiertas actualmente en el pronóstico, seguimiento y tratamiento de los MPNs.

### PC-238

#### INFLUENCIA DE LA CARGA ALÉLICA DE JAK2V617F DE LAS CÉLULAS CD34+ EN LA RESPUESTA MOLECULAR AL TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA Y TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Angona Figueras A<sup>1</sup>, Alvarez Larran A<sup>1</sup>, Bellosillo Paricio B<sup>1</sup>, Longarón Rozalen R<sup>1</sup>, Camacho Diaz L<sup>2</sup>, Fernández Rodriguez C<sup>1</sup>, Pairet García S<sup>1</sup>, García Pallarols F<sup>1</sup>, Senín Megan A<sup>1</sup>, Johansson Barron E<sup>1</sup>, Torres Grande E<sup>1</sup>, Besses Raebel C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar, <sup>2</sup>Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques

**Fundamento y objetivo:** Aproximadamente el 30% de los pacientes con policitemia vera (PV) y trombocitemia esencial (TE) tratados con hidroxiurea (HU) alcanzan una respuesta molecular parcial (RMP). Se desconoce porqué la carga alélica de JAK2V617F desciende en unos pacientes mientras que en el resto permanece estable. El objetivo del presente estudio fue analizar si la probabilidad de alcanzar la respuesta molecular (RM) con HU depende de la carga mutacional de JAK2V617F en las células CD34+.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron 55 pacientes (PV n=31, TE n=24) diagnosticados en un mismo centro. Cuarenta y siete pacientes (85,5%) iniciaron tratamiento con HU en los 5 primeros años desde el diagnóstico. La mediana de tratamiento con HU fue de 21 meses (3-62). La carga alélica de JAK2V617F pre-HU se determinó mediante PCR alelo-específica en granulocitos (GR), células progenitoras (CD34+CD38+) y *stem cells* (CD34+CD38-). Para evaluar la RM se determinó la carga alélica de JAK2V617F en GR a los 6 y 12 meses del inicio de HU. Se definió la respuesta molecular completa (RMC) como la ausencia de JAK2V617F y la RMP como el descenso  $\geq 50\%$  de JAK2V617F del valor inicial pre-tratamiento. Las comparaciones entre grupos para las variables cuantitativas se realizaron mediante el test t-Student y la probabilidad de alcanzar la RM se calculó mediante el método de Kaplan-Meier utilizando el test de log-rango para las comparaciones.

**Tabla 1. Carga mutacional de JAK2V617F en las stem cells (CD34+CD38-), células progenitoras (CD34+CD38+) y granulocitos pre-inicio de tratamiento con hidroxiurea, de acuerdo con la presencia o ausencia de respuesta molecular parcial.**

	No RM N=31	RM N= 18	p
CD34+CD38-	14,8 (17,9)	7,2 (7,7)	0,048
CD34+CD38+	23,8 (25,1)	12 (10,4)	0,026
Granulocitos	54,9 (30,3)	35,5 (25,5)	0,027

RM: respuesta molecular. Los resultados se expresan como media (desviación estándar). Las comparaciones entre grupos para las variables cuantitativas se realizaron mediante el test t-Student.

**Resultados:** En el momento del análisis no se pudo evaluar la RM en 6 pacientes (PV n=2, TE n=4) porque no habían completado 6 meses de HU. Ningún paciente alcanzó una RMC mantenida mientras que 18 (36,7%) pacientes alcanzaron una RMP: 7/29 (24%) PV y 11/20 (55%) TE. Las cargas mutacionales de JAK2V617F de las *stem cells*, células progenitoras y GR pre-HU, de acuerdo con la presencia o ausencia de RM, se muestran en la tabla 1. La probabilidad de alcanzar RMP tras un año de HU fue de 38% (PV 24% y TE 59%). Teniendo en cuenta el tiempo hasta la RMP, el diagnóstico y la carga mutacional de JAK2V617F en las 3 poblaciones, los pacientes con PV y baja carga mutacional en las *stem cells* fueron los que mostraron una mayor probabilidad de RMP (40% frente el 8% en los pacientes con PV y alta carga mutacional, p=0,03).

**Conclusiones:** Los pacientes que alcanzan RM presentan una inferior carga mutacional de JAK2V617F en las *stem cells*, células progenitoras y granulocitos pre-HU respecto a los pacientes que no la alcanzan.

**Agradecimientos:** FISPI10/01807, FISPI13/00557, FISPI13/00393, RD12/0036/0010, PT13/0010/0005, 2014 SGR567

### PC-239

#### REGISTRO ESPAÑOL DE MIELOFIBROSIS: ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Gómez Calafat M<sup>1</sup>, Álvarez-Larrán A<sup>2</sup>, Ferrer-Marín F<sup>3</sup>, Raya José M<sup>4</sup>, Boque C<sup>5</sup>, Kerguelen A<sup>6</sup>, García-Gutierrez V<sup>7</sup>, Barba P<sup>8</sup>, Luño E<sup>9</sup>, Xicoy B<sup>10</sup>, Martínez-López J<sup>11</sup>, Mata M<sup>12</sup>, Durán MA<sup>13</sup>, Martínez-Domínguez J<sup>14</sup>, Cuevas B<sup>15</sup>, Ramírez MJ<sup>16</sup>, Arbelo E<sup>17</sup>, Magro E<sup>18</sup>, Sonmolinos N<sup>19</sup>, Perera M<sup>20</sup>, Besses C<sup>2</sup>, Hernández-Boluda JC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario, Valencia, <sup>2</sup>Hospital Del Mar, Barcelona, <sup>3</sup>Hospital Morales Meseguer, Murcia, <sup>4</sup>Hospital Universitario De Canarias, La Laguna, <sup>5</sup>Ico-Hospital Duran Y Reynals, Hospitalet De Llobregat, <sup>6</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, <sup>7</sup>Hospital Universitario Ramón Y Cajal, Madrid, <sup>8</sup>Hospital Vall D Hebron, Barcelona, <sup>9</sup>Hospital Universitario Central De Asturias, Oviedo, <sup>10</sup>Ico-Hospital Germans Trias I Pujol, Badalona, <sup>11</sup>Hospital 12 De Octubre, Madrid, <sup>12</sup>Hospital Costa Del Sol, Marbella, <sup>13</sup>Hospital Son Espases, Mallorca, <sup>14</sup>Hospital La Fe, Valencia, <sup>15</sup>Hospital De Burgos, Burgos, <sup>16</sup>Hospital De Jerez, Jerez De La Frontera, <sup>17</sup>Hospital Virgen De La Macarena, Sevilla, <sup>18</sup>Hospital Príncipe De Asturias, Alcalá De Henares, <sup>19</sup>Hospital De Getafe, Getafe, <sup>20</sup>Hospital Dr. Negrín, Las Palmas

**Fundamento y objetivo:** La mielofibrosis primaria (MFP) o secundaria a la transformación de una trombocitemia esencial (TE) o policitemia vera (PV) es una entidad infrecuente, por lo que la cooperación multiinstitucional es fundamental para avanzar en su conocimiento. Por este motivo, el Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEM-FIN) creó en el 2011 el Registro Español de Mielofibrosis. Los objetivos del registro son estimar la incidencia y la presentación clínica de la mielofibrosis en nuestro entorno, así como evaluar las estrategias terapéuticas y la supervivencia de los pacientes en función de los distintos grupos de riesgo.

**Pacientes y métodos:** Se han incluido 706 pacientes (edad mediana 68 años, extremos 23 -93; 61% varones) diagnosticados de MFP (N=445, 63%) o secundaria a TE (N=169, 24%) o PV (N=92, 13%) entre enero/2000 y abril/2015 en 48 hospitales. La mediana de seguimiento de los pacientes vivos es de 26 meses (extremos, 0-178).

**Resultados:** Al debut, el 32% de los pacientes estaban asintomáticos. El resto refería principalmente síndrome anémico (40%), sintomatología constitucional (34%) y molestias por la esplenomegalia (17%). A nivel analítico se constató: hemoglobina <10g/dL (36%), leucocitosis >25x10<sup>9</sup>/L (11%), trombopenia <50x10<sup>9</sup>/L (7%) y blastos  $\geq 1\%$  (49%). Se detectaron alteraciones citogenéticas en un 27% de los pacientes con estudio valorable y la mutación V617F de JAK2 en un 66% de los casos analizados. En cuanto al tratamiento, éste consistió en citorreducción (N=391), transfusiones (N=214), agentes eritropoyéticos (N=214), terapia anti-JAK (N=153), danazol (N=81), inmunomoduladores (N=63), prednisona (N=51), trasplante alogénico (N=42), esplenectomía (N=18), irradiación esplénica (N=18), ciclosporina (N=11) e hipometilantes (N=3). En el momento del análisis, 235 pacientes (33%) han fallecido por progresión de la mielofibrosis (N=53), insuficiencia cardio-respiratoria (N=34), leucemia aguda (N=33), infección (N=25), complicaciones post-trasplante (N=17), hemorragia (N=11), neoplasia sólida (N=6), trombosis (N=5), y causas distintas (N=19) o desconocidas (N=32). La mediana de supervivencia global de la serie es de 78 meses. La distribución de los pacientes según el índice pronóstico internacional (IPSS) fue de bajo riesgo (11%), intermedio-1 (25%), intermedio-2 (37%) y alto riesgo (27%). La supervivencia a los 5 años de los distintos grupos de riesgo es del 88%, 82%, 51% y 31% respectivamente (p<0,0001).

**Conclusión:** Los datos del registro muestran las características clínicas, el abordaje terapéutico y la supervivencia de los pacientes con mielofibrosis de nuestro medio.

### PC-240

#### VALOR DE LA RESPUESTA MOLECULAR A LOS 3 MESES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LMC MEDIDO MEDIANTE PLATAFORMA GENEXPERT

García Gutiérrez V<sup>1</sup>, Gómez Casares MT<sup>2</sup>, Jimenez Velasco A<sup>3</sup>, Alonso JM<sup>4</sup>, Hernandez Boluda JC<sup>5</sup>, Osorio S<sup>6</sup>, Puerta JM<sup>7</sup>, Collado R<sup>8</sup>,

Ibáñez F<sup>9</sup>, Ramirez MJ<sup>10</sup>, Martín Mateos ML<sup>9</sup>, Rodríguez Fernández A<sup>11</sup>, Rodríguez Gambarte JD<sup>1</sup>, Fiallo Suarez D<sup>2</sup>, Ruiz C<sup>3</sup>, Martínez Laperche C<sup>6</sup>, Gómez M<sup>5</sup>, Redondo S<sup>6</sup>, Steegmann JL<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Ramon y Cajal. Madrid, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrin. Las Palmas de Gran Canaria, <sup>3</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga, <sup>4</sup>Laboratorio Central Br Salud, Hospital Infanta Sofía. Madrid, <sup>5</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, <sup>6</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid, <sup>7</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada, <sup>8</sup>Laboratorio de Genética. Servicio Hematología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia, <sup>9</sup>Hospital de San Pedro de Alcántara. Cáceres, <sup>10</sup>Hospital de Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera, <sup>11</sup>Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla, <sup>12</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario de la Princesa. IIS-IP Madrid.

**Introducción:** En pacientes con LMC en FC, un nivel de BCR-ABL a los 3 meses  $\leq 10\%$ , cuantificado mediante PCR en tiempo real (RTq-PCR) y expresado en escala internacional (IS), se ha asociado de forma consistente con la probabilidad de alcanzar una respuesta óptima a los 12 meses. La medición de BCR-ABL mediante el sistema automatizado GeneXpert (Cepheid®), ha mostrado una buena correlación con el método estandarizado EUTOS en pacientes con RCC, desconociéndose si dicha equivalencia también es válida para el valor del 10%, cuando existe una mayor carga tumoral. Con este objetivo, nos planteamos validar el valor predictor de la respuesta molecular (RM) a los 3 meses de tratamiento con un ITK medida mediante la plataforma GeneXpert.

**Material y Métodos:** Estudiamos 125 pacientes diagnosticados de LMC de forma consecutiva. La edad media fue de 55 años (15-81). El índice pronóstico de Sokal (bajo/medio/alto) fue de: 42%/40%/18%. El 58% de los pacientes inició tratamiento con imatinib (IM), 28% nilotinib (NI), 13% con dasatinib (DA) y 1 con bosutinib (BO). El nivel de BCR-ABL se midió mediante la plataforma GeneXpert, la cual se realiza de forma automatizada todos los pasos necesarios para cuantificar BCR-ABL en ARN mensajero. El gen control empleado fue ABL.

**Resultados:** La mediana de seguimiento fue de 43 meses. La proporción de pacientes con RCC tras 12 meses de tratamiento analizada por intención de tratamiento fue del 84% (108/123), siendo 78%, 93%, 100% y 100% para los pacientes tratados con IM, NI, DA y BO respectivamente. 96/125 (23%) de los pacientes precisaron cambio de tratamiento (intolerancia o respuesta insuficiente), siendo dicha probabilidad del 32%, 11%, 5% y 0% para los pacientes tratados con IM, NI, DA y BO. Únicamente 5/125 pacientes (4%) no alcanzaron una RM  $\leq 10\%$  a los 3 meses. Este punto de corte no fue capaz de identificar pacientes en riesgo de no alcanzar una respuesta óptima en la evolución posterior, así la probabilidad de alcanzar RCC tras 12 meses de tratamiento fue de 50% vs 86% ( $p=0,1$ ) y respuesta molecular mayor (RMM) 60% vs 79% ( $p=0,21$ ). Con la finalidad de encontrar un punto de corte óptimo que se correlacionara con la respuesta óptima a los 12 meses, se identificó mediante curvas ROC el valor de 1.6%, cuya sensibilidad y especificidad para la RCC fue del 81% y 94% respectivamente. Con dicho punto de corte, las probabilidades de RCC y RMM fueron del 54% vs 98% ( $p<0,001$ ) y 56% vs 88% ( $p<0,001$ ) para los pacientes con un nivel de BCR-ABL  $>1,6\%$  y  $\leq 1,6\%$  respectivamente. De igual forma, el nuevo punto de corte se ha correlacionado con probabilidad de cambio de tratamiento en cualquier momento 46% vs 16% ( $p=0,005$ ).

**Discusión:** Si bien la respuesta molecular precoz medida mediante la plataforma GeneXpert es útil para predecir la evolución del paciente, parece que el criterio del 10% sugerido en la monitorización mediante el sistema estandarizado EUTOS no es aplicable con esta metodología, sugiriéndose como punto de corte un valor aproximado cercano al 1-2% para poder distinguir los pacientes con bajas probabilidades de obtener una RCC y RMM tras 12 meses de iniciado el tratamiento con ITKs.

#### PC-241

### INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA POLICITEMIA VERA EN EL ÁREA SANITARIA DE A CORUÑA 2010-2014

Vazquez Vazquez MG, Fernandez Fernandez MT, Fernandez Lago C

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

**Introducción:** La Policitemia Vera es un síndrome mieloproliferativo caracterizado por un aumento en la producción de glóbulos rojos. Su etiología es desconocida, aunque puede existir una cierta predisposición genética. La edad promedio al diagnóstico es entre los 65 y 70 años. Exis-

ten escasos estudios epidemiológicos y la incidencia descrita varía considerablemente entre las diferentes series, situándola entre un 0.02 – 2.8 por cada 100000 habitantes. El objetivo del estudio es describir el perfil epidemiológico de los pacientes con Policitemia Vera y comparar nuestra incidencia con los resultados obtenidos en estudios previamente realizados a nivel nacional e internacional.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes del Área Sanitaria de A Coruña entre Enero de 2010 y Diciembre de 2014 con diagnóstico de Policitemia Vera, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (2008).

**Resultados:** Durante el periodo descrito se realizaron 1.946.605 hemogramas, detectándose 315 casos de eritrocitosis. Fueron secundarias el 80%, hereditarias un 3% y Policitemia Vera el 17%. La incidencia anual de Policitemia Vera fue de 1.60/100000 en 2010; 2.55/100000 en 2011; 1.76/100000 en 2012; 2.16/100000 en 2013 y 2.35/100000 en 2014, resultando la media de 2.06/100000 habitantes/año. El número de casos anuales fue de 8 (14% de las eritrocitosis) en el 2010; 13 (19%) en 2011; 9 (15%) en 2012; 11 (17%) en 2013 y 12 (17%) en 2014. La media de edad al diagnóstico fue de 73 años, con ligero predominio del sexo masculino (58%).

**Conclusiones:** La Policitemia Vera es una entidad infrecuente pero no rara, cuya incidencia obtenida en esta serie fue similar a la descrita en otras series nacionales e internacionales. Serían necesarios estudios con una mayor muestra poblacional con la intención de definir mejor la epidemiología y las características de esta enfermedad y poder mejorar así las estrategias terapéuticas.

#### PC-242

### HALVING TIME DE BCR/ABL: ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y CORRELACIÓN CON LA RESPUESTA CITOGÉNICA Y MOLECULAR

Johansson Barrón E, Angona Figueras A, Vela Ortiz Ma C, Senín Magan A, Besses Raebel C, Bellosillo Paricio B, Alvarez Larrán A  
Hospital del Mar

**Introducción y objetivo:** El valor de la BCR/ABL al 3er mes es uno de los principales factores pronóstico en el tratamiento de la Leucemia mieloide crónica (LMC). Se ha planteado que la pendiente de reducción de ABL o halving time (HT) tiene un valor añadido. El objetivo del presente estudio fue evaluar el halving time en una serie de pacientes con LMC tratados con inhibidores de tirosina cinasa en primera línea.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron 34 pacientes, 12 mujeres (35.2%) y 22 hombres (64.7%), diagnosticados LMC en fase crónica en el Hospital del Mar. La mediana de edad de los pacientes era de 58 años (20-85 años). Según el score de SOKAL, 10 pacientes (29%) presentaba un bajo riesgo, 20 (59%) riesgo intermedio y 4 (11%) riesgo alto. Todos los pacientes recibieron inhibidores de la tirosina quinasa como tratamiento de primera línea (imatinib n=29, dasatinib n=1 y nilotinib n=4). Se registró la ratio de BCR/ABL al diagnóstico y a los 3 meses de tratamiento. Se calculó el Halving Time, que mide el número de días necesarios para alcanzar la mitad del valor inicial de BCR/ABL, en cada paciente utilizando la fórmula descrita por Branford y cols. Se evaluó la frecuencia de fracaso citogenético y molecular a los 6 y 12 meses según los criterios de la ELN 2013. Se calculó el tiempo hasta la respuesta citogenética completa (RCC) y respuesta molecular mayor (RMM) utilizando el método de Kaplan-Meier y el test de log rank para el estudio comparativo.

**Resultados:** La mediana de BCR/ABL al diagnóstico era de 39% (Extremos: 6%-114%). La mediana de BCR/ABL1 al 3er mes de tratamiento era de 2,78% (0.07%-43,02%). Ocho de 32 pacientes (25%) presentaba una BCR/ABL  $>10\%$  al 3er mes. La mediana del Halving Time fue de 24 días (12-585), presentando un HT  $>76$  días 6/32 pacientes (18,8%). La mediana de tiempo hasta la RCC fue de 3,7 meses en los pacientes con un HT  $<76$  días y de 6,7 meses si el HT  $>76$  días ( $p=0,037$ ). La mediana de tiempo hasta la RMM fue de 10 meses en los pacientes con HT  $<76$  días y de 27 meses para HT  $>76$  días ( $p=0,1$ ). Tan sólo 1 paciente presentó fracaso en la respuesta citogenética a los 6 y a los 12 meses de tratamiento. El fracaso en la respuesta molecular a los 6 y 12 meses se observó en 1 y 2 pacientes, respectivamente. Los pacientes con fracaso citogenético o molecular pertenecían al grupo con HT  $>76$  días pero las diferencias no eran significativas, si bien el número de pacientes es muy bajo.

**Conclusiones:** El Halving time de BCR/ABL tiene una buena correlación con la consecución de la RCC y la RMM.

**PC-243**

**DESREGULACIÓN DE LOS MICRORNAS EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA (PV) Y TROMBOSIS ESENCIAL (TE)**

Jimenez-Ubieto A<sup>1</sup>, Bellosillo B<sup>2</sup>, Gallardo M<sup>1</sup>, Ayala Díaz R<sup>1</sup>, Barrio S<sup>1</sup>, Besses C<sup>2</sup>, Martínez López J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital 12 de Octubre, <sup>2</sup>Hospital del Mar

**Introducción:** La Policitemia Vera (PV) y la Trombocitemia Esencial (TE) son las dos neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPc) más comunes. Son enfermedades mieloides clonales, en cuya patogénesis está implicada la misma mutación somática (V617) en el exón 14 del gen JAK 2. Sin embargo, el fenotipo de estas NMPc está influenciado por múltiples factores genéticos y epigenéticos no bien conocidos. Los MicroRNAs (miRNAs) son unas pequeñas moléculas de entre 18-24 nucleótidos de RNA endógeno, que no codifican para proteína y que actúan como moléculas reguladoras de la expresión génica, funcionando como genes supresores de tumores o como oncogenes.

**Objetivo:** Analizar la divergencias fenotípicas en función del nivel del expresión de los miRNAs entre pacientes con PV y TE.

**Material y Métodos:** Se realizó un análisis de expresión de miRNAs mediante el uso de muestras de sangre periférica (SP) purificada CD34+ de 65 pacientes y 10 controles. Se procesó en un modelo de tarjeta microfluídica (Taqman array Micro RNA) que contiene pruebas para un total de 364 miRNAs denominados como "comunes". El test de Mann-Whitney se usó para seleccionar los miRNAs expresados de manera diferente entre grupos de pacientes con un P valor <0.05. Con el Taqman Micro RNA Reverse Transcription Kit se verificó la expresión diferencial de los miRNAs. Los niveles de expresión se normalizaron para el miRNA Mammu6. Target scan y MicroCosm se usaron para predecir las potenciales dianas de los miRNA de interés.

a TE, tanto JAK 2 V617+ como JAK 2 V617F-. Las potenciales dianas de los miRNAs sobreexpresados en PV se recogen en la figura 3. Este resultado se confirmó en 9 muestras adicionales, por triplicado.

**Tabla 1: Genes diana.**

Mi RNA	Desregulación en células CD34+ en Policitemia Vera	Genes diana
Hsa-MiR-34a	↑	BCL2, SOCS4, CDK6, SERPINE1, MAP2K3, PRKD1, HSPA70
Hsa-Mir-183	↑	FGFR1, RUNXT1, MLLT3, MMP14, ABL2
Hsa-Mir-382b	↑	RUNX1, RUNX3, SKP1, HSP70

**Conclusión:** La desregulación de los miRNA 34a, 183 y 382 b podrían ser útiles en el diagnóstico diferencial entre PV y TE JAK2 V617F+. La chaperona HSP70 es un potencial "target" del MiRNA 34 a y 182 y la metaloproteasa MMP14 del miRNA382 (figura 2). Nuestro grupo ha demostrado que HSP70 y MMP14 tiene un papel importante en la etiopatogenia y divergencia fenotípica de la PV. La inhibición de estos miRNA podrían considerarse potenciales dianas terapéuticas de estas enfermedades. No obstante los resultados han de validarse en una población mayor con su posterior validación proteico/ funcional.

**PC-244**

**IMPLICACIONES CLINICAS DE LA PRESENCIA DE MUTACIONES EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) RESISTENTES A IMATINIB. ANÁLISIS RETROSPECTIVO, OBSERVACIONAL, UNICENTRICO**

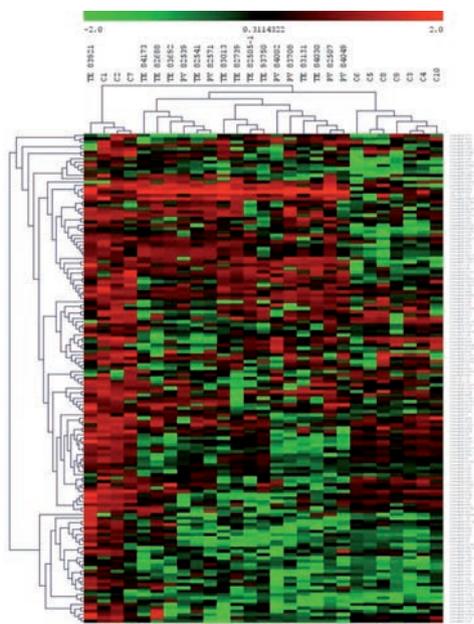
Campuzano Saavedra V<sup>1</sup>, De Paz R<sup>2</sup>, Morado M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Barbastró, <sup>2</sup>Hospital Universitario La Paz

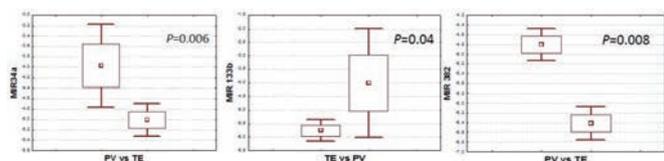
**Introducción:** Imatinib (IM), un inhibidor de tirosina kinasa (ITK), fue la primera terapia que ha demostrado en el estudio IRIS superioridad frente a las previamente existentes para la LMC<sup>1-2</sup>. A pesar de las altas tasas de respuesta, se observa refractariedad en un 33% de pacientes. Las mutaciones del Dominio Kinasa (DK) de BCR-ABL son el motivo más común de resistencia adquirida a IM (30-50%). Se ha demostrado que ciertas mutaciones responden mejor a un determinado ITK de segunda generación<sup>5,9</sup>. La mutación T315I confiere resistencia a IM, Dasatinib y Nilotinib. <sup>5,6</sup>. Además de la presencia de algunas mutaciones en BCR-ABL, existe evidencia de que características al diagnóstico como el Índice de Sokal (I.S), la profundidad de la respuesta inicial, y evolución clonal (E.C) pueden influir en el pronóstico.

**Métodos:** 85 pacientes con LMC (1999-2011), se analizaron retrospectivamente. Veintiún pacientes presentaron resistencia, pérdida de respuesta o respuestas subóptimas al tratamiento con IM. Se detectaron mutaciones en DK de BCR-ABL en 9 de estos pacientes. Se completó un cuaderno de recogida de datos. El seguimiento de la respuesta molecular se realizó mediante PCR cuantitativa en el laboratorio local y los análisis mutacionales, en el centro nacional de investigaciones oncológicas (C.N.I.O) mediante secuenciación del gen BCR-ABL. Los datos se analizaron el programa SPSS11.5 (s. estadística, HULP). Los resultados de frecuencia fueron expresados en términos absolutos y porcentajes. Para los análisis univariantes se utilizaron el test de Fisher y Chi<sup>2</sup>, U de Mann-Whitney y el coeficiente de correlación de Spearman.

**Resultados:** Las características de los 21 (25%) pacientes que presentaron resistencia a IM se muestran en los gráficos 1 y 2. Se detectaron 6 tipos de mutaciones en 9 (43%) pacientes (Gráfico 3). Cuatro (44%) tenían más de una mutación e incluían a T315I. Tres (33%) tenían un I.S alto, 1 (11%) intermedio y 5 (56%) bajo. No se observó relación entre la presencia de mutaciones e I.Sokal al diagnóstico, p=0.6. La media de tiempo desde el inicio de tratamiento a la detección de la resistencia, refractariedad o progresión fue de 33,2 meses en los pacientes con I.S intermedio-alto y de 78 meses en los con I.S bajo, P=0.085 (Gráfico 4). Al diagnóstico, 2 tenían una alteración citogenética asociada y 3 pacientes presentaron E.C, 2 de ellos tenían la mutación T315I. Tres de los 9 (33%) progresaron a fases avanzadas. No se halló relación entre E.C y progresión; p=1, ni entre tiempo hasta la resistencia y alteración citogenética asociada; p=0.4. Dos (22%) alcanzaron Respuesta Molecular Mayor



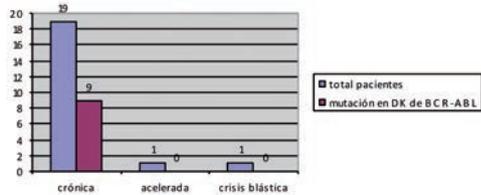
**Figura 1.**



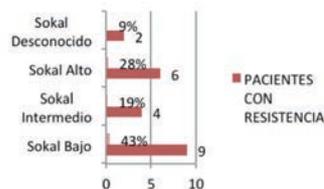
**Figura 2. MiRNAs con diferencias de expresión entre PV y TE.**

**Resultados:** Se incluyeron muestras de SP de 65 pacientes (10 PV, 22 TE JAK 2 V617F+y 23 TE JAK 2 V617F-) y 10 controles. De manera global se encontró una diferencia de expresión en un total de 32 miRNAs entre los pacientes con NMPc y la población sana (figura 1). Cuando el análisis de expresión se realizó entre muestras de PV frente a TE fueron los MiRNA 34 a, 183 y 382b los que tuvieron diferencias de expresión (P=0.006, P=0.04 y P=0.008, respectivamente), estando todos sobreexpresados en PV frente

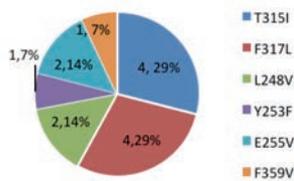
(RMM) antes de desarrollar resistencia a IM. Alcanzaron RMM con Nilotinib pacientes con la mutación única F317L y uno de los pacientes con la mutación T315I la alcanzó con Pomatinib (Tabla1).



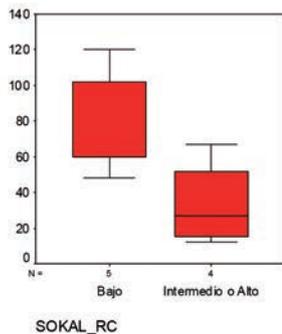
**Gráfico 1. Fase de la enfermedad al momento de la aparición de resistencia y detección de la mutación en ABL.**



**Gráfico 2. Índice de Sokal (I.S) en pacientes con resistencia a Imatinib.**



**Gráfico 3. Mutaciones detectadas en 9 pacientes con resistencia a Imatinib.**



**Gráfico 4. Tiempo hasta la detección de resistencia/mutación en ABL en pacientes con I. Sokal bajo y I. Sokal intermedio y alto.**

**Tabla1. Sensibilidad a ITK según mutación de DK de BCR-ABL.**

MUTACION	2º LINEA	MEJOR RESPUESTA	3º LINEA	MEJOR RESPUESTA	4º LINEA	RESPUESTA FINAL
F317L	Nilotinib	RMM/RMC				RMM/RMC
E255V	Nilotinib	RCy	Dasatinib	RMM		RMM/RMC
F317L	Nilotinib	RMM/RMC				RMM/RMC
F359V	TPH	RMM/RMC				RMM/RMC
E255V; T315I	Dasatinib	otro				Hematológica
Y253F; T315I	Dasatinib	Hematológica	Nilotinib	Hematológica	Pomatinib	Hematológica
L248V	otro	Hematológica	Dasatinib	Hematológica	Nilotinib	Hematológica
F317L; T315I	Dasatinib	RCy	Nilotinib	RCy	Pomatinib	RMM/RMC
T315I; F317L; L248V	Nilotinib	RMM/RMC	Dasatinib	RCy	Pomatinib	Hematológica

**Conclusiones:** El mecanismo principal de resistencia en esta población fue la presencia de mutaciones en el DK BCR/ABL. Su detección es fundamental para un cambio terapéutico adecuado y obtener una respuesta óptima. No hemos encontrado relación entre E.C y progresión de la enfermedad, tampoco se observó relación entre I.S alto y la aparición de mutaciones en BCR/ABL. La media de tiempo de aparición de la resistencia a IM en este estudio fue menor en pacientes con I.S Alto, aunque hay que tener en cuenta el número limitado de la muestra.

**Bibliografía**

Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, Tumor I. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review. *J Blood Med.* 2012; 3:51-76. doi: 10.2147/JBM.S33380. Epub 2012 Aug 3.

O' Brien SG, guilhot F, Larson RA, et Al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnoses chronic phase chronic mieloid leukemia. *N Engl J med.* 2003; 348(11):994-1004.

Shah NP, Nicoll JM, Nagar B, Kuriyan J. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell.* 2002 Aug (2):117-25.

Silvia Marcé, Lourdes Zamora. Frequency of ABL gene mutations in CML patients resistant to imatinib and results of treatment swich to scnd generation tyrosine kinase inhinitors. *Med. Clin (Barc).* Oct 2012.

Muller MC, Cortes JE, Kim DW, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood.* 2009;114(24): 4944-4953.

Saglio, Fabrizio Pane, Martin C. Müller, Thomas Ernst, Gianantonio Rosti, Kimmo Porkka, Michele, Simona Soverini, Andreas Hochhaus, Franck E. Nicolini, Franz Gruber, Thoralf Lange, Giuseppe. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood.* 2011; 118: 1208-1215

Michael E. O'Dwyer, Michael J. Mauro, Gwen Kurilik, Motomi Mori, Suzanne Balleisen, Susan Olson, Ellen Magenis, Renaud Capdeville, and Brian J. Druker. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. *Blood.* 2002 100: 1628-1633.

Neil P. Shah, John M. Nicoll, Bhushan Nagar, Mercedes E. Gorre, Ronald L. Paquette, John Kuriyan, and Charles L. Sawyers. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *CANCER CELL.* 2002 · VOL. 2. 117-124.

Carmen Fava, Hagop Kantarjian, Jorge Cortes, Elias Jabbour. Development and targeted use of nilotinib in chronic myeloid leukemia. *Drug Design, Development and Therapy* 2008;2 233-243

Jabbour, E., Branford, S., Saglio, G., Jones, D., Cortes, J. E. and Kantarjian, H. M. (2011). Practical advice for determining the role of BCR-ABL mutations in guiding tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer.* 117: 1800-1811. doi: 10.1002/cncr.25717

Gabriela Nestal de Moraes, Paloma Silva Souza, Fernanda Casal de Faria Costas, Flavia Cunha Vasconcelos, Flaviana Ruade Souza Reis, and Raquel Ciuvalschi Maia, The Interface between BCR-ABL-Dependent and -Independent Resistance Signaling Pathways in Chronic Myeloid Leukemia. *Leukemia Research and Treatment*, vol. 2012, Article ID 671702, 19 pages, 2012. doi:10.1155/2012/671702

Hagop M. Kantarjian, Neil P. Shah, Jorge E. Cortes, Michele Baccarani, Mohan B. Agarwal, María Soledad Undurraga, Andreas Hochhaus. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *BloodFeb* 2012, 119(5)1123-1129; DOI: 10.1182/blood-2011-08-376087

Giuseppe Saglio, M.D., Dong-Wook Kim, M.D., Ph.D., Surapol Issaragrisil, M.D., Philippe Coutre, M.D., Gabriel Etienne, M.D., Clarisse Lobo, M.D., Ricardo Pasquini, M.D., Richard E. Clark, M.D., Andreas Hochhaus, M.D., Timothy P. Hughes, M.D., M.B., B.S., Neil Gallagher, M.D., Ph.D., Albert Hoenekopp, M.D., Mei Dong, M.D., Ariful Haque, M.S., Richard A. Larson, M.D., and Hagop M. Kantarjian, M.D. for the ENESTnd Investigators. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2251-2259 June 17, 2010 DOI: 10.1056/NEJMoa0912614

Soverini S1, Martinelli G, Rosti G, Bassi S, Amabile M, Poerio A, Giannini B, Trabacchi E, Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, de Vivo A, Cilloni D, Izzo B, Fava M, Abruzzese E, Alberti D, Pane F, Saglio G, Baccarani M. ABL Mutations in Late Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients With Up-Front Cytogenetic Resistance to Imatinib Are Associated With a Greater Likelihood of Progression to Blast Crisis and Shorter Survival: A Study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 20;23(18):4100-9. Epub 2005 May 2.

Kendra Sweet, Ling Zhang and Javier Pinilla. Biomarkers for determining the prognosis in Chronic Myelogenous Leukemia. *Journal of Hematology & Oncology* 2013, 6:54. <http://www.jhoonline.org/content/6/1/54>

Marin D, Ibrahim AR, Goldman JM: European threatment and outcome Study (EUTOS) score for chronic myeloid leukemia still requires more confirmation. *J Clin Oncol* 2011, 29 (829): 3944-3945

Ellin Berman. Genetic mutations in chronic myelogenous leukemia: when to check and what to do? *Curr Opin Hematol* 2012, 19: 110-116.

Alice Fabarius, Armin Leitner, Andreas Hochhaus, Martin C. Muller, Joerg Hasford, Susanne Saussele, Rudiger Hehlmann, for the Schweizerische Arbeitsgemeinschaft fur Klinische Krebsforschung (SAKK) and the German CML Study Group. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CMLStudy IV. *Blood*, 2011, vol 118: 6768 – 6768.

**PC-245**

**CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMA EN PACIENTES EN TRATAMIENTO PROLONGADO CON HIDROICARBAMIDA**

Arbelo Granado E<sup>1</sup>, Ildelfonso Mendonça FM<sup>2</sup>, Rodriguez Fernandez A<sup>2</sup>, Rodriguez Pichardo A<sup>1</sup>, Portero Frías MA<sup>2</sup>, Villar Rodriguez JL<sup>3</sup>, García Bravo B<sup>1</sup>, Moreno Ramirez D<sup>1</sup>, Camacho Martinez F<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UGC Dermatología Hospital Universitario Virgen Macarena, <sup>2</sup>UGC Hematología Hospital Universitario Virgen Macarena, <sup>3</sup>UGC Anatomía Patológica Hospital Universitario Virgen Macarena

**Introducción:** La hidroxycarbamida (HU) es un citoreductor utilizado en el tratamiento de las Neoplasias Mieloproliferativas. Los efectos secundarios cutáneos descritos de la hidroxycarbamida son xerosis cutánea, alopecia difusa, melanoniquia longitudinal, la denominada dermatopatía por HU, queratodermia palmoplantar, úlceras y cáncer cutáneo no melanoma (CCNM (carcinomas basocelulares y espinocelulares)).

**Objetivo:** Analizar la asociación entre el tratamiento con HU y la aparición de queratosis actínicas (QA) y CCNM.

**Material y métodos:** Se diseñó un estudio descriptivo retrospectivo tipo casos y controles. Se incluyeron todos los pacientes vivos en Diciembre de 2014 en seguimiento por la UGC de Hematología, que cumplían criterios diagnósticos de Trombocitemia Esencial. Variables de estudio: sexo, edad, tratamiento, tiempo de evolución de la enfermedad, y presencia de queratosis actínicas o cáncer cutáneo no melanoma. Variables de resultados: Proporción de Queratosis actínicas y de CCNM en pacientes en tratamiento con HU y pacientes con otros tratamientos. Se utilizó como fuentes de datos las historias clínicas de las UGC de Hematología y Dermatología así como Informes de Anatomía Patológica. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. La asociación entre las variables sometidas a estudio se calculó mediante la Chi-cuadrado de Pearson para variables categóricas. El nivel de significación estadística fue de 5%. Se calcularon las Odds Ratio (uni-variante y regresión logística binaria) para dichas variables con un intervalo de confianza del 95% ( $p < 0,05$ , dos colas).

**Resultados:** Se recogió un total de 117 pacientes, 71 mujeres (60,68%) y 46 varones (39,32%). La edad media al diagnóstico fue de 59 años (desviación típica 17,68, rango 17-92). Recibían tratamiento con HU sola o en combinación un total de 63 pacientes. Un 23% de los pacientes en tratamiento con HU padecieron QA frente a 2% en el grupo sin hidroxycarbamida (OR=13,91. IC95% 1,74-110,8  $p=0,0027$ ). Un total de 53 pacientes padecieron CCNM. El 81,82% de los casos de CCNM se dieron en pacientes en tratamiento con hidroxycarbamida (OR=4,6 IC95% 0,94-22,51). Del total de los pacientes 3 presentaron carcinomas espinocelulares, uno de los cuales presentó metástasis ganglionares, todos ellos en tratamiento con hidroxycarbamida. La proporción de carcinoma espinocelular en pacientes con HU fue de 6,3%.

**Conclusiones:** La frecuencia de Queratosis Actínicas y CCNM fue superior en pacientes en tratamiento con hidroxycarbamida. EL tratamiento con hidroxycarbamida se asocia a la aparición de Queratosis Actínicas (OR=13,91 IC95% 1,74-110,8). La frecuencia de Carcinoma Espinocelular en esta serie fue de 6,3%. Los pacientes en tratamiento prolongado con hidroxycarbamida son tributarios de un seguimiento estricto por un Dermatólogo de forma a identificar y tratar precozmente queratosis actínicas y CCNM.

**Introducción:** En descripciones clásicas la LMC se define como una enfermedad habitualmente sintomática y con marcada esplenomegalia. En el presente estudio analizamos posibles cambios en la presentación de la enfermedad.

**Métodos:** Hemos revisado las características clínicas basales de los pacientes con LMC incluidos en el proyecto EUTOS (European Treatment and outcome Study for Chronic Myeloid Leukemia) de la ELN y Novartis. Dicho proyecto incluye un registro poblacional de distintas áreas europeas. La sección española fue aprobada por el Comité ético del Hospital de la Princesa, e incluyó a Madrid, Castilla la Mancha y Aragón, registrando todos los casos nuevos de LMC mayores de 18 años, entre el 2010 y el 2012.

**Resultados:** Se registraron 252 casos, hombres 147(58%), mujeres 105 (42%), edad mediana 54, rango 21-99. El 96% de casos fueron Fases Crónicas (FC), 5 (2%) fases aceleradas y 3 (1,2%) crisis blásticas. (valores hematológicos y scores clínicos basales: Tabla 1). El 57,5%, estaban asintomáticos. Síntomas más frecuentes: astenia (21%), clínica constitucional (14%), molestias abdominales (9,6%) y fiebre (6%). El 37,5% tenían esplenomegalia (media desde reborde costal 4,5 cm, rango 1-22 cm). Comparando estas características de presentación con series de los años 70 y 80<sup>1,2</sup> se observan claras discordancias (tabla 2, figura 1): la esplenomegalia se describe en el 75-90%, y la presentación asintomática como minoritaria. Las cifras hematológicas al diagnóstico también fueron diferentes con leucocitosis más marcada y hemoglobina más baja. Nuestros datos coinciden con otros estudios recientes: en un registro sueco la mediana de cm de bazo por debajo del reborde costal fue de 0 cm, y en el estudio global EUTOS-Europa el 53,5% de los enfermos no tenían esplenomegalia, y el 57% estaban asintomáticos. Por otro lado en nuestra serie destaca un bajo porcentaje de Sokal de alto riesgo (11%). Comparando esta cifra con el registro sueco, y con el global del EUTOS-Europa, el% de pacientes con Sokal alto fue del 31,5% y 24,7% respectivamente. En EUTOS-Europa en todos los países el porcentaje de Sokal alto era al menos del 20%. En los principales estudios randomizados (IRIS, ENESTnd, TOPS, BELA) la cifra de Sokal alto va del 17,9 al 27,7%.

**Conclusiones:** Las características de presentación de la LMC parecen estar cambiando, pasando de definiciones clásicas con enfermos sintomáticos con esplenomegalia marcada, a presentaciones actuales con enfermos mayoritariamente asintomáticos, sin esplenomegalia y con cifras menores de leucocitos, lo que debe relacionarse con un diagnóstico más precoz. Por otro lado nuestros datos muestran que en España el porcentaje de enfermos con Sokal de alto riesgo es llamativamente bajo respecto al resto de países europeos según datos del estudio EUTOS-Europa. Esto sugiere que en nuestro país se estén realizando diagnósticos más precoces, quizás por realización más frecuente de analíticas rutinarias, o bien que existan diferencias reales en las características de presentación. En cualquier caso es una diferencia importante que deberemos revisar, e idealmente confirmar en alguna otra serie futura española.

## PC-246

### LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) SE DIAGNOSTICA ACTUALMENTE EN SITUACIÓN MENOS AVANZADA, Y EN ESPAÑA EN ESTADIOS DE MÁS BAJO RIESGO QUE EN PAÍSES DE SU ENTORNO

Osorio prendes S<sup>1</sup>, Casado LF<sup>2</sup>, Giraldo P<sup>3</sup>, Redondo S<sup>1</sup>, Villalón L<sup>4</sup>, Coza A<sup>5</sup>, García D<sup>6</sup>, Flores R<sup>7</sup>, Del Campo JF<sup>8</sup>, Córdoba R<sup>9</sup>, Góngora E<sup>10</sup>, Burgaleta C<sup>11</sup>, Gómez E<sup>12</sup>, Ruiz E<sup>13</sup>, Díaz Mediavilla J<sup>14</sup>, Salvatierra MG<sup>15</sup>, Bautista G<sup>16</sup>, Martínez López J<sup>17</sup>, Jarilla M<sup>18</sup>, Calle C<sup>19</sup>, Bermón JS<sup>20</sup>, Cervero C<sup>21</sup>, Solano F<sup>22</sup>, López Gómez L<sup>23</sup>, Asensio A<sup>24</sup>, Perella M<sup>24</sup>, González N<sup>25</sup>, Palomera L<sup>26</sup>, Benito L<sup>27</sup>, Steegmann JL<sup>28</sup>

<sup>1</sup>H Gregorio Marañón. Madrid, <sup>2</sup>H Virgen de la Salud, Toledo, <sup>3</sup>CIBER enfermedades Raras (CIBERER), Zaragoza, <sup>4</sup>Hde Alcorcón, Madrid, <sup>5</sup>Hdel Escorial. Madrid, <sup>6</sup>H de la Zarzuela. Madrid, <sup>7</sup>H de Fuenlabrada. Madrid, <sup>8</sup>H del Henares, Coslada, Madrid., <sup>9</sup>Fundación Jimenez Díaz, Madrid, <sup>10</sup>H Nuestra señora de América. Madrid, <sup>11</sup>H Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, <sup>12</sup>H del Sureste, Arganda del Rey, Madrid, <sup>13</sup>H del Tajo. Aranjuez, Madrid, <sup>14</sup>H Ruber Internacional, Madrid, <sup>15</sup>H Rey Juan Carlos, Mostoles, Madrid, <sup>16</sup>H Puerta de Hierro, Madrid, <sup>17</sup>H XII de Octubre, Madrid, <sup>18</sup>H de Puertollano, Ciudad Real, <sup>19</sup>H General Universitario de Ciudad Real, <sup>20</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, <sup>21</sup>H Virgen de la Luz, Cuenca, <sup>22</sup>H Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo, <sup>23</sup>H Royo-Villanova, Zaragoza, <sup>24</sup>H San Jorge, Huesca, <sup>25</sup>H Obispo Polanco, Teruel, <sup>26</sup>H Clínico Zaragoza, <sup>27</sup>H Getafe, madrid, <sup>28</sup>H de la Princesa, madrid

## PC-247

### RESPUESTA COMPLETA A IMATINIB EN PACIENTE CON SÍNDROME HIPEREOSINÓFILO ASOCIADO A DELECCIÓN PARCIAL DE PDGFRA Y MASTOCITOS CLONALES EN MÉDULA ÓSEA

Masso asensio P<sup>1</sup>, Álvarez-Twose I<sup>2</sup>, Córdoba Mascuñano R<sup>3</sup>, Roldan Perez A<sup>1</sup>, Jara-Acevedo M<sup>4</sup>, Vazquez Paganini JA<sup>1</sup>, Herraiz García R<sup>1</sup>, Gimenez Mesa E<sup>1</sup>, Casado M, Asunción M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Infanta Sofía, <sup>2</sup>. Instituto de estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha, <sup>3</sup>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, <sup>4</sup>Centro de Investigación del Cáncer/Universidad de Salamanca

**Fundamentos:** El síndrome hipereosinófilo (SHE) es una entidad poco frecuente consistente en eosinofilia  $>1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$  durante al menos 6 meses asociada a disfunción orgánica en ausencia de causas conocidas de eosinofilia secundaria. La naturaleza clonal de los SHE puede establecerse en un porcentaje variable de casos mediante la demostración de anomalías en genes que codifican receptores con actividad tirosina-quinasa (TK) en la membrana del eosinófilo como PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alfa), PDGFRB (platelet-derived growth factor receptor beta) o FGFR1 (fibroblast growth factor receptor-1). La alteración genética más frecuente es la yuxtaposición de los genes PDGFRA y FIP1L1 (Fip1-like 1) que resulta en una TK constitutivamente activada favoreciendo así la proliferación de los eosinófilos. El gen de fusión PDGFRA/FIP1L1 se detecta habitualmente mediante técnicas de hibridación fluorescente *in situ* (FISH)

y su presencia se asocia a una sensibilidad a imatinib cercana al 100%; sin embargo, algunos pacientes con SHE en los que no se demuestran alteraciones de PDGFRA pueden también responder a dicho tratamiento. Presentamos el caso de un paciente con SHE asociado a delección parcial de PDGFRA e hiperplasia de mastocitos aberrantes con respuesta completa de ambas entidades al tratamiento con imatinib.

**Material y método:** Paciente de 54 años que consulta por un cuadro de 1 mes de evolución de fiebre >38°C vespertina, acompañado de sudoración nocturna y tos no productiva. No refería otros síntomas clínicos, viajes recientes, ingesta de alimentos no pasteurizados, ni cuadro constitucional. Análisis de laboratorio destacaba: Hemograma: Leucocitos 24.76x10<sup>3</sup>/μL Neutrófilos 6.3x10<sup>3</sup>/μL Linfocitos 4.7x10<sup>3</sup>/μL Monocitos 1.0x10<sup>3</sup>/μL, Eosinófilos 12.3x10<sup>3</sup>/μL Basófilos 0.2x10<sup>3</sup>/μL Hemoglobina 15.4 g/dL Hematocrito 46.9% Plaquetas 243x10<sup>3</sup>/μL Fórmula leucocitaria manual: Segmentados 26%, Linfocitos 21%, Monocitos 2%, Eosinófilos 51%. Coagulación, bioquímica, proteinograma y perfil de autoinmunidad normales, Proteína c reactiva 14.1 mg/L, serologías negativas, Triptasa 17.6 μg/L (normal: <11.4 μg/L) Ig E 36 UI/mL Pruebas de imagen: Rx tórax, ecografía abdominal, tac y ecocardiograma normales. Citomorfología de MO: marcado incremento de eosinófilos de aspecto maduro. Estudio citogenético y molecular de MO: cariotipo normal; TCR delta y TCRgamma policlonales; FISH negativo para PDGFRA/FIP1L1 (200 núcleos analizados). Tras el diagnóstico de SHE idiopático el paciente recibió de manera secuencial tratamiento con corticoides a altas dosis, hidroxiurea e interferón alfa2b pegilado sin respuesta objetiva, manteniendo eosinofilia periférica >5.0x10<sup>3</sup>/μL junto a pancitopenia (Hb, leucocitos, plaquetas) con requerimiento transfusional de concentrados de hemáties y deterioro del estado general. Ante la falta de respuesta al tratamiento se enviaron muestras de un nuevo aspirado de MO al Instituto de Estudios de Mastocitos de Castilla La Mancha (CLMast) confirmando la eosinofilia por citometría de flujo 1.6% de mastocitos, todos ellos con expresión aberrante de CD25 y c-kit silvestre. Además, se realizó estudio de FISH en eosinófilos purificados de MO mediante FACSaria que detectó una delección parcial de PDGFRA en un 33% de los eosinófilos. Ante estos hallazgos se inició tratamiento con imatinib a dosis de 400 mg diarios con resolución de la eosinofilia periférica y disminución de la triptasa sérica a 3.1 μg/L en una semana, por lo que se disminuyó la dosis a 100 mg normalizándose por completo el hemograma un mes después. A los 6 meses del inicio del imatinib se realizó un estudio medular de control en el que no se objetivó eosinofilia y se detectó mediante citometría de flujo 0.001% de mastocitos con fenotipo normal. Además, no se detectaron alteraciones de PDGFRA mediante FISH en eosinófilos purificados de MO.

**Resultados y Conclusiones:** El SHE engloba un grupo heterogéneo de enfermedades que cursan con una proliferación anormal de eosinófilos en los tejidos. En un porcentaje significativo de pacientes con SHE es posible detectar alteraciones morfológicas e inmunofenotípicas de los mastocitos, incluso cumpliendo los criterios establecidos por la OMS de mastocitosis sistémica en algunos de ellos. En nuestro paciente, aunque no pudo establecerse el diagnóstico de certeza por no realizarse estudio histológico, la demostración de un número incrementado de mastocitos en MO con expresión aberrante de CD25+ y triptasa elevada resultaba altamente sugestivo de mastocitosis sistémica. El estudio diagnóstico de SHE con o sin mastocitos patológicos asociados requiere la aplicación de técnicas altamente sensibles con el objetivo de demostrar alteraciones moleculares potencialmente sensibles a tratamiento con inhibidores de TK. En nuestro caso, el estudio por FISH sobre muestra total de MO no permitió identificar alteraciones de PDGFRA, mientras que la misma prueba diagnóstica realizada sobre una población de eosinófilos previamente purificada de la MO detectó una delección parcial de PDGFRA en una fracción de células, lo cual llevó a la decisión de tratar al paciente con imatinib. Cabe destacar que dicho tratamiento consiguió obtener remisión completa hematológica y molecular del SHE así como una disminución drástica de la infiltración medular por mastocitos con normalización de su morfología y fenotipo.

Gregorio Marañón, <sup>3</sup>Hospital Gregorio Marañón. Instituto De Investigación Sanitaria

**Introducción:** Los inhibidores de la tirosina cinasa consiguen muchas respuestas moleculares profundas por lo que existe interés en la interrupción del tratamiento dentro de ensayos clínicos, aunque la suspensión no está recomendada aún en práctica habitual. En este análisis revisamos si la reducción de la dosis estándar de Imatinib (IM) de 400 a 300 mg/día es segura y clínicamente útil.

**Materiales y Métodos:** Seleccionamos retrospectivamente pacientes con LMC en fase crónica en los que se disminuyó la dosis de IM 400 a 300 mg/día por toxicidad o respuesta profunda estable, al menos 3 meses y medimos el ratio BCR-ABL (GeneXpert, Cefeidas, CA, EE.UU.) siguiendo la Escala Internacional antes y después del cambio. Analizamos la evolución de la respuesta, la reducción de la toxicidad y los niveles de hemoglobina y volumen corpuscular medio. Los datos fueron analizados con SPSS v19.0.

**Resultados:** Se incluyeron 13 pacientes (7 varones, 6 mujeres) en fase crónica diagnosticados entre 1998 y 2012 con mediana de edad 67 años (rango 23-78). Según Sokal: 3 alto riesgo, 4 intermedio y 6 bajo; según Hasford: 1 alto riesgo, 6 intermedio y 6 bajo; según EUTOS: todos de bajo riesgo. El tratamiento de primera línea fue: IM 400 mg en 10 (76,9%), IM 600 mg en 1 (7,1%) e Interferón-alfa en 2 (16%). En 6 pacientes (46%) se redujo la dosis por toxicidad: neutropenia (2), pancitopenia (2), edema de miembros inferiores (1) e insuficiencia cardíaca (1); al menos estaban en respuesta citogenética completa y en todos mejoró la toxicidad. En 7 pacientes (54%) se redujo la dosis por respuesta molecular profunda sostenida: ≥RM4.5 y enfermedad indetectable (≥RM4.5 negativa). La mediana de tiempo en alcanzar ≥RM4.5 o enfermedad indetectable fue 24,4 meses (rango 12-33) (Tabla 1). La mediana de tiempo con 300 mg/día fue de 12 meses (rango 4-117). Comparando la respuesta antes de la reducción con el final del seguimiento, 3 mejoraron y 10 la mantuvieron; comparando la respuesta antes de la reducción y la peor respuesta durante el seguimiento, solo 3 la empeoraron (2 de RM4 indetectable a RMM, y 1 de RM4.5 indetectable a RM4 con enfermedad detectable), ninguno de estos cambios fue clínicamente relevante. La mediana de incremento de hemoglobina fue de 1,2 g/dl (rango 0,4 a 2,3; p=0,054) y la mediana disminución del VCM fue de 3,7 fL (rango 0,4 - 11,5; p=0,006) (Test de Wilcoxon). Con este análisis univariante no podemos descartar que otras causas hayan contribuido. Hubo un beneficio económico, con 334 meses de tratamiento con IM 300 mg/día, se produjo un ahorro de 357.046 euros (el ahorro anual de 13 pacientes sería de 166.764 euros). 12/13 siguen con 300 mg/día, y 1 murió por causa no relacionada con la enfermedad.

Tabla 1. Respuesta de los pacientes a im 300mg/día (n=13).

RESPUESTA PREVIA A LA REDUCCIÓN DE LA DOSIS	MESES CON ENFERMEDAD INDTECTABLE ANTES DE LA REDUCCION	CAUSA DE LA REDUCCION	MEJORA DE LA TOXICIDAD	PEOR RESPUESTA DURANTE EL SEGUIMIENTO	RESPUESTA EN EL ÚLTIMO SEGUIMIENTO	MESES CON IM 300MG /DÍA
≥RM4.5 con EI <sup>(1)</sup>	14	≥RM4.5 con EI	NA <sup>(7)</sup>	≥RM4.5 con EI	≥RM4.5 con EI	12
>RM4.5 con ED	44	>RM4.5 con EI	NA	>RM4.5 con EI	>RM4.5 con UD	4
>RM4.5 con EI	12	>RM4.5 con EI	NA	>RM4.5 con EI	>RM4.5 con EI	11
>RM4.5 con EI	33	>RM4.5 con EI	NA	>RM4.5 con UD	>RM4.5 con UD	5
≥RM4.5 con EI	26	≥RM4.5 con EI	NA	RM4 con ED <sup>(6)</sup>	RM4 y EI	19
>RM4.5 con EI	17	>RM4.5 con EI	NA	>RM4.5 con EI	>RM4.5 con UD	9
>RM4.5 con EI	25	>RM4.5 with EI	NA	>RM4.5 con EI	RMC4.5	12
RM4 y EI <sup>(2)</sup>	15	PANCITOPENIA A	SI	MMR	RM4 y EI	50
RM4 y EI	0	PANCITOPENIA A	SI	MMR	≥RM4.5 con UD	34
CCR <sup>(3)</sup>	0	INSUFICIENCIA CARDIACA	SI	MMR	RM4 con ED	24
MMR <sup>(4)</sup>	0	NEUTROPENIA	SI	>RM4.5 con EI	>RM4.5 con EI	117
>RM4.5 con EI	11	NEUTROPENIA	SI	>RM4.5 con UD	RM4 y EI	30
RM4.5 con ED <sup>(5)</sup>	0	EDEMA DE MMII	SI	≥RM4.5 con EI	Éxito <sup>(8)</sup>	7

<sup>(1)</sup>≥RM4.5 con EI: Al menos RM4.5 y enfermedad indetectable. <sup>(2)</sup>RM4 y EI: RM4 y enfermedad indetectable. <sup>(3)</sup>CCR: Respuesta citogenética completa. <sup>(4)</sup>MMR: Respuesta molecular mayor. <sup>(5)</sup>RM4.5 con ED: RM4.5 con enfermedad detectable. <sup>(6)</sup>RM4 con ED: RM4 con enfermedad detectable. <sup>(7)</sup>NA=No aplica <sup>(8)</sup>Éxito= muerte no relacionada con LMC.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia la reducción de dosis IM por decisión médica o toxicidad en pacientes con una respuesta molecular profunda sostenida ha sido segura y económicamente beneficiosa. Podría ser una estrategia útil en algunos pacientes con respuesta molecular profunda sostenida hasta que la interrupción definitiva del tratamiento forme parte de la práctica clínica habitual.

PC-248

SEGURIDAD Y UTILIDAD DE LA REDUCCIÓN DE DOSIS DE IMATINIB A 300 MG EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) Y RESPUESTA MOLECULAR PROFUNDA SOSTENIDA. EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO

Redondo Velao S<sup>1</sup>, Pérez Sánchez I<sup>1</sup>, Martínez Laperche C<sup>1</sup>, Buño I<sup>2</sup>, Díez-Martín JI<sup>3</sup>, Osorio Prendes S<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Instituto De Investigación Sanitaria. Hospital

## PC-249

## MUTACIÓN DE LNK EN ERITROCITOSIS IDIOPÁTICA

Bosch Benitez JM<sup>1</sup>, Gomez Casares M<sup>2</sup>, Soler Martinez S<sup>1</sup>, Peri VL<sup>1</sup>, Dieguez Moreno A<sup>1</sup>, Sill H<sup>1</sup>, Negrin Lopez M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Insular, <sup>2</sup>Hospital Dr Negrin

La Policitemia Vera (PV) es un Sdr mieloproliferativo crónico caracterizado por eritrocitosis con incremento de Hcto y Hb y frecuentemente con datos de proliferación de otras series. El análisis molecular a través de la mutación JAK2V617F o del exon 12 permiten el diagnóstico correcto en el 98% casos. Es comúnmente asumido que otras mutaciones de las vías del JAK contribuirían a los casos de PV no mutados como a las "eritrocitosis idiopáticas" en pacientes con niveles subnormales de eritropoyetina (EPY). Paciente de 50a remitido por poliglobulia aislado Hb=18,3, con AP de accidentes cerebrovasculares transitorios, HTA, Hipogonadismo desde los 12a en tto con testosterona, Anemia Perniciosa en tto, IQ de megacolon toxico, Diabetes, hiperlipemia, El resto de parámetros analíticos eran normales salvo leve aumento de transaminasas. Los niveles de EPY eran de 9,5 mU/ML. Una Ecografía abdominal demostró como único hallazgo una esteatosis hepática. La biopsia medular era hiperplásica con fibrosis reticulínica leve. El cariotipo era normal y la mutación del JAK2 y también del exon 12 fueron negativas, sin embargo la mutación LNK (SH2B3) era positiva Exon3 R265Q. El paciente fue manejado con sangría periódicas con estabilización del Hcto en torno a 45. LNK es una proteína unida a membrana cuya función incluye inhibir la fosforilación mediada por el JAK2 mutado o no. La mutación de LNK fue originalmente descrita en un paciente con Mielofibrosis idiopática y otro con Trombocitemia Esencial. Recientemente dos grupos independientes demostraron mutación de LNK en un pequeño porcentaje de pacientes con eritrocitosis aislada y niveles subnormales de EPY que no cumplían criterios de PV y sin historia familiar de poliglobulia. Los casos descritos son en su gran mayoría varones (92%) y ninguno de los pacientes desarrollo datos de Sdr Mieloproliferativo crónico. Las mutaciones descritas se concentra en un "foco caliente" en exones 2,3 y 4 que conjuntamente codifican el dominio PH de la proteína. En resumen la mutación de LNK parece ser un marcador clonal mas en un pequeño porcentaje de pacientes con niveles subnormales de EPY que no cumplen criterio de PV

## PC-250

## IMPACTO CLÍNICO DE LAS MUTACIONES DE JAK-2, CALR Y MPL EN SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS PHILADELPHIA NEGATIVOS

Penalva Moreno MJ, Martinez-Laperche C, Osorio Prendes S, Ballesteros Andres M, Bucos Gonzalez E, Diez Martin JL, Buño Borde I

H.G.U. Gregorio Marañón

**Introducción:** Desde la identificación de las mutaciones de JAK-2, CALR y MPL en pacientes diagnosticados de trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP) han ido apareciendo multitud de publicaciones relacionadas confirmando la importancia de la determinación de éstas en el diagnóstico y pronóstico de estas enfermedades. El objetivo de este estudio es determinar la relevancia clínica de la presencia de estas tres mutaciones para el desarrollo de eventos trombóticos y evolución a leucemia aguda en los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMP) de nuestro entorno.

**Materiales y métodos:** Seleccionamos de forma retrospectiva un total de 207 pacientes diagnosticados en nuestro centro de SMP (philadelphia negativos y no policitemia vera) entre 2008 y Abril 2015 siguiendo los criterios diagnósticos de la clasificación de 2008 de la Organización Mundial de la Salud. Los pacientes fueron clasificados según los diagnósticos de TE, MFP y otros, que incluían síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMP/SMD). Se determinó la presencia de eventos trombóticos o evolución a leucemia aguda o MFP (en los casos de TE) y la presencia de las mutaciones de JAK-2, CALR y MPL. En los casos de JAK-2 y MPL mediante PCR y curvas de disociación y en los casos de CALR utilizando PCR fluorescente revelada mediante electroforesis capilar. El método estadístico utilizado fue Chi-cuadrado. De los 207 pacientes analizados, 163 fueron diagnosticados de TE, 19 pacientes de MFP y 25 se encuadraron en el grupo de otros (14 SMP/SMD, 7 anemia refractaria sideroblástica con trombocitosis y 4 leucemia mielomonocítica crónica).

Tabla 1. Características clínicas según el tipo de mutación.

TROMBOCITEMIA ESENCIAL	JAK-2 POS	CALR POS	TRIPLE NEGATIVOS
n= 163	56 (34,35%)	29 (17,79%)	77 (47,23%)
Evolución a leucemia aguda/MFP	6 (10,71%)	5 (17,24%)	1 (1,29%)
Episodios trombóticos	20 (35,7%)	8 (27,58%)	16 (20,77%)
MIELOFIBROSIS PRIMARIA	JAK-2 POS	CALR POS	TRIPLE NEGATIVOS
n= 19	5 (26,31%)	5 (26,31%)	6 (31,57%)
Evolución a leucemia aguda	1 (20%)	0	1 (16,66%)
Episodios trombóticos	0	0	0
OTROS	JAK-2 POS	CALR POS	TRIPLE NEGATIVOS
n= 25	12 (48%)	1 (4%)	11 (44%)
Evolución a leucemia aguda	0	0	0
Episodios trombóticos	4 (33,33%)	0	0

**Resultados:** Las características clínicas según el tipo de mutación están recogidas en la tabla 1. Se comentan sólo los casos con TE que son los únicos con n suficiente. En estos pacientes, se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la cifra de plaquetas en función de la presencia de CALR ( $947.148 \pm 571.484 \times 10^9/L$  plaquetas,  $p=0.12$ ) con respecto al resto de grupos ( $767.140 \pm 242.324 \times 10^9/L$  plaquetas) y sobre todo si la mutación es de tipo 2 ( $1.219.545 \pm 808.779 \times 10^9/L$  plaquetas,  $p=0.06$ ) frente a tipo 1 ( $777.071 \pm 200.575 \times 10^9/L$  plaquetas); mayor número de eventos trombóticos si son JAK-2 positivos ( $p=0.025$ ) y mayor evolución a leucemia y MFP en CALR positivos ( $p=0.04$ ). Sólo dos casos con MFP evolucionaron a leucemia aguda, uno con la mutación JAK-2 positiva y otro triple negativo y en el grupo de otros ningún paciente evolucionó a leucemia aguda.

**Conclusiones:** La frecuencia de la mutación de la CALR en SMP de nuestra serie se aproxima a la publicada en los diferentes estudios, al igual que el mayor número de cifra de plaquetas y la evolución a leucemia aguda si está presente esta mutación. En el caso de los JAK-2 positivos la presencia de esta mutación se relaciona con una mayor incidencia de eventos trombóticos. La importancia clínica de la presencia o no de estas mutaciones hace imprescindible su determinación ante la sospecha de SMP, ya que son de gran ayuda en el diagnóstico y pronóstico de éstos.

## PC-251

## PERFIL CLÍNICO-BIOLÓGICO Y RESPUESTA A IMATINIB EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS ASOCIADAS A EOSINOFILIA

Hernandez Mohedo F<sup>1</sup>, Durán Nieto MS<sup>2</sup>, Mellado Gázquez A<sup>3</sup>, Marchante Cepillo I<sup>4</sup>, Tallón Pérez JD<sup>5</sup>, Ruiz Calderon A<sup>6</sup>, García-Donas Galbaldón G<sup>7</sup>, Puerta Puerta JM<sup>1</sup>, Jiménez Velasco A<sup>8</sup>, Ruiz Nuño MC<sup>8</sup>, Anguita Arance MM<sup>9</sup>, Garrido Collado MP<sup>1</sup>, Alarcón Payer C<sup>1</sup>, Molina Hurtado JR<sup>10</sup>, Expósito Ruiz M<sup>11</sup>, López Garrido P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Granada, <sup>2</sup>Complejo Hospitalario de Jaén, <sup>3</sup>Hospital Torrecárdenas. Almería, <sup>4</sup>Hospital Puerta del Mar, <sup>5</sup>Hospital San Agustín de Linares, <sup>6</sup>Hospital de Riotinto, <sup>7</sup>Hospital Juan Ramón Jiménez, <sup>8</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga, <sup>9</sup>Hospital San Agustín de Linares, <sup>10</sup>Hospital Reina Sofía de Córdoba, <sup>11</sup>Unidad de Investigación FIBAO. H. Universitario de Granada

**Fundamentos y Objetivos:** Las Neoplasias mieloproliferativas crónicas asociadas a eosinofilia (NMP-Eo), se encuadran dentro de un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas, de muy baja incidencia (SEER de 0.036/100.000 habitantes/año), caracterizadas por eosinofilia ( $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ), infiltración tisular y lesión orgánica, derivada de la infiltración eosinofilia y/o liberación de citoquinas. Según la clasificación

OMS-2008 se subdividen en NMP asociadas a reordenamientos a nivel de PDGFRA/B o FGFR1; Leucemia eosinofílica crónica (CEL-NOS), Síndrome Hipereosinofílico Idiopático (HES) y por último SHE variante Linfocitoide T(HES-L). Las variantes asociadas a reordenamiento PDGFRA/B, frecuentemente responde a bajas dosis de imatinib, mientras que existe controversia sobre su uso en resto de NMP-Eo. Presentamos nuestra casuística, con la finalidad de describir el perfil clínico-biológico y respuestas obtenidas con Imatinib.

**Pacientes y Método:** análisis retrospectivo/descriptivo del perfil clínico-biológico de pacientes con NMP-Eo del GAMFIN (Grupo Andaluz de NMP Crónicas Filadelfia Negativas), en periodo 2005-2015.

**Resultados:** hemos recogido un total de 20 casos de NMP-Eo de los siguientes subtipos (OMS-2008): 7 casos NMP asociado a PDGFRA/B, 1 caso CEL-NOS (t(8;13)(p23;q14)+21), 1 caso HES-L y 11 casos HES. Nuestra casuística muestra una distribución similar por sexos (11 H/9 M), mediana de 50 años al diagnóstico (41 en NMP-asociada a PDGFRA/B). Como clínica más frecuente: síndrome constitucional (60%), pulmonar (40%), cardíaca (35%), cutánea (35%), digestiva (25%), rinitis/asma (20%), adenopática (10%) y mialgias(5%), un 35% presentaban esplenomegalia. El cariotipo medular fue normal, salvo en 2 casos (PDGFRA-B (5q33) y CEL-NOS (8p). El 25% de los casos son tratados inicialmente con Imatinib y posteriormente son tratados 16(80%) y con un tiempo medio de seguimiento de 50 meses: el 100% (6 casos) PDGFRA alcanzan respuesta hematológica completa (RHC), precoz (mediana de 8+/-14,19 semanas) y molecular completa (RMC) y en 4 casos evaluados por FISH/RT-PCR (tiempo medio respuesta 3,25 meses), 1 caso PDGFRB, con 1 mes de seguimiento obtiene RHP. De los 11 casos de NMP-Eo variante HES, 9 son tratados con Imatinib, alcanzan RHC un 66%(6/9) y 3 abandonan (1 no respuesta tras escalado de dosis y 2 intolerancia). El paciente con CEL-NOS, recibe PEG-IFN a bajas dosis y se encuentra en RHP (2 meses de seguimiento) y sólo uno de los 3 casos de HES tratados con Hydrea alcanza RHC.

**Conclusiones:** En la mayoría de los casos NMP asociadas a eosinofilia debe ensayarse la terapia con Imatinib, con independencia de la presencia o no de reordenamiento de PDGFRA/B, ya que un subgrupo importante de pacientes son respondedores, si bien las respuestas obtenidas en las formas PDGFRA/B positivas son es mayores, más precoces y profundas (88% RHC tras 2-4 semanas y RMM tras 12 meses), en estas el pronóstico a largo plazo dependerá de la presencia de lesión tisular al diagnóstico y/o curso evolutivo (100% a los 3 años), predominantemente cardíaca, frecuentemente irreversible, lo que sugiere la recomendación de tratar precozmente las formas asociadas a PDGFRA/B.

**PC-252**

**INSUFICIENCIA RENAL AGUDA QUE PRECISA DIÁLISIS SECUNDARIA A IMATINIB**

Romera Martínez M<sup>1</sup>, Ferris Villanueva E<sup>1</sup>, Pedregosa Díaz J<sup>1</sup>, Martínez García AB<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena, Murcia; <sup>2</sup>Hospital Virgen Arrixaca. Murcia

Caso clínico: Mujer de 72 años con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, índices de Sokal y Hasford de bajo riesgo, de nuevo diagnóstico. Antecedentes personales: diabetes mellitus tipo 2 con retinopatía, hipertensión, hipercolesterolemia, cardiopatía isquémica crónica estable con enfermedad de 3 vasos y fracción de eyección del 35%. Estudio diagnóstico: Frotis: Serie eritroide: sin alteraciones. Leucocitosis a expensas de serie mieloide. Serie mieloide: Mielo-metamielocitos 13%, cayados 6%, eosinófilos 4%, basófilos 4%. Biopsia ósea: celularidad aproximada del 95%, con expansión de los ribetes paratrabeculares de precursores granulocíticos inmaduros, células CD34+ menores del 5% Citogenética médula ósea: 47,XX,+8,t(9;22)(q34;q11)[1]/46,XX,t(9;22)(q34;q11)[19]. BCR-ABL médula ósea: positivo (ratio IS 23.08%, ABL 144.000 copias) Historia hematológica: tras confirmar diagnóstico con estudio medular, cariotipo y PCR para BCR-ABL inicia tratamiento con Imatinib 400 mg al día. A los 6 días del diagnóstico consulta en Urgencias por cuadro de diarrea, malestar general, oligoanuria y creatinina (Cr) de 4.72 mg/dL, tras hidratación 24 horas la paciente entra en anuria y alcanza una cifra de Cr de 6.72 mg/dL precisando diálisis durante 10 días hasta resolución del cuadro. Se descarta la posibilidad de un síndrome de lisis tumoral por ausencia de LDH y urato elevados. Dada la clara relación temporal con la instauración del tratamiento con Imatinib es diagnosticada de necrosis tubular aguda secun-

daria a Imatinib. Evolucionan favorablemente hasta normalización de cifra de Cr con filtrado glomerular de 50 ml/min.

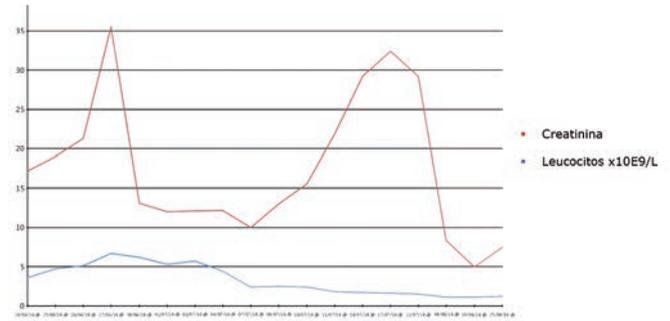


Figura 1.

Al revisar la literatura se observan algunos casos de características similares, también en relación con el empleo de otros inhibidores de tirosin kinasa. El mecanismo de acción que regula la toxicidad renal es desconocido. Tras observar que no es un efecto reflejado en ficha técnica se comunica como reacción adversa. Evolución: ante la posibilidad de desencadenar un episodio similar con el empleo de otros inhibidores de tirosin kinasa, la paciente inicia tratamiento con interferón que debe suspenderse por un cuadro depresivo mayor con ideas suicidas. Actualmente se mantiene en tratamiento con hidroxiurea 1g al día manteniendo adecuada respuesta hematológica un año tras el diagnóstico, resolución del cuadro depresivo mayor y valores de Cr normales con filtrado glomerular entre 40 y 50 mL/min.

**Conclusión:** la necrosis tubular aguda por inhibidores de tirosinkinasa es un efecto adverso descrito en un pequeño número de pacientes en la literatura (menos de 20), pero que reviste gran gravedad por lo que debe ser siempre tenido en cuenta y debería quedar reflejado en la ficha técnica de estos fármacos.

**PC-253**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS/MIELODISPLÁSICAS ATÍPICAS O INCLASIFICABLES. EXPERIENCIA DEL GRUPO CANARIO DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PHI NEGATIVAS (CANFIN)**

Breña Atienza J<sup>1</sup>, Raya Sanchez JM<sup>2</sup>, Lakwhani Lakwhani S<sup>2</sup>, Notario Mcdonnell C<sup>1</sup>, Fiallo Suarez Dolly V<sup>3</sup>, Govantes Rodriguez J<sup>4</sup>, Gonzalez San Miguel JD<sup>5</sup>, Lemes Castellano A<sup>3</sup>, Hernandez-Garcia MT<sup>2</sup>, Mesa Lorenzo MC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H. U. Ntra. Sra Candelaria, S. C. Tenerife, <sup>2</sup>H. Universitario De Canarias, La Laguna, <sup>3</sup>H. U. Dr. Negrin, Las Palmas, <sup>4</sup>H. General De La Palma, <sup>5</sup>C. H. U. Insular-Materno Infantil

Las neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásicas constituyen en la clasificación de la OMS-2008 un grupo de enfermedades que comparten características de mieloproliferación y mielodisplasia. Los criterios diagnósticos son bastante claros en la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y en la LMMC juvenil, así como en la entidad provisional anemia refractaria con sideroblastos en anillo con trombocitosis marcada (ARSA-T). Sin embargo los criterios en las otras dos entidades, la leucemia mieloide crónica atípica (LMCa) y las neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásicas inclasificables (SMP/SMDi) no están tan claramente definidos.

**Objetivos:** Estudiar de forma retrospectiva la forma de presentación clínica y principales hallazgos analíticos de los SMP/SMD menos frecuentes (LMCa y SMP/SMDi) registrados en las Islas Canarias. Como objetivo secundario calcular la supervivencia global (SG) en estos pacientes.

**Material y Metodos:** Se revisan de forma retrospectiva los casos registrados de LMCa y SMP/SMDi evaluando variables clínicas (visceromegalias) y biológicas (recuento leucocitario, Hb y plaquetas, LDH, porcentaje de precursores mieloides en SP y MO, blastos en SP y MO). Se recogen las alteraciones genéticas detectadas así como las alteraciones moleculares y la supervivencia de este grupo de pacientes.

**Resultados:** Desde el año 2006 se han registrado un total de 18 casos: 8 LMC atípicas y 10 SMP/SMDi inclasificables (se incluye un caso ARSA-T). La edad media al diagnóstico fue de 76,3 años (55-89) y 71,3 años

(65-82) para las LMCa y SMP/SMDi respectivamente. Al diagnóstico, la mediana de leucocitos fue de 31,9 (5,3-220) y 23,1 (6-223)  $\times 10^9/L$ , la de Hb 10,0 y 9,2 g/dL, la de plaquetas 252 y 356  $\times 10^9/L$ , y la de LDH 379 y 351 U/L, respectivamente. Se aprecia una tendencia a mayor mielemia en las LMCa con porcentaje de precursores mieloides de 19,5% frente a 8,2% en SMP/SMDi que no alcanza significación estadística. Se presentan con esplenomegalia un 50% de las LMCa y un 44% de los SMP/SMDi, siendo más rara la existencia de hepatomegalia. Se detectan alteraciones citogenéticas en un 22% de casos siendo la trisomía 8 (+8) la más frecuente, presente en dos casos; se detectó un Iso 17 en una LMCa. En los estudios moleculares se encontró un solo caso de mutación de JAK-2 (V617F) en LMCa (1/8, 12,5%) y una mutación de SETBP en el caso de la ARSA-T. La mediana de SG para la LMCa fue de 31 meses frente a 24 meses para los SMP/SMDi. Como hallazgo casual, de los 14 pacientes en los que se determinó la concentración plasmática de IgA, un 36% la tenían elevada.

Tabla 1.

	LMCa (n=8)	SMP/SMDi (n=10)	
<b>Edad media</b>	76,3 (54-89)	71,3 (65-82)	NS
<b>Sexo</b>			
Varones	5	4	NS
Mujeres	3	6	NS
<b>LDH (U/L)</b>	379	357	
<b>Visceromegalias</b>			
- Esplenomegalia	4 (50%)	4 (44.4%)	NS
- Hepatomegalia	3 (37,5%)	1 (11%)	NS
<b>Leucocitos totales (<math>\times 10^9/L</math>)</b>	31,9 (5,3-220)	23,1 (6-223)	NS
<b>Hb (g/dL)</b>	10	9,2	NS
<b>Plaquetas (<math>\times 10^9/L</math>)</b>	252	356	NS
<b>Precursores mieloides SP (mediana)</b>	19,5 %	8,2 %	NS
<b>Blastos en SP</b>	1 %	1 %	NS
<b>Blastos en MO</b>	0,5 %	1 %	NS
<b>Citogenética</b>			
Normal	4	6	
+8	1	1	
i17	1	-	
del 20q	-	1	

NS = No significativa

**Conclusiones:** En nuestra serie ha sido difícil establecer diferencias entre estas entidades según su forma de presentación, probablemente por insuficiente número de casos. La SG es pobre en todos los casos, sin que existan tratamientos eficaces para modificar la evolución de la enfermedad. Finalmente, es frecuente observar un aumento plasmático de IgA como hallazgo casual en ambas entidades.

## PC-254

### PROGRAMA DE APOYO A LOS PACIENTES PARA LA ADHERENCIA (PAAP) AL TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL (TE) CON ANAGRELIDA

Cardenes Dominguez JJ<sup>1</sup>, Ramirez-Ramirez G<sup>2</sup>, Ribera-Casado JM<sup>3</sup>, Rejas-Muslera R<sup>4</sup>, Plaza-Romero S<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Shire Pharmaceuticals, <sup>2</sup>Hospital Virgen de la Victoria, Málaga S.L., Madrid, <sup>3</sup>Facultad de Medicina Universidad Complutense, <sup>4</sup>Universidad Camilo José Cela, Madrid

**Fundamentos:** La mejora de la Adherencia de los pacientes a la medicación debe considerarse en las patologías crónicas como la TE para evitar eventos tromboticos y hemorrágicos. Los PAAPs pueden mejorar la adherencia a través de proporcionar a los pacientes información sobre la patología, adherencia, factores de riesgo cardiovasculares y recordatorios de dosis. La anagrelida es un tratamiento usado para la TE.

**Objetivos:** Valorar como un PAAP puede mejorar el cumplimiento y la satisfacción de los pacientes con TE tratados con anagrelida

**Método:** Un comité de expertos diseñó el PAAP siguiendo la metodología *Canonical Action Research*. Un equipo de enfermeras entrenadas dio apoyo al PAAP. Un total de 158 pacientes, seleccionados por los hematólogos, en 149 centros dieron su consentimiento para participar. Con el objetivo de valorar y mejorar el programa se realizaron encuestas a pacientes y médicos. Se definieron unas actividades de mejora de cumplimiento, las responsabilidades de los intervinientes en el programa, el

flujo de comunicaciones y envíos de materiales de apoyos a los pacientes y el guion para la comunicación con el paciente (guion del programa, calendario de contactos y envíos, manejo de efectos adversos, procesos de trabajo, componentes, funciones, calendario) y el plan de análisis de resultados. Para el seguimiento y mejora se siguió un proceso cíclico por parte del comité que dirige el programa: diagnóstico, planificación, intervención, evaluación y reflexión. El programa fue avalado por el Grupo de Estudios de Enfermedades Mieloproliferativas de la Sociedad Española de Hematología (GEMFYN) y contó con la colaboración de la Fundación Española del Corazón, que proporciono los materiales educativos a los pacientes sobre factores de riesgo cardiovascular. Se diseñaron dos modalidades de programas: un PAAP Básico que constaba de 7 llamadas telefónicas orientado únicamente a ayudar al paciente en la comprensión de la enfermedad, la importancia de su tratamiento y en la toma de la dosis prescrita (que varía con el tiempo); y un PAAP para pacientes con Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV) con 9 llamadas que adicionalmente pretendía educar al paciente en el manejo de los FRCV identificados por su médico (tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia y/o diabetes). La duración total del PAAP abarcaba 18 meses.

**Resultados:** Se invitaron a participar a 190 pacientes para conseguir un reclutamiento de 158. La adherencia al tratamiento alcanzada fue de un 78% en el primer año. Un total de 130 pacientes participaron en la encuesta, con una satisfacción de 9 sobre 10. La mayoría de los pacientes (85%) confirmaron que el PAAP les había sido útil de alguna manera. El nivel de satisfacción en la encuesta a 106 hematólogos fue de 3,9 sobre 5.

**Conclusiones:** El nivel de adherencia alcanzado por el PAAP fue del 78%. La satisfacción global para los pacientes y médicos fue alta. Otras intervenciones complementarias se requerirían para fomentar una mayor participación en los PAAPs.

**Palabras Claves:** Trombocitemia esencial, anagrelida, programa de apoyo adherencia a pacientes (PAAP).

## Terapia Celular

### PC-255

#### PAPEL DE LOS LÍPIDOS Y TAMOXIFENO EN LA CITOTOXICIDAD DE CÉLULAS NK DERIVADAS DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL (NK-SCU) FRENTE A MIELOMA MÚLTIPLE (MM). TAMOXIFENO COMO TERAPIA ANTI-MM

Martin Antonio B, Serrano E, Suñe G, Urbano-Ispizua A

Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Institut de Recerca Josep Carreras e Institut de Recerca Biomèdica Agustí Pi i Sunyer, Barcelona

**Introducción y Objetivo:** Las células Natural Killer (NK) son una potencial fuente de co-inmunoterapia tras trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH). En nuestro grupo llevamos a cabo la expansión *in vitro* de células NK derivadas de sangre de cordón umbilical (NK-SCU) para su potencial uso tras TPH autólogo (auto-TPH) o alogénico (alo-TPH) para mieloma múltiple (MM). Hemos estudiado su mecanismo de ataque frente a MM, observando el papel relevante de los lípidos en esta citotoxicidad. Innumerables especies lipídicas pueden causar muerte tumoral (ej: lípidos neutros por estrés reticular) y otras el efecto contrario. En concreto, la apoptótica ceramida puede convertirse en pro-tumoral cuando se transforma o en glucosil-ceramida (GC) o en esfingosina que dará esfingosina-1-P. Tamoxifeno al bloquear la metabolización de ceramida en GC causa apoptosis en células de leucemia mieloide aguda. Hemos analizado: que ocurre durante los primeros minutos en que NK-SCU y células de MM contactan respecto a los lípidos neutros, fosfolípidos y GC; el papel de los esfingolípidos en la citotoxicidad de NK-SCU frente a MM; y el efecto de Tamoxifeno en líneas de MM y en la citotoxicidad de NK-SCU.

**Diseño y Métodos:** Evaluamos en líneas de MM (ARP1, U266, KMM1 y RPMI) y en K562 como control, antes y tras contacto con NK-SCU los niveles de lípidos neutros, fosfolípidos y GC por citometría de flujo y microscopia confocal de fluorescencia. Realizamos cromatografía de capa fina (TLC) para determinar la variación de colesterol y fosfolípidos (fosfatidilcolina y ácido fosfatídico). Analizamos el impacto del metabolismo de esfingolípidos (ceramida, esfingosina y GC) en la citotoxicidad de NK-SCU frente a MM bloqueando la síntesis de ceramida en NK-SCU (con Myricocin), inhibiendo la degradación de ceramida a esfingosina (con d-NMAPDD) e inhibiendo la degradación de ceramida en GC (con Tamoxifeno).

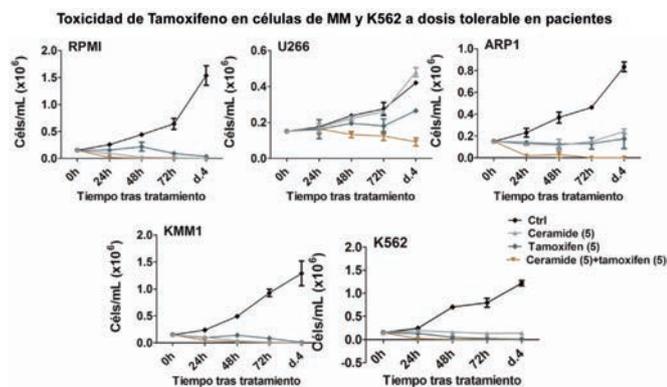


Figura 1.

**Resultados:** En todas las líneas, tras contacto con NK-SCU hubo un aumento ( $p < 0.001$ ) de lípidos neutros y fosfolípidos determinados tanto por citometría de flujo como por microscopia confocal de fluorescencia. La TLC reveló un aumento de los niveles de colesterol y de fosfolípidos. Ambos, Tamoxifeno (a 5µM, dosis tolerable por los pacientes) y NK-SCU, disminuyeron significativamente ( $p < 0.001$ ) los niveles de GC en todas las líneas. En las líneas de MM, Myricocin disminuyó la citotoxicidad de NK-SCU que se recuperó tras adición de Tamoxifeno (a 500nM). Tamoxifeno no disminuyó la citotoxicidad de NK-SCU y causó apoptosis total en todas las líneas de MM y K562, siendo este efecto mayor cuando se combinó con ceramida. Por el contrario, D-NMAPDD aumentó la citotoxicidad de NK-SCU confirmando el papel positivo de la pro-apoptótica ceramida.

**Conclusion:** Los lípidos neutros, fosfolípidos y esfingolípidos tienen un papel relevante en la citotoxicidad de NK-SCU frente a MM. Mientras

que NK-SCU inducen un aumento de lípidos neutros y fosfolípidos, la pro-tumoral GC disminuye. Inhibidores del metabolismo de esfingolípidos confirman el papel de éstos en la citotoxicidad de NK-SCU. Tamoxifeno, frente a otros fármacos que disminuyen la actividad NK-SCU, podría ser usado en pacientes de MM que reciban NK-SCU como co-inmunoterapia tras auto-TPH.

### PC-256

#### INFUSIÓN DE LINFOCITOS T ESPECÍFICOS ANTI-CMV EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD Y REACTIVACIÓN CMV POST-TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Alonso García L<sup>1</sup>, Coll Bonet R<sup>2</sup>, García López J<sup>2</sup>, Olive Oliveras T<sup>1</sup>, Elorza Alvarez I<sup>1</sup>, Sanchez de Toledo i Codina J<sup>1</sup>, Diaz de Heredia Rubio C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Materno Infantil Vall d'Hebron, <sup>2</sup>XCELIA-Divisió de Teràpies Avançades. Banc de Sang i Teixits

**Introducción:** La reactivación de CMV post-trasplante hematopoyético conlleva una alta morbilidad y mortalidad. El seguimiento mediante PCR en sangre y el tratamiento antiviral anticipado ha mejorado el pronóstico de la infección CMV. Sin embargo, la utilización de antivirales se asocia con toxicidad significativa y con el desarrollo de resistencias o respuesta insuficiente. La adquisición de una inmunidad específica frente a CMV es importante para el control de la infección. Desde los años 90 existen diversas estrategias para fabricar y tratar pacientes con linfocitos específicos anti-CMV. Sin embargo, la mayor parte de estas estrategias utilizan el mismo donante de progenitores y lo hacen como profilaxis o tratamiento anticipado. La experiencia con la utilización de un segundo donante y como tratamiento de enfermedad por CMV es muy limitada.

**Desarrollo:** Presentamos nuestra experiencia con la utilización de linfocitos dirigidos anti-CMV obtenidos a partir de un donante distinto del donante de progenitores en el tratamiento de la enfermedad y reactivación de CMV. Entre octubre 2014 y enero 2015 se trataron 3 pacientes con edades comprendidas entre los 18 meses y los 10 años que habían recibido un TPH de un donante no emparentado en los 5-6 meses previos. La indicación del tratamiento fue encefalitis por CMV en 2 casos y reactivación de CMV resistente a ganciclovir en el otro. Los donantes de progenitores hematopoyéticos eran CMV negativo en los tres casos, motivo por el que se recurrió a un segundo donante. Los linfocitos específicos se obtuvieron mediante la técnica de captura de IFN gamma y selección inmunomagnética. Por criterios de seguridad se estableció una dosis máxima de linfocitos no específicos de 10e4/Kg. Los donantes de linfocitos fueron HLA haploidénticos en dos casos y una tía HLA idéntica en el tercero. La pureza de IFN gamma obtenida varió entre un 28% y un 77% y la dosis de linfocitos dirigidos antiCMV infundida, entre 2.3 y 34 x10<sup>6</sup>CD3/Kg. No hubo toxicidad aguda atribuible a la infusión ni EICH *de novo*. Los dos pacientes con encefalitis por CMV negativizaron el virus en LCR en un periodo entre uno y tres meses postinfusión. En uno de los pacientes la negativización del virus coincidió con una elevación de la cifra de linfocitos en LCR y a pesar de no poderse detectar linfocitos del segundo donante en sangre periférica durante la fase aguda, se pudo detectar una población del 24% 3 meses postinfusión. La recuperación neurológica fue casi completa. El paciente con reactivación de CMV negativizó el virus en sangre en las 2 semanas posteriores pero reactivó de nuevo CMV y está a la espera de una segunda infusión.

**Conclusiones:** La infusión de linfocitos anti-CMV obtenidos a partir de un segundo donante es factible y parece segura y eficaz no sólo en el tratamiento de la reactivación sino también de la enfermedad por CMV.

### PC-257

#### ANÁLISIS MULTIPARAMÉTRICO DEL EFECTO DE LA IRRADIACIÓN SOBRE LAS CÉLULAS MESENCIMALES DE MÉDULA ÓSEA

Preciado Pérez S, Muntión S, Pérez-Romasanta LA, Corchete LA, Lopes Ramos T, Ortega R, Rodríguez C, Redondo A, Sánchez-Abarca LI, Sánchez-Guijo F, Del Cañizo C

Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** El trasplante hematopoyético es el único tratamiento curativo en muchas hemopatías. Las células estromales mesenquimales (MSC) son un componente fundamental del nicho hematopoyético y están implicadas en el control de los procesos de tráfico y anidamiento

de las células madre hematopoyéticas (HSC), así como del equilibrio quiescencia – proliferación. En estudios anteriores hemos comprobado que la acción de la quimio-radioterapia utilizada en el contexto del trasplante, puede dañar el estroma medular y que este daño puede mejorarse utilizando MSC de un donante sano. En el presente trabajo hemos realizado un análisis multiparamétrico de los cambios inducidos en las MSC por la irradiación.

**Objetivos:** Analizar comparativamente el efecto de la irradiación sobre las propiedades fenotípicas, proliferativas y de diferenciación de las MSC con respecto a las MSC sin irradiar, analizando además los cambios en la expresión génica inducidos por la irradiación.

**Métodos:** Se utilizaron MSC procedentes de médula ósea de 20 donantes sanos voluntarios. Se cultivaron en paralelo dos alícuotas de las que solo una se sometió a irradiación con una fuente de Cesio 137 (2,5Gy) mientras la otra se empleó como control. A continuación, se caracterizaron inmunofenotípicamente y se estudió su apoptosis, capacidad proliferativa y capacidad de diferenciación a adipocitos y osteoblastos (estos últimos cuantificándose su mineralización tanto por RT-PCR como por colorimetría). Con el fin de estudiar las diferencias de expresión génica inducidas por la irradiación, se realizaron arrays de expresión génica y se estudió mediante RT-PCR la expresión de genes implicados en el mantenimiento de la hematopoyesis (SDF-1, ANGPT, CXCR4, COL1A1, NGF), alguno de los cuales se confirmó por Western Blot. Se están realizando además estudios de mantenimiento de la hematopoyesis mediante cultivos a largo plazo.

**Resultados:** En ambos grupos las MSC presentaban un inmunofenotipo normal. Tanto los estudios de mineralización como los de RT-PCR confirmaron que la diferenciación estaba disminuida en las MSC irradiadas con respecto a las MSC control, aunque sin llegar a ser las diferencias estadísticamente significativas y no hubo diferencias en apoptosis ni proliferación. Con relación a la expresión génica se observó que en MSC irradiadas 6 genes estaban significativamente sobreexpresados (PTCHD4, mir-3975, ELTD1, C1orf63, RAB27B, XYLT1, DKK1) y 45 genes infraexpresados (entre ellos PDK1, TUBB6, KCTD20, HIST2H2AB, TSPAN18, HSPA5, ITGB3, HLA-DRA) con respecto a las MSC no tratadas. En cuanto a los genes implicados en hematopoyesis, se comprobó que la expresión de CXCR4 y COL1A era globalmente menor en las MSC irradiadas mientras que la ANGPT, de forma opuesta presentaba una expresión mayor en dichas células.

**Conclusiones:** Las MSC son células muy resistentes a la irradiación y esta no induce cambios relevantes en su inmunofenotipo, apoptosis y capacidad de proliferación. Sin embargo, la irradiación si modifica la expresión génica y afecta a la capacidad de diferenciación.

Financiado por el ISCIII (Proyecto PI12/01775)

## PC-258

### ¿PODEMOS CONOCER LA CANTIDAD DE CÉLULAS CD34+ QUE OBTENDREMOS EN UNA LEUCAFÉRESIS AUTÓLOGA?

Salamanca Cuenca A, Manzanares Perez M, Correa Alonso M<sup>a</sup>Á  
UGC Hematología. Hospital Jerez de la Fra.

**Introducción:** la sangre periférica es la fuente de progenitores hematopoyéticos preferida para la realización de trasplantes autólogos, considerando que para que éstos sean exitosos se necesitan al menos  $2 \times 10^6$  células (CS) CD34+/Kg peso receptor. Predecir la cantidad de CS. CD34+ que vamos a obtener nos permite planificar la estrategia de las leucaféresis (LF). La fórmula de Pierelli estima la cantidad de CS. CD34+ obtenida en la 1ª LF, basándose en la CD34+ preaféresis, el volumen procesado y el peso del donante.

**Objetivo:** valorar en nuestra casuística el valor predictivo de la fórmula de Pierelli.

**Pacientes y método:** estudio observacional retrospectivo en el que analizamos los resultados de la 1ª sesión de LF realizada en pacientes >18 años entre enero 2008 y mayo 2014. Estudiamos: edad, sexo, diagnóstico, peso, CD34+ basal, volumen procesado y CD34+  $\times 10^6$ /kg peso receptor obtenida. La movilización se realizó con G-CSF (10µg/kg/día) en 190 pacientes (95.5%) y con QT+G-CSF en 9 pacientes (4.5%). La LF se inició el día +5 en movilizados con G-CSF y cuando CD34+>10/µl en movilizados con QT+G-CSF. Se procesaron, al menos, 2,5 volemias del donante. Los procedimientos se realizaron con el procesador COBE SPECTRA.

**Resultados:** en este periodo se movilizaron 199 pacientes. El 61.8% eran varones (N123), la mediana de edad era 54 años (18-73). El diag-

nóstico de base fue en el 43.2% LNH (N86), 38.2% mieloma múltiple (N76), 9.5% EH (N19) y 9.1% otros (N18). La eficiencia de la recolección fue >40% de las CD34+ procesadas en el 74.9% de los casos (N149) y <40% en el 25.1% (N50). El coeficiente de correlación de Pearson (r) entre CD34+ obtenida y esperada fue 0.62. Para analizar dicha correlación se clasificó la cifra de CD34+ como < $2 \times 10^6$ /kg, entre 2 -  $5 \times 10^6$ /kg o > $5 \times 10^6$ /kg. Se calculó el valor predictivo positivo (VPP) de la CD34+ esperada considerando la distribución de CD34+ obtenida como "gold standard". El VPP fue alto para una CD34+ esperada > $5 \times 10^6$ /kg (93.7%), moderado para CD34+ esperada < $2 \times 10^6$ /kg (67.2%) y bajo para CD34+ esperada entre 2 -  $5 \times 10^6$ /kg (55.8%). De forma global, la CD34+ esperada y obtenida fue equiparable en el 65.8% de los casos, la CD34+ obtenida fue superior a la esperada en el 29.7% e inferior en el 4.5% de las movilizaciones.

**Conclusiones:** Existe una correlación positiva entre CD34+ esperada y obtenida. Empleando la fórmula de Pierelli, sólo se sobreestimó la CD34+ esperada en un 4.5% de los casos, siendo en los demás equiparable o inferior a la realmente obtenida. La fórmula de Pierelli se asocia con un VPP alto, moderado y relativamente bajo para las correspondientes cifras de CD34+ esperada.

## PC-259

### EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO EN EL TRATAMIENTO DE LAS RECAIDAS POSTRASPLANTE CON LA INFUSION DE LINFOCITOS DE DONANTE

Dorado Herrero N, Regidor Luengo C, Bueno Cabrera JL, García Marco JA, Forés Cachón R, Bautista Carrascosa G, De Laiglesia LA, Navarro Matilla B, Krsnik Castillo I, Ojeda Gutiérrez E, Gil García S, Cabrera Marin JR

H. Puerta de Hierro

**Introducción:** Las infusiones de linfocitos de donante (ILD) se utilizan post-trasplante desde 1990, tanto en el tratamiento de recaídas como en profilaxis o preventivamente. Las mayores tasas de respuesta se obtuvieron en la fase crónica de LMC, en la época anterior a los inhibidores de la tirosin-Kinasa (ITK). Los peores resultados descritos corresponden a las leucemias agudas (LA). Se han desarrollado diversas estrategias para mejorar eficacia y disminuir toxicidad.

**Material y métodos:** Entre Septiembre de 2008 y Mayo de 2015 se han administrado en nuestro centro 67 ILD a 21 pacientes con el diagnóstico de: 11 LA (8 LAM, 2 LAL y 1 bifenotípica), 1 síndrome mielodisplásico (SMD) AREB tipo 2, 6 mielomas múltiples (MM) y 3 síndromes linfoproliferativos (SLP). El trasplante se realizó con acondicionamiento mieloablativo (MA) en 5 casos y con intensidad reducida (IR) en 16. Los donantes fueron 18 hermanos idénticos, 2 no emparentados y uno haploidéntico. La situación pre-trasplante fue: a) LA: 7 remisiones completas (RC), 3 fases visibles y 2 en aplasia; b) MM: 3 RC, 2 RP, 1 buena RP; c) SLP: 3 RC. Cada paciente recibió una media de 2.7 infusiones, la mayoría en dosis escaladas. La dosis de CD3+ osciló entre  $5 \times 10^5$  y  $1.7 \times 10^8$ . Recibieron quimioterapia previa 15 pacientes (6 LA, 1 SMD, 6 MM y 2 SLP), 2 casos sólo ITK, y en 3 MM como linfodepleción. Las ILD se administraron para revertir quimerismo mixto (QM) a completo (QC) en 9 LA, 7 con trasplantes de IR (preventivas) y 2 con acondicionamiento MA. En los otros 12 pacientes, las ILD se emplearon como tratamiento de recaída franca.

**Resultados:** De los 9 pacientes con LA en QM, 7 alcanzaron QC, 2 de corta duración, permaneciendo en la actualidad 5 vivos y en RC. El SMD tratado por recaída hematológica, alcanzó la RC con 5-Azacitidina pre y post-ILD, agente que recibe actualmente como mantenimiento. De los 6 MM, respondieron 5 (2 con RC y 3 con muy buena RP). De los 3 pacientes con SLP, 2 entraron y continúan en RC. Las complicaciones post-ILD han sido citopenias en 4 (2 pancitopenias, 1 grave, 2 anemias leves y 3 trombopenias, una grave). No se produjo ninguna aplasia medular. En 13 casos se desarrolló EICH agudo (61.9%), siendo de grado III/IV en 5 (23.8%), sin mortalidad asociada. EICH crónico se evidenció en 11 pacientes (52.4%), con afectación pulmonar en 2 de ellos. De estos 11 pacientes con EICH crónico, 8 permanecen vivos en RC y los 3 restantes fallecieron por progresión de su enfermedad. En la actualidad 13 pacientes están vivos (61.9%) y 10 (47.6%) en RC con un seguimiento medio posttrasplante de 66.7 meses.

**Conclusiones:** Las ILD constituyen un procedimiento inmunoterápico útil, con una relación favorable de eficacia/efectos adversos, en especial si se administran preventivamente y/o en situaciones de baja carga tumoral en patología de alto riesgo.

## Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

### PC-260

#### OPTIMIZACIÓN DE LA CARACTERIZACIÓN POR CITOMETRÍA DE FLUJO DE LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES DE CÉLULAS ESTROMALES MESENQUIMALES

Lopes Ramos T<sup>1</sup>, Sánchez-Abarca LI<sup>1</sup>, Muntión S<sup>1</sup>, Preciado S<sup>1</sup>, Puig Morón N<sup>1</sup>, Ortega R<sup>1</sup>, López-Ruano C<sup>2</sup>, Hernández-Hernández Á<sup>2</sup>, Redondo A<sup>1</sup>, Rodríguez Serrano C<sup>1</sup>, Sánchez-Guijo F<sup>1</sup>, Del Cañizo C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca, <sup>2</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Salamanca

**Introducción:** Las vesículas extracelulares (VE) son uno de los principales mecanismos de comunicación intercelular utilizado por las células estromales mesenquimales humanas (hMSC). Las VE son estructuras complejas y constituyen una población heterogénea con un tamaño que puede oscilar entre 30-1000nm. Las VE pueden transferir información biológica importante para las células receptoras, tales como receptores de superficie, proteínas, mRNA, micro-RNAs y lípidos bioactivos. A pesar de que se esté postulando su uso con fines terapéuticos, la caracterización de las VE derivadas de MSC (MSC-VE) por citometría de flujo (CF) no está todavía estandarizada. En el presente trabajo nos propusimos establecer y validar una estrategia para la adecuada identificación y caracterización de las MSC-VE mediante CF.

terización de las VE se llevó a cabo mediante CF y se confirmó por microscopía electrónica y Western blot (CD63). La adquisición de las muestras se hizo en un citómetro de flujo FACSCanto II (Becton Dickinson) y los resultados se analizaron mediante el programa Infinicyt (Cytognos). Para analizar el tamaño de las VE empleamos esferas de poliestireno de 1µm (Sigma-Aldrich) y microesferas perfect-Count de 6-6,4µm (Cytognos, Salamanca, Spain). Las VE liberadas por hMSC se caracterizaron por su positividad para CD90, CD44 y CD73 -moléculas de adhesión específicas de las hMSC, los marcadores CD81 y CD63 tetraspaninas características de las VE mientras que los marcadores hematopoyéticos CD34 y CD45 fueron negativos y por tener un tamaño inferior a 1µm (Figura 1). Para confirmar que el panel inmunofenotípico establecido en este trabajo es específico de las hMSC-VE se analizaron las VE obtenidas de tres líneas celulares: hTERT y HS.5 que son de células mesenquimales humanas y K562 que es una línea de células hematopoyéticas. Las VE provenientes de las líneas celulares mesenquimales presentaron un comportamiento similar a las hMSC-VE, mientras que las VE provenientes de la línea K562 se emplearon como control negativo. Como última comprobación se obtuvieron VE de hMSC transducidas con un vector lentiviral que contiene el gen GFP. Comprobamos que las hMSC-VE expresaban GFP junto con el antedicho panel (Figura 2).

**Conclusión:** En el presente trabajo se ha desarrollado un método rápido, fiable y reproducible para la identificación y caracterización por CF de las VE liberadas por las hMSC.

*Este trabajo ha sido parcialmente financiado con la ayuda GRS 1034/A/14 y por la FCT (SFRH/BD/86451/2012).*

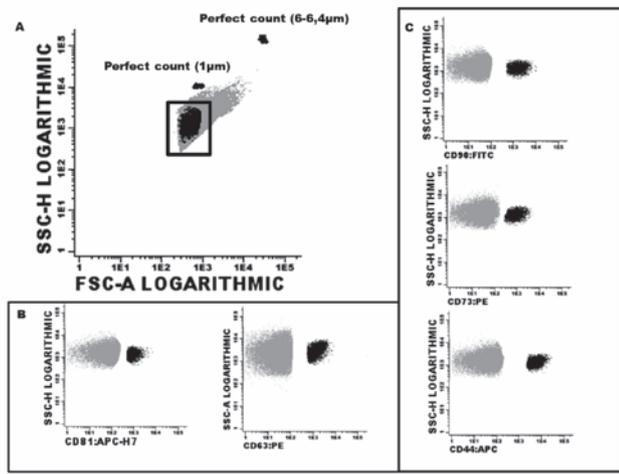


Figura 1

### PC-261

#### AUMENTO DE LA MUERTE CELULAR INMUNOGENICA (MCI) FRENTE A MIELOMA MÚLTIPLE (MM) MEDIADO POR CÉLULAS NK DERIVADAS DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL (NK-SCU)

Serrano Barbero E<sup>1</sup>, Suñé G<sup>1</sup>, Urbano-Ispizua Á<sup>2</sup>, Martín-Antonio B<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IDIBAPS, <sup>2</sup>Hospital Clínic

**Introducción y Objetivo:** Las células Natural Killer (NK) son conocidas por su alto poder anti-tumoral. La expansión *in vitro* de células NK derivadas de sangre de cordón umbilical (NKSCU) permite obtener un número suficientemente grande para su uso en pacientes como coimmunoterapia tras trasplante autólogo (auto-TPH) o alogénico (alo-TPH). Un aumento de la auto-inmunidad tras auto-TPH o alo-inmunidad tras alo-TPH mediado por NK mejorará el pronóstico de los pacientes. Hemos estudiado el mecanismo de ataque de NK-SCU frente a mieloma múltiple (MM), y observado que las células de MM tras contactar con NK-SCU liberan cuerpos vesiculares conteniendo DNA, RNA, y proteínas que en general denominamos patrones moleculares asociados a daño (DAMPs). En función del tipo de toxicidad o terapia ejercida frente a la célula tumoral, la liberación de estos DAMPs impactará positiva o negativamente en la respuesta anti-tumoral mediada por el sistema inmune adaptativo, denominada muerte celular inmunogénica (MCI). Nuestro objetivo fue estudiar el efecto de los DAMPs liberados por las células de MM al contactar con NK-SCU en la MCI y determinar nuevos DAMPs no descritos.

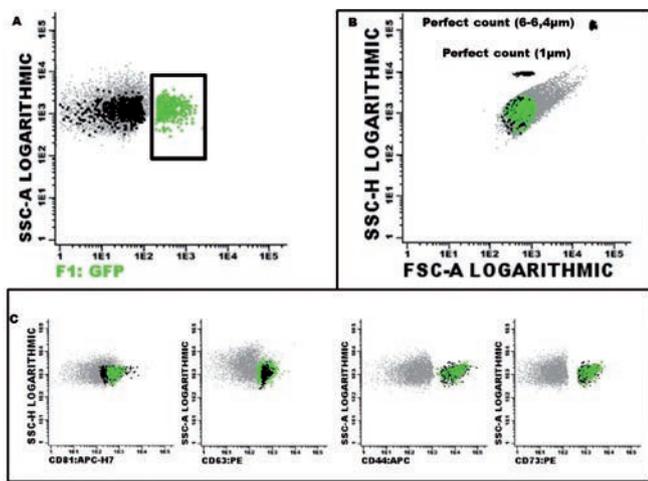


Figura 2

**Desarrollo:** La obtención de las VE se hizo a partir del sobrenadante de los cultivos de hMSC en pase (3-5) a los que previamente se les había privado de suero bovino fetal durante 24h. Esta privación estimula la liberación de VE que se aislaron mediante ultracentrifugación. La caracte-

#### Citotoxicidad de células T vs MM

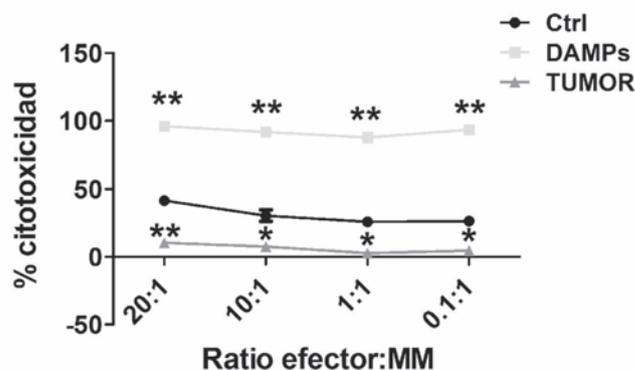


Figura 1.

**Diseño y Métodos:** Evaluamos la variación de la citotoxicidad ejercida por células T de donantes sanos frente a MM añadiendo: 1) DAMPs obtenidos del co-cultivo NK-SCU+MM y 2) las moléculas liberadas por las células de MM y denominadas: TUMOR MOLECULES (TUMOR). Analizamos el impacto de los DAMPs y TUMOR en la proliferación de células T y en su grado de activación (expresión de CD69), y realizamos proteómica para determinar los compuestos presentes en los DAMPs y en TUMOR.

**Resultados:** Los DAMPs aumentaron la citotoxicidad mediada por células T frente a MM ( $p < 0.001$ ). No aumentaron la proliferación de células T en ausencia de MM indicando un efecto específico anti-MM mediado por DAMPs. Los TUMOR disminuyeron la citotoxicidad mediada por células T frente a MM ( $p < 0.05$ ), indicando su efecto supresor de la inmunidad. Resultados de proteómica mostraron moléculas nuevas no descritas como DAMPs y que estamos validando.

**Conclusion:** Además de su intrínseco efecto anti-tumoral, las NK-SCU pueden aumentar la MCI mediada por las células T frente a MM mediante la liberación de DAMPs por las células de MM, aumentando por tanto la respuesta general anti-MM. Estos DAMPs parecen ser específicos frente a MM sugiriendo que no causarían un aumento de la enfermedad injerto contra huésped tras alo-TPH.

## PC-262

### TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES. EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Belendez C, Cela E, García-Morín M, Garrido C, Pérez A, Pascual C, Anguita J

Hgu Gregorio Marañón

**Objetivo:** El alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es la única opción curativa en determinados pacientes con Enfermedad de Células Falciformes (ECF). Se describen las características clínico-analíticas y la evolución de los niños trasplantados en nuestra unidad.

**Material y Método:** Estudio descriptivo retrospectivo, desde Enero 2010 hasta Mayo 2015. Se incluyen niños con ECF en los que se realiza Alo-TPH de médula ósea de hermano HLA idéntico. Se recogen datos epidemiológicos, clínicos y analíticos que se presentan como frecuencias, porcentajes y medianas y rangos

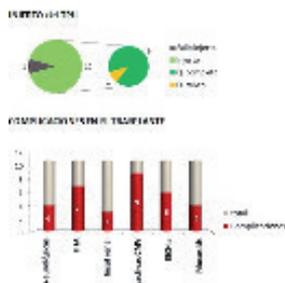


Figura 1.

**Resultados:** Se trasplantan 12 pacientes (8 varones). El acondicionamiento en los 11 primeros se realiza con busulfan, ciclofosfamida y alemtuzumab y profilaxis de EICH con ciclosporina y metotrexato. En la última paciente se cambia acondicionamiento y profilaxis de EICH a tiotepa, fludarabina, treosulfán y timoglobina junto con ciclosporina y micofenolato. Todos reciben profilaxis anticonvulsiva con fenitoína, y profilaxis de enfermedad venooclusiva con ursodesoxicólico. La profilaxis infecciosa es la estándar pediátrica. La mediana de edad es 7 años (rango 2,1-13,9). Todos ellos presentan comorbilidad previa al TPH (54% síndrome torácico agudo, 81% crisis vaso-oclusivas de repetición, 36% alteraciones en ecografía doppler transcranial y 18% en RM craneal). Tratamiento de base previo: 5 pacientes hidroxíurea, uno régimen hipertransfusional y 3 reciben tanto hidroxíurea como transfusiones periódicas. Se consigue injerto en 11/12 pacientes, quimerismo completo en 10 de ellos. Mediana de injerto de plaquetas día +28 (19-94) y de neutrófilos día +22 (16-27). Un paciente presenta fallo secundario de injerto con reaparición de clínica el día+180. En relación con la morbilidad, presentan hemorragia subaracnoidea 4/12 pacientes (alteración cognitiva

leve en uno de ellos, resto sin secuelas), HTA 7/12, fallo renal agudo 3/12, reactivación del CMV 83%. 6 pacientes desarrollan EICH aguda cutánea (2 con grado >II) y uno EICH aguda intestinal grado IV, siendo causa de su fallecimiento (día +51). Ningún paciente desarrolla EICH crónico.

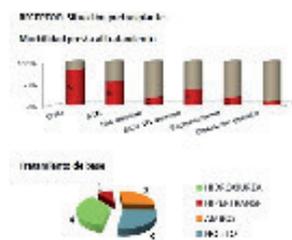


Figura 2.

**Conclusiones:** El TPH es la única opción curativa para los enfermos con ECF, pero no está exenta de riesgo. Encontramos un riesgo de muerte similar a otras series (1/12), siendo su primera causa el EICH agudo. Otros problemas son el fallo de injerto (9%) y las complicaciones neurológicas (27%).

## PC-263

### EFFECTO DEL CONTACTO PREVIO CON EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Penalva Moreno MJ, Bastos Oreiro M, Bailen Almorox R, Kwon M, Serrano Simonneau D, Balsalobre Lucas P, Gayoso Cruz J, Díez Martín JL

H.G.U. Gregorio Marañón

**Introducción:** La mejor estrategia en el manejo de la infección pasada por virus de la hepatitis B (VHB) (HBsAg negativo/AntiHBc positivo con o sin AntiHBs) en enfermedades hematológicas bajo terapias inmunosupresoras no está todavía bien definida. En los casos que reciben inmunosupresión como ocurre en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) el riesgo de reactivación del VHB se incrementa. El objetivo de este estudio es analizar de forma retrospectiva el riesgo de reactivación del VHB en pacientes con enfermedades hematológicas con infección pasada por VHB que han recibido un TPH.

**Materiales y métodos:** Las características clínicas y analíticas de los pacientes se encuentran recogidas en la tabla 1. Entre 258 pacientes sometidos a TPH en nuestro centro entre 2008 y Marzo 2015, identificamos 20 pacientes con infección por VHB pasada sin coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana o virus de la hepatitis C. De cada paciente analizamos HBsAg, AntiHBc, antiHBs y PCR VHB previo al trasplante y se realizó una monitorización clínica y analítica con perfil hepático. El riesgo de reactivación del VHB en cada paciente sometido a TPH lo categorizamos según la clasificación de 2015 de la *American Gastroenterological Association* en riesgo muy alto, alto, moderado y bajo. Dos pacientes de muy alto riesgo recibieron profilaxis previa (Entecavir y Lamivudina). Los donantes de los pacientes fueron negativos para la infección por VHB.

**Resultados:** El 90% de los pacientes tenían el HBsAg negativo previo al TPH (riesgo moderado de reactivación) y el 10% positivo (riesgo muy alto), todos tenían AntiHBc positivo al momento del TPH y la carga viral del VHB fue negativa en todos los casos. De los 12 TPH autólogos ningún paciente presentó el VHB. De los 8 alogénicos, un paciente que no había recibido profilaxis previa presentó seroconversión reversa que cursó sin alteración clínica ni del perfil hepático; se trataba de una mujer de 50 años diagnosticada de leucemia mieloide aguda que fue sometida a un trasplante de cordón dual acondicionado con Fludarabina y Timoglobulina que desarrolló toxicidad hepática grado 1 en el post TPH inmediato relacionada con la nutrición parenteral, resuelta al alta; a los 8 meses de suspenderse la inmunosupresión presentó HBsAg y HBeAg positivos (PCR VHB pendiente en el momento de escribir este abstract) sin constatarse flare (clínica y analíticamente sin alteraciones). De los 20 pacientes, el 45% desarrollaron hepatotoxicidad grado 1 según la clasificación de Bearman y en todos los casos fue relacionada con toxicidad farmacológica. Sólo un paciente desarrolló enfermedad de injerto contra huésped (EICH) agudo hepático grado IV refractario a varias líneas de tratamiento.

**Conclusiones:** Nuestra experiencia sugiere que los pacientes sometidos a TPH con riesgo moderado tienen una baja incidencia de reactivación

a pesar de no haber recibido profilaxis previa al TPH. Los pacientes de muy alto riesgo que recibieron profilaxis, ésta fue efectiva en prevenir la reactivación del VHB.

**Tabla 1. Características clínicas y analíticas de los pacientes**

Sexo	Varones n=11 (55%) Mujeres n=9 (45%)
Edad al diagnóstico (mediana, rango)	52 (35-69)
Enfermedad hematológica	- Mieloma múltiple n=7 (35%) - Linfoma no Hodgkin n=4 (20%) - Linfoma de Hodgkin n=1 (5%) - Síndrome mielodisplásico n=3 (15%) - Leucemia mieloide aguda n=5 (25%)
Tipo de TPH	Autólogo n=12 (60%) Alogénico n=8 (40%) - Donante no emparentado n=2 (10%) - Haploidéntico n=1 (5%) - HLA idéntico n=3 (15%) - Sangre de cordón dual n=2 (10%)
Tratamientos previos que incrementan el riesgo de reactivación	Rituximab n=5 (25%) Timoglobulina n=2 (10%) Fludarabina n=9 (45%)
Acondicionamiento en TPH alogénico n=8	Intensidad reducida n=5 (62.5%) Mieloblato n=3 (37.5%)
Título antiHBs previo al TPH (mediana, rango)	38.05 (0-1.000) (n=12)
AntiHBc previo al TPH	Positivo n=20 (100%)
Serologías previas en TPH alogénico n=8	HBsAg negativo n=7 (87.5%) HBsAg positivo n=1 (12.5%) AntiHBc positivo n=8 (100%) PCR VHB negativa n=8 (100%)

**PC-264**

**DISMINUCIÓN DE LA INFECCIÓN BACTERIANA Y DE LA MORTALIDAD INFECCIOSA EN ALO-TPH CON DOS PROCEDIMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS: PROTOCOLO BACTERIEMIA ZERO Y FILTROS DE AGUA**

Yáñez San Segundo L, Bermúdez Rodríguez A, Casado Díez A, Sánchez Escamilla M, Insunza Gaminde A, Del Campo M, Lobeira R, Richard Espiga C, Conde García E

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

*Introducción y objetivo:* Las infecciones bacterianas en el alo-TPH pueden provenir del paciente o de su entorno. Desde el año 2004 nuestra unidad utiliza filtros de agua (PAL) y desde el año 2009 se protocoliza la asepsia en la inserción y cuidado de los catéteres de larga duración, denominado proyecto bacteriemia zero (BZ). El objetivo de este estudio es evaluar el impacto de ambas medidas sobre el desarrollo de infecciones bacterianas y la mortalidad infecciosa (MRI) en el alo-TPH.

*Pacientes y métodos:* Se analizan todos los aislamientos bacterianos, gram positivas (GP) y gram negativas (GN) obtenidos del seguimiento de 518 alo-TPH realizados en nuestro centro sin profilaxis antibiótica, desde Enero-2000 hasta Diciembre-2013. Se realiza análisis univariante y multivariante considerando el empleo de ambas estrategias junto con factores relacionados con el paciente, complicaciones del trasplante y otras medidas de prevención ambiental y vigilancia infecciosa.

*Resultados:* Con una mediana de seguimiento de 45 meses se documentan 1070 aislamientos, siendo por GN 594 (56%). En el análisis univariante, el protocolo BZ se asocia con menor número de infecciones bacterianas (72% vs 78%, p=0.013), tanto por GP (58% vs 66%, p=0.013) como por GN (57% vs 67%, 0.015). El uso de filtros PAL también disminuye las infecciones bacterianas (74% vs 83%, p=0.009), fundamentalmente GN (61% vs 73%, p=0.018) y especialmente por bacilos no fermentadores (p=0.042). En el análisis multivariante, el protocolo BZ se demuestra como protector para el desarrollo de infección bacteriana (HR

0.76, p=0.015) siendo factores de riesgo la edad ≥ 50 años (HR 1.29, p=0.026), la neutropenia profunda prolongada de más de x días (HR 1.28, p=0.035) y la duración del ingreso de ≥30 días (HR 1.48, p=0.001). El uso de medidas preventivas no farmacológicas (BZ, filtros PAL y HEPA) así como la determinación del galactomanano se asocian de manera univariante con un descenso de la MRI entre los años 2000-2003 y 2010-2013 (10.8% vs 4.4%, p ≤0.002). La presencia de enfermedad activa al trasplante, un ingreso ≥30 días, la mucositis grave, el uso de nutrición parenteral (NPT) y la EICR aguda se relacionan p (≤0.005) con una mayor MRI. En el análisis multivariante, el uso de filtros de agua (HR 0.43, p <0.0001) y la monitorización con galactomanano (HR 0.48, p=0.024) fueron factores protectores para MRI, siendo los factores de riesgo la enfermedad activa al trasplante (HR 2.01, p=0.010), el ingreso prolongado (HR 2.17, p=0.001) y el uso de NPT (HR 2.08, p=0.008).

*Conclusiones:* En nuestro centro, y en ausencia de profilaxis infecciosa, el protocolo BZ se relaciona con una disminución de las infecciones bacterianas, tanto por GP como por GN. El uso de filtros PAL ha disminuido la mortalidad infecciosa, probablemente al haber descendido las infecciones por bacilos gram negativos no fermentadores.

**PC-265**

**LAS CÉLULAS MESENQUIMALES DE MÉDULA ÓSEA DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 SON DIFERENTES MORFOLÓGICA, FUNCIONAL Y GENÉTICAMENTE CON RESPECTO A INDIVIDUOS SANOS**

Diez G, Martín V, Muñoz M, Marí P, Noguera S, Castilla ML, Muñoz T, Carmona MD, López L, Cañadillas S, Jiménez R, Gutiérrez R, Luque M, Yébenes M, Llamas MJ, Chic C, Herrera I

Hospital Reina Sofía

*Introducción:* La diabetes mellitus tipo 2 es un patología muy frecuente en nuestro medio. La diabetes impide la correcta formación de nuevos vasos sanguíneos así como la cicatrización de las úlceras. Las células mesenquimales procedentes de médula ósea (MO-MSCs) se están usando para favorecer la neovascularización, la curación de las úlceras y mejorar el flujo sanguíneo de las extremidades inferiores; aunque no se sabe con certeza si la diabetes menoscaba su capacidad funcional y terapéutica. El objetivo principal de nuestro estudio es demostrar si las MO-MSCs de pacientes diabéticos con isquemia arterial periférica y de individuos normales son diferentes en cuanto a morfología, diferenciación, funcionalidad proangiogénica *in vitro* y perfil de expresión génica.

*Material y Métodos:* Para el análisis morfológico realizamos cultivos de células mesenquimales humanas (7 muestras de pacientes con diabetes tipo II y 4 de donantes sanos) así como estudio con microscopía electrónica. Se realizaron estudio de diferenciación hacia línea osteogénica y adipogénica en ambos grupos. El estudio de capacidad proangiogénica (diferenciación de MSC a células angiogénicas) fue realizado en ambos grupos. El estudio de perfil de expresión génica fue realizado mediante microarrays de expresión. Los resultados se validaron con PCR a tiempo real para 2 genes: MMP13 y SMOC 2 ambos involucrados en la formación de vasos sanguíneos.

*Resultados:* Los cultivos de células presentaban una menor velocidad de crecimiento y apariencia envejecida; la microscopía electrónica mostraba diferencias entre los donantes sanos y los pacientes diabéticos en las organelas y el núcleo celular. Por otra parte, los estudios de diferenciación, mostraron diferencias entre los dos grupos: las MSCs de pacientes diabéticos no se diferenciaron a osteocitos; en el estudio de diferenciación a línea adipogénica no encontramos diferencias. Las MSCs de donantes sanos formaron más estructuras vasculares que las MSCs de pacientes diabéticos. El perfil de expresión génica mostró un patrón de expresión globalmente disminuido. Las MSCs de diabéticos se caracterizaron por una disminución en la expresión de MMP13 y SMOC2.

*Conclusiones:* La Diabetes Mellitus induce cambios en la homeostasis de las MSC de la médula ósea confirmando limitada capacidad proliferativa, limitada capacidad de diferenciación osteocitaria y limitada capacidad funcional. Las MSC de pacientes diabéticos presentan diferencias morfológicas, funcionales y genéticas con respecto a MSC de donantes sanos. El análisis de perfil genético podría ayudarnos a discriminar pacientes que podría ser candidatos a terapias autólogas y cuales no se beneficiarían.

**PC-266****TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE DONANTE NO EMPARENTADO EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA: SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO**

Bermúdez Rodríguez A<sup>1</sup>, Yañez L<sup>1</sup>, Insunza A<sup>1</sup>, Colorado M<sup>1</sup>, López-Duarte M<sup>1</sup>, Montes-Gaisan C<sup>1</sup>, Amunarriz C<sup>2</sup>, Richard C<sup>3</sup>, Conde E<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Marqués de Valdecilla, <sup>2</sup>Banco de Sangre de Cantabria, <sup>3</sup>Hospital Marqués de Valdeilla

**Objetivos:** Analizar los resultados a largo plazo del trasplante alogénico de donante no emparentado (TPH DNE) en pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) considerando complicaciones del trasplante, supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE).

**Pacientes y métodos:** Entre los años 2000-2014 se han realizado en nuestro centro 67 TPH de DNE en pacientes con LMA. La relación varón/mujer fue 29/38 con una mediana de edad al trasplante de 38 años (25-54). El HCT-CI pre-trasplante (valorable en 36 pacientes) fue de 0 en 6 pacientes (17%), 1-2 en 17 pacientes (47%) y  $\geq 3$  en 13 pacientes (36%). Treinta y un pacientes (46%) estaban en primera remisión completa (1ª RC). El trasplante fue HLA no idéntico (7/8, 8/10, 9/10) en 26 pacientes (39%). Se empleó acondicionamiento ablativo en 55 pacientes (82%). La fuente de células progenitoras fue médula en 49 (73%) pacientes y la mediana de celularidad infundida, CN x 10<sup>8</sup>/Kg 2.36 (1.89-4.65) y CD34 x 10<sup>6</sup>/Kg 2.6 (1.45-4.68). La inmunosupresión (IS) se basó en inhibidor de la calcineurina asociada a MTX ó MMF en el 60% y 31% de los casos respectivamente. Se empleó ATG en 20 casos (30%).

**Resultados:** La mediana de recuperación de 500 neutrófilos y 50.000 plaquetas fue de 16 días (13-18) y 20 días (15-29) respectivamente. Tres pacientes (4.5%) presentaron fallo de implante, primario (n=1) y secundario (n=2). Cuarenta y ocho pacientes (71.6%) presentaron quimera completa del donante al día +30. La incidencia de EICH agudo  $\geq$  II fue del 73%, siendo grados III-IV en 11 (16%). De 54 pacientes valorables, 28 desarrollaron EICH crónico con una mediana de tiempo de 137 días (111-173), siendo extenso en 12 (22.2%). La mediana de tiempo de tratamiento inmunosupresor fue 218 días (167-392). Dos pacientes desarrollaron una segunda neoplasia, sólida (n=1) y SLPT (n=1). Con una mediana de seguimiento de 29 (5-48) meses, la probabilidad de SG y SLE de toda la serie a los 5 años es del 50% y 46%. En los pacientes en 1ªRC, la SG a 5 años es de 72% y la SLE de 64%. La mortalidad global de toda la serie al día +100 y +365 fue 15% y 27%, y la mortalidad relacionada con el procedimiento (MRT) al día +100 y +365 de 12% y 19%. En pacientes en 1ª RC, la mortalidad global y MRT al día +100 es del 0% y al día +365 ambas son del 9.6%.

**Conclusión:** En nuestra experiencia, el trasplante alogénico de donante no emparentado en leucemia mieloblástica aguda en primera remisión es un procedimiento curativo con una alta probabilidad de SG y SLE a largo plazo y baja mortalidad asociada.

**PC-267****IMPORTANCIA EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL TIPO DE ATG UTILIZADO Y DEL PERÍODO DE ADMINISTRACIÓN EN EL DESARROLLO DE REACCIONES INFUSIONALES**

Lopez Pereira B, Yañez L, Ormazabal I, Bermúdez A, Casado Díez A, Celis M, Montes Gaisán C, Cuesta A, Pérez Vázquez G, Richard C, Conde E

Hospital Universitario Marques de Valdecilla

**Introducción y Objetivos:** El uso de globulina antitimocítica (ATG) se asocia con reacciones infusionales (RI). En Diciembre de 2009 se detecta una alteración en ciertos lotes de Timoglobulina que pudieran favorecer el desarrollo de RI. El objetivo de este estudio es evaluar el tipo de RI asociadas con el uso de ATG como profilaxis de Enfermedad Injerto Contra Receptor (EICR) y analizar si existen diferencias entre dos tipos de ATG, Timoglobulina (ATG-T) y ATG-Fresenius (ATG-F), y los períodos en los que se utilizan.

**Pacientes y Métodos:** Según la fecha de administración del ATG, los pacientes se dividen en 3 grupos: 2004-2009 (ATG-T1, n=49), 2010-Junio 2012 (ATG-T2, n=31) y Julio 2012-Marzo 2015 (ATG-F, n=26). Todos los pacientes reciben premedicación con corticoides, paracetamol y dexclorfeniramina. Se analizan las dosis recibidas así como las RI a nivel general (fiebre, escalofríos, cefalea), cutáneo (prurito, rash), osteo-muscular (artralgias, mialgias), digestivo (nauseas, vómitos, diarrea, disfgia), vaso-

permeabilidad [edemas periféricos, edema agudo de pulmón (EAP) y disnea] y cardiovascular (hipotensión, oligoanuria, dolor torácico y arritmia). Así mismo, se evalúa el uso de tratamientos adicionales (corticoides, oxígeno, diuréticos, dolantina e inotrópicos) y la mortalidad relacionada durante la infusión.

**Resultados:** La dosis total de ATG-T1 y ATG-T2 es de 7,5 mg/kg y de ATG-F 21 mg/kg. La mediana de edad de ATG-F es significativamente superior (50 años) comparado con ATG-T1 (33 años) y ATG-T2 (41 años), p= 0.001. El 88% de los pacientes presentan una RI, siendo más frecuente con ATG-T2 y ATG-F (76%, 100%, 96%, p=0,002). Dentro de las RI, la fiebre es la más frecuente (86%, 97%, 76%, p= 0.071) y no se observan diferencias significativas entre los tres grupos en el desarrollo de escalofríos, cefalea, alteraciones cutáneas, osteo-musculares y digestivas, a excepción de la diarrea que es significativamente más frecuente (p <0.0001) con ATG-T2 (47%) que con ATG-T1 (11%) y ATG-F (8%). Así mismo, ATG-T2 comparado con ATG-T1 y ATG-F, se relaciona con mayor número de fenómenos de vasopermeabilidad en forma de edemas periféricos (50% vs 14% y 16%, p=0.002), edema agudo de pulmón (20% vs 0% y 0%, p=0.002) y disnea (37% vs 9% y 8%, p= 0.004) lo que da lugar a un mayor uso de oxígeno y diuréticos en este grupo (53% vs 6% y 27%, p= 0.013) y (67% vs 13% y 38%, p= 0.008). No observamos diferencias significativas en el desarrollo de fenómenos cardiovasculares, ni en el uso de corticoides adicionales (75%, 65%, 69%, p= 0.812). Ningún paciente falleció durante la infusión de ATG.

**Conclusiones:** En nuestro estudio hemos observado que la Timoglobulina utilizada en el período 2010-Junio 2012 produce con mayor frecuencia fenómenos de vasopermeabilidad ocasionalmente graves (EAP), comparado con la Timoglobulina que se utilizaba previamente y el ATG-F. El desarrollo de estos eventos aumenta la necesidad de tratamientos adicionales (oxígeno y diuréticos) y su fisiopatología puede estar relacionado con el desarrollo de complicaciones posteriores. Creemos necesario realizar más estudios en otros centros para confirmar estos hallazgos.

**PC-268****INFECCIONES EN EL PRIMER AÑO DEL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO CON CICLOFOSFAMIDA POST INFUSIÓN**

Champ Martins da Cruz D, Bastos M, Perez-Corral A, Kwon M, Serrano D, Balsalobre P<sup>1</sup>, Anguita J, Pascual C, Laperche C, Gayoso J, Díez-Martín J-L

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Introducción:** El trasplante haploidéntico (haplo-TPH) no manipulado con ciclofosfamida post infusión (Cy-PT) se ha consolidando como una modalidad alternativa de trasplante. Nuestro objetivo en este estudio es analizar las infecciones en los pacientes sometidos a haplo-TPH con PT-Cy.

**Métodos:** Hemos analizado retrospectivamente las infecciones bacterianas, víricas y fúngicas de 69 pacientes sometidos a haplo-TPH en nuestro centro entre Diciembre-2007 y Febrero-2015. Dividimos el análisis en infecciones tempranas ( $\leq$ 100 días) y tardías ( $>$ 100 hasta 365 días). La profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor utilizada fue Ciclofosfamida los días +3 y +4 así como Ciclosporina y Micofenolato desde el día +5. La profilaxis antiinfecciosa se realizó con Levofloxacino y Aciclovir desde el día -7, Micafungina desde el día -1 (posteriormente Fluconazol o Posaconazol) y Cotrimoxazol del día -7 al -2 y desde el prendimiento. Monitorizamos bisemanalmente el Citomegalovirus (PCR) y el Aspergillus (antigenemia). Todas las reactivaciones de Citomegalovirus recibieron tratamiento preventivo de enfermedad con Ganciclovir, Valganciclovir o Foscarnet, y fueron consideradas como infecciones víricas en nuestro análisis. Para nuestro análisis, se definió el uso de corticoides como al menos 0.5 mg/kg/día durante al menos 3 días y se definió el día de prendimiento de neutrófilos como el primer día de tres días consecutivos con neutrófilos  $>$ 500 x 10E3/ $\mu$ l.

**Resultados:** Las características de los pacientes y del haplo-TPH se describen en la Tabla 1. Hemos documentado un total de 239 infecciones en 62 (90%) de los 69 pacientes, con una mediana de 2 infecciones/paciente (rango: 1-11). La descripción de las infecciones se encuentra en la Tabla 2. En la Figura 1 se observa la reconstitución inmune y las infecciones post haplo-TPH. Al analizar la reconstitución inmune en cada grupo de infecciones observamos: mayor riesgo de infecciones fúngicas tempranas a menor recuento de NK al mes (mediana=47,HR=0.419, p= 0.001), mayor riesgo de infecciones fúngicas tardías a menor recuento

de CD4+ a los 6 meses (mediana= 249, HR=0.414, p=0.004) y de CD3+ a los 6 meses (mediana=910, HR=0.332, p=0.024), mayor riesgo de infecciones víricas tardías a menor recuento de CD19+ a los 6 meses (mediana=112, HR=0.369, p=0.012) y de CD4+ a los 6 meses (mediana=249, HR=0.525, p= 0.0001). Observamos un aumento de infecciones fúngicas tempranas relacionado con el retraso de prendimiento de neutrófilos (univariante: p=0.003; multivariante: HR=1.298, IC 95%=1-1.6, p=0.03) y con el uso temprano de corticoides sistémicos (univariante: p=0.002; multivariante: HR=11.199, IC 95%=2.2-56.9, p=0.004). Con una mediana de seguimiento de 13 meses (rango: 3-58), la incidencia acumulada de mortalidad por infecciones al año es de 12.2% (IC 95%=6.3-23.5).

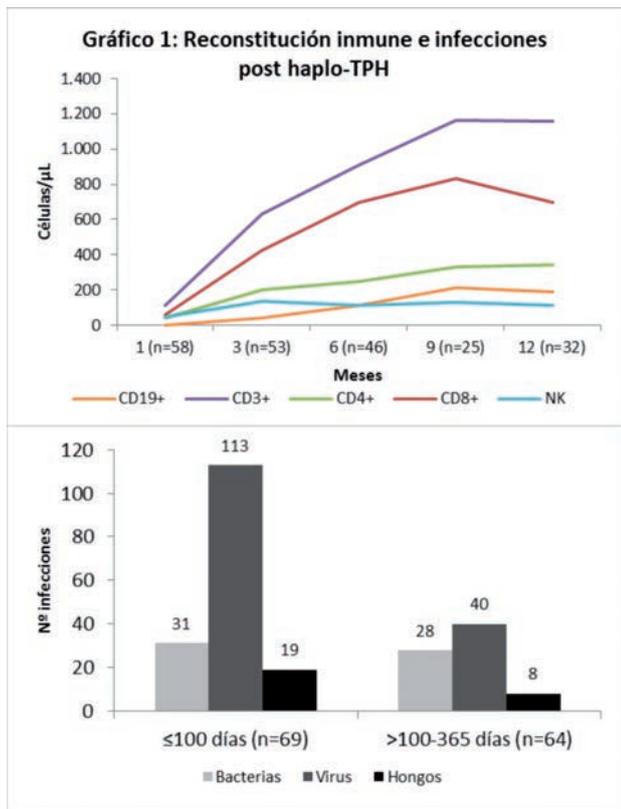


Figura 1.

Tabla 1.

Tabla 1: Características de los pacientes y del haplo-TPH.	
Características	Total (n= 69)
Edad, mediana (rango)	40 (17-66)
Sexo: Mujer/Varón, n(%)	17 (25)/52 (75)
Enfermedad, n (%)	
LAM/SMD	28 (40)
Leucemia aguda linfoblástica	8(12)
SMP crónico	4 (6)
Linfoma no Hodgkin	8 (12)
Linfoma Hodgkin	18 (26)
Mieloma múltiple	2 (3)
Aplasia	1 (1)
Respuesta pre haplo-TPH, n (%)	
Respuesta completa	33 (48)
Respuesta parcial	16 (23)
Enfermedad activa	20 (29)
CMV donante/receptor, n (%)	
(-)/(-)	6 (9)
(-)/(+)	11 (16)
(+)(-)	12 (17)
(+)(+)	40 (58)
Acondicionamiento, n (%)	
Mieloablatoivo	24 (35)
Submieloablatoivo	45 (65)
Fuente PH, n (%)	
Médula ósea	11 (16)
Sangre periférica	58 (84)
Día N>500, mediana (rango)	17 (13-28)
Día QD en SP >95%, mediana (rango)	25 (13-180)
EICR aguda, n (%)	49(71)
Grado II-IV	35 (51)
Grado III-IV	13 (19)
EICR crónica, n (%)	18 (28)
Uso temprano de corticoides sistémicos	13 (19)
Haplo-TPH, trasplante haploidéntico; LAM/SMD, leucemia aguda mieloblástica/síndrome mielodisplásico; SMP, síndrome mieloproliferativo; CMV, Citomegalovirus; PH, progenitores hematopoyéticos; N>500, prendimiento de neutrófilos; QD, quimerismo donante; SP, sangre periférica; EICR, enfermedad injerto contra receptor.	

Tabla 2.

Tabla 2: Infecciones post haplo-TPH			
Infecciones		Total (n=239)	
Bacterianas, n (%)		59 (25)	
≤100 días	31 (13)	>100-365 días	28 (12)
Tipo de bacteria		Tipo de bacteria	
Bacilos Gram (+)	3 (1)	Bacilos Gram (+)	6 (3)
Bacilos Gram (-)	17 (7)	Bacilos Gram (-)	9 (4)
Cocos Gram (+)	11 (5)	Cocos Gram (+)	13 (5)
Localización		Localización	
Bacteriemia	12 (5)	Bacteriemia	11 (5)
Tracto urinario	7 (2,9)	Tracto urinario	3 (1)
Mucocutánea	3(1)	Mucocutánea	2 (0,8)
Tracto respiratorio	2 (0,8)	Tracto respiratorio	5 (2)
Sepsis	2 (0,8)	Intestinal	5 (2)
Partes blandas	2 (0,8)	Otras	2 (0,8)
Otras	3 (1)		
Viricas, n (%)		153 (64)	
≤100 días	113 (47)	>100-365 días	40 (17)
Tipo de virus		Tipo de virus	
CMV	81 (34)	CMV	30 (13)
Virus BK	20 (8)	Virus BK	0
Otros virus	12 (5)	Otros virus	10 (4)
Localización		Localización	
Reactivación CMV	81 (34)	Reactivación CMV	30 (13)
Cistitis hemorrágica	20 (8)	Tracto respiratorio	8 (3)
Tracto respiratorio	9 (4)	Otras	2 (0,8)
Otras	3 (1)		
Fúngicas, n (%)		27 (11)	
≤100 días	19 (8)	>100-365 días	8 (3)
Tipo de hongo		Tipo de hongo	
Levaduras	8 (3)	Levaduras	3 (1)
No IFI	7 (2,9)	No IFI	2 (0,8)
IFI probada	1 (0,4)	IFI probada	1 (0,4)
Hongos filamentosos	11 (5)	Hongos filamentosos	5 (2)
No IFI	1 (0,4)	No IFI	0
Probable IFI	6 (2,6)	Probable IFI	3 (1)
IFI probada	4 (2)	IFI probada	2 (0,8)
Localización		Localización	
Tracto respiratorio	10 (4)	Tracto respiratorio	4 (2)
Mucocutánea	7 (2,9)	Mucocutánea	2 (0,8)
Fungemia	2 (0,8)	Otras	2 (0,8)
CMV, Citomegalovirus; IFI, infección fúngica invasiva			

**Conclusiones:** En nuestra serie, encontramos una alta tasa de infecciones víricas tempranas. En paralelo a la reconstitución inmune, observamos una disminución de la incidencia de infecciones a partir del día +100 (sobre todo de las víricas).

**PC-269**

**LA ANIDULAFUNGINA ES UNA ALTERNATIVA SEGURA A LOS AZOLES EN LA PROFILAXIS DE LA IFI**

Lozano Cerrada S<sup>1</sup>, Arregui Morales P<sup>2</sup>, Aoiz Jauregui I<sup>2</sup>, Quispe Cuba I<sup>2</sup>, Montoya González MC<sup>2</sup>, Zabalza San Martín A<sup>2</sup>, Olavarría López-Arostegui E<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Navarrabiomed. Fundación Miguel Servet, <sup>2</sup>Complejo Hospitalario de Navarra

La alteración del perfil hepático es frecuente tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) y la administración de quimioterapia. En nuestro centro, los pacientes de alto riesgo de infección fúngica invasora (IFI) reciben profilaxis con voriconazol. En caso de empeoramiento del perfil hepático, se sustituye de manera rutinaria por anidulafungina.

**Objetivos y Métodos:** El objetivo de este estudio es analizar la seguridad, toxicidad y aplicabilidad del uso fuera de indicación de anidulafungina profiláctica y terapéutica en pacientes hematológicos con alto riesgo de IFI en la práctica clínica habitual. Para ello hemos analizado retrospectivamente todos los pacientes hematológicos mayores de 18 años que han recibido anidulafungina en nuestro centro desde marzo de 2010 a octubre de 2014. Se define IFI probada, probable y posible según las guías EORTC.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 65 tratamientos con anidulafungina en 50 pacientes (9 pacientes recibieron tratamiento 2 veces y 3 pacientes en 3 ocasiones). La mediana de edad fue de 50 años (RIC: 39.2-61.2), siendo el 63.1% (n=41) de ellos varones. El diagnóstico más frecuente fue leucemia aguda (n=31, 47.7%), seguido del linfoma no Hodgkin (n=12, 8.3%). La mayoría (81.6%) había recibido un alo-TPH. Sólo 10 casos (15%) tenían antecedentes de IFI probada (n=3), probable (n=5) o posible (n=2). Se administró anidulafungina como profilaxis en 48 episodios (73.9%), en 14 (21.5%) como tratamiento empírico de IFI y en 3 para tratar una candidiasis invasora (4.6%). El motivo más frecuente para elegir anidulafungina fue el deterioro del perfil hepático (n=46, 71.8%), secundario al tratamiento con voriconazol en 19 (29.7%). Otros motivos fueron: enfermedad injerto contra huésped hepática (n=6), intolerancia (n=4) o alucinaciones debidas al voriconazol (n=3), candidiasis (n=3) y otros (n=3). La mediana de tratamiento fue de 11 días (RIQ 5-19.5) y fue bien tolerado por la mayoría de los pacientes (93.8%). El fármaco tuvo que ser suspendido en tres casos; por fracaso renal agudo,

por reacciones adversas post- infusión y por fallo hepático progresivo. Durante el tratamiento profiláctico con anidulafungina y hasta una semana después de su finalización, se diagnosticaron 3 IFIs probadas (2 casos de mucormicosis y una candidemia por *C. guilliermondii*), 2 IFIs probables y una posible. En los 100 días de seguimiento posttratamiento se diagnosticaron 4 casos adicionales de IFI probada: una aspergilosis pulmonar invasiva (día 10), una histoplasmosis diseminada (día 11), una candidemia por *C. krusei* (día 18) y una esofagitis por *Candida* (día 36). Los tres primeros pacientes, habían recibido otro antifúngico como profilaxis tras suspender la anidulafungina. Dos (9.4%) de los 48 pacientes que recibieron anidulafungina como profilaxis fallecieron debido a una IFI en los 100 días siguientes

**Conclusiones:** La anidulafungina es una alternativa segura al tratamiento con azoles, especialmente en los pacientes con deterioro del perfil hepático. Se necesitan más estudios para establecer el papel de la anidulafungina en este grupo de pacientes.

El autor principal ha recibido financiación de Pfizer España para la realización de este trabajo.

## PC-270

### ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE POSTRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO ALOGÉNICO. ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL GETH (GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO) Y GETMON (GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA EN NIÑOS)

González Vicent M<sup>1</sup>, Sanz Miguel Á<sup>2</sup>, Sanz J<sup>2</sup>, Díaz de Heredia C<sup>3</sup>, Morillo D<sup>4</sup>, Fernández JM<sup>2</sup>, Badell I<sup>5</sup>, Bento L<sup>6</sup>, Pascual A<sup>7</sup>, Cid J<sup>8</sup>, Benito A<sup>9</sup>, Fox L<sup>3</sup>, Fuster JL<sup>10</sup>, Díaz MÁ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Niño Jesús (Madrid), <sup>2</sup>Hospital La Fe (Valencia), <sup>3</sup>Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona), <sup>4</sup>Hospital Puerta de Hierro (Madrid), <sup>5</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona), <sup>6</sup>Hospital Son Espouses (Palma de Mallorca), <sup>7</sup>Hospital Materno Infantil (Málaga), <sup>8</sup>Hospital Clinic (Barcelona), <sup>9</sup>Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca), <sup>10</sup>Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia)

**Introducción:** La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una de las complicaciones autoinmunes más frecuentes del trasplante hematopoyético (TPH) alogénico. Su asociación con depleción T, enfermedad injerto contra huésped (EICH) y trasplantes no emparentados, sobre todo de cordón, sugiere que la disregulación inmune puede ser un mecanismo fisiopatológico. No hay un tratamiento estándar, asociándose a elevada morbimortalidad en el TPH.

**Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo del GETH y GETMON de pacientes sometidos a TPH alogénico entre los años 2000 y 2014 en 13 centros. Se recogen 55 casos de AHAI con mediana de edad de 14 años (4 meses-65 años), siendo la mitad niños (incidencia: 2,5%). Hay 30 varones y 25 mujeres. La enfermedad de base era: LLA en 15, LMA en 14, SMD en 5, LMC en 4, linfoma en 1, y el resto enfermedades no malignas que suponían un 25%. El 75% eran CMV positivos. La fuente de progenitores era: médula ósea en 8, sangre periférica en 16 y cordón umbilical en 30 pacientes, que suponía un 55%. En el 75% de los casos el donante era no emparentado y el 70% tenían disparidad HLA. Un 78% usaron ATG.

**Resultados:** La mediana de tiempo de diagnóstico de la AHAI es de 186 días (25-1662). La mayoría tenían linfopenia con mediana de: 291 linfocitos T y 19 linfocitos B. Había disparidad ABO en 19. En el 9% se detectaron anticuerpos fríos y en el 77% anticuerpos calientes. La mayoría tenían quimera completa del donante. 29 pacientes habían tenido EICH aguda y 31 EICH crónica. El tratamiento más usado fue: corticoides con respuesta del 31%, seguido del rituximab con 64% y de inmunoglobulinas con 6%. Otros tratamientos usados de forma aislada no han obtenido respuesta, salvo micofenolato, bortezomib y esplenectomía en 1 caso cada uno. La probabilidad de resolución de la AHAI es del 34 ±12%. La mayor tasa de respuesta es la del rituximab, aunque no hay diferencias significativas. La mediana de seguimiento de los pacientes vivos es de 2,5 años (2 meses-14 años). Han recaído de su enfermedad de base 9 pacientes (16%) y la mortalidad tóxica en 18 pacientes (33%). La probabilidad de supervivencia global es del 53±7%. Han fallecido 23 pacientes: 9 infecciones, 4 AHAI, 5 recaída, 2 segundo tumor, 1 EICH, 1 FMO y 1 de ictus. En el análisis multivariado de la supervivencia global los factores pronósticos son edad pediátrica: 84 ±7%, vs adultos: 28 ±9% (HR: 4,54, IC 95%: 1,53-13,5, p<0,006) y la respuesta completa de la AHAI: 74 ±9% vs los que no responde la AHAI: 23 ±12% (HR: 3,65, IC 95% 1,47-9,1, p<0,005).

**Conclusiones:** La AHAI es factor pronóstico importante en el TPH que conlleva aumento de morbimortalidad, sobre todo en adultos. Está me-

diada principalmente por anticuerpos calientes tipo IgG y se relaciona con linfopenia. Se asocia con mayor frecuencia a donantes no emparentados, EICH crónica, uso de depleción T (ATG, ...) y de fuentes como cordón. Esto probablemente se deba a linfopenia, con pérdida de linfocitos T reguladores que favorecen la expansión de linfocitos autoreactivos entre ellos del pool de linfocitos B, de ahí que la mayor respuesta se obtenga con rituximab. Es necesario realizar estudios prospectivos sobre la fisiopatología para definir el mejor tratamiento de la AHAI posttrasplante.

## PC-271

### CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE COMO PROFILAXIS DE ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED EN RECEPTORES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS HLA 8/8 Y 7/8. EXPERIENCIA DE DOS CENTROS

Martínez C<sup>1</sup>, Cascón M<sup>2</sup>, Sánchez P<sup>2</sup>, Rovira M<sup>1</sup>, Fernández-Avilés F<sup>1</sup>, Gutiérrez G<sup>1</sup>, Suárez-Lledó M<sup>1</sup>, Martínez N<sup>1</sup>, Ísola I<sup>1</sup>, Urbano-Ispizua Á<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Trasplante Hemopoyético, Servicio de Hematología, Instituto de Hematología y Oncología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Regional de Málaga, Málaga

**Introducción:** La enfermedad injerto contra huésped (EICH) continúa siendo junto con la recaída de la hemopatía maligna el principal factor limitante del éxito del trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos (TPH). En los últimos años los excelentes resultados de la profilaxis de EICH con ciclofosfamida posttrasplante (CFM-PT) en el contexto del TPH haploidéntico ha despertado el interés por su aplicación al TPH HLA idéntico (8/8) o con diferencias HLA (7/8).

**Pacientes y Métodos:** Se analizaron de forma retrospectiva los resultados del TPH usando CFM-PT como profilaxis de EICH en dos grupos de pacientes procedentes de dos instituciones nacionales: grupo HLA 8/8 (n=10, TPH a partir de donante con identidad HLA 8/8) y grupo HLA 7/8 (n=11, a partir de donantes con identidad HLA 7/8).

Tabla 1. Características del trasplante y resultados.

	HLA 8/8 n=10	HLA 7/8 n=11	p
<b>Tipo de donante</b>			
hermano/no emparentado	5 / 5	1 / 10	<0,001
<b>Fuente de PH</b>			
SP / MO	3 / 7	10 / 1	0,004
<b>Neutrófilos &gt;500/mcl (mediana, extremos)</b>	21 d (15-21)	18 (13-23)	0,796
<b>Plaquetas &gt; 20/mcl (mediana, extremos)</b>	24 d (14-27)	19 (9-26)	0,19
<b>Cistitis hemorrágica</b>	0	7 / 10	<0,001
<b>EICH aguda</b>			
grado II-IV	3	5	0,36
grado III-IV	0	2	
<b>EICH crónica</b>	0	0	-
<b>Mortalidad relacionada con TPH</b>	0	3	-
<b>Supervivencia al año</b>	100%	69%	0,131

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 21 pacientes (edad mediana 50 años, 22-61; 12V/10M) afectados de LAM/LAL (n=15), SMD (n=3) u otra hemopatía maligna (n=3), de los cuales 15 se encontraban en remisión completa (RC), 2 en respuesta parcial y 4 en situación de enfermedad activa o no tratada. Las principales características del trasplante se resumen en la tabla 1. Diez pacientes recibieron acondicionamiento mieloablatoivo y 11 de intensidad reducida. La profilaxis de EICH consistió en CFM-PT más ciclosporina (CSA) en el grupo HLA 8/8; mientras que en el grupo HLA 7/8, ocho pacientes recibieron CFM-PT junto con tacrólimus (TCR) y micofenolato de mofetilo (MMF) y 3, CMF-PT más TCR. El uso de donante no emparentado y de progenitores de sangre periférica fue significativamente superior en el grupo HLA 7/8 (p <0,007 y 0,004, respectivamente). No hubo ningún fallo de implante. Se produjeron 3 casos de EICH aguda grado I-II en el grupo HLA 8/8 y 7 (5 I-II y 2 III) en el HLA 7/8; ningún paciente ha desarrollado EICH crónico hasta la fecha. Todos los pacientes del grupo HLA 8/8 se encuentran vivos y en RC tras una mediana de seguimiento de 99 días (26-322). Tres pacientes fallecieron en el grupo HLA 7/8 debido a una hemorragia cerebral (d+9), toxoplasmosis (d+84) y leucoencefalopatía multifocal progresiva (d+91); el resto se encuentran vivos y en RC tras una mediana de seguimiento de 211 d (81-797).

**Conclusiones:** El uso de CFM-PT+CSA como profilaxis de EICH en el TPH HLA 8/8 se asoció en esta serie a una baja incidencia de EICH aguda y crónica, no presentando ningún paciente formas graves de EICH. En

el contexto de TPH con diferencias HLA 7/8, nuestros resultados muestran una posible mayor incidencia de EICH y de complicaciones post-trasplante que podrían explicarse tanto por la disparidad HLA como por el mayor uso de donantes no emparentados y de sangre periférica.

**PC-272**

**COMPLICACIONES ASOCIADAS AL USO DE CATÉTERES CENTRALES TUNELIZADOS EN TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS**

Rodríguez gaspar MV, Villaescusa de la Rosa T, Ortiz Miluy G, López Lorenzo JL, Arquero Portero T, Yuste Platero M, Teran C, Llamas Sillero P

Fundación Jimenez Diaz

El uso de vías centrales forma parte del tratamiento de soporte de los pacientes hematológicos, especialmente en aquellos que necesitan un trasplante de células hematopoyéticas. En los últimos años se ha implantado el uso del catéter central de inserción periférica (PICC) en los pacientes hematológicos.

*Objetivo:* Analizar las complicaciones asociadas al catéter tipo PICC en comparación al catéter tipo Hickman en los pacientes sometidos a un trasplante autólogo en nuestro centro, entre los años 2012 y 2014.

*Material y métodos:* Análisis retrospectivo de 60 pacientes hematológicos portadores de catéter central y sometidos a un trasplante autólogo en el periodo comprendido entre el 1 de Enero del 2012 al 31 de Diciembre del 2014. Ambos catéteres se insertan bajo medidas de asepsia similares. Los catéteres tipo PICC usan la ecografía para realizar mediciones antropométricas y como guía para la micropunción (Seldinger modificado). Los catéteres tipo Hickman no se apoyan en la ecografía y usan la anatomía como estándar.

*Resultados:* Se colocaron 60 catéteres centrales (52% PICC y 48% Hickman). La mediana de edad fue de 58 años. La enfermedad de base era Mieloma Múltiple en el 55%, Linfoma en el 38% y otras patologías hematológicas en el 7% restante. Ningún paciente tenía historia previa de trombosis o infección de catéter. No se usó tromboprolifaxis sistémica. Todos los pacientes siguieron el protocolo de heparinización del catéter según el tipo de catéter usado. El 95% fueron colocados en el lado derecho, con un número máximo de dos lúmenes. En el caso de los catéteres tipo PICC el diámetro máximo fue de 5 F y en el caso de los catéteres tipo Hickman el diámetro máximo fue de 12F. La media de días de uso de los catéteres retirados fue de 37 siendo el motivo de retirada el fin de tratamiento en el 73,5% de los pacientes, éxitus 8,5%, infección del catéter 10%, trombosis 1,5% y otros motivos en el 1,5%. Con fecha 31 de Diciembre de 2014 3 catéteres tipo Hickman (5%) estaban en uso. Con respecto a las complicaciones más relevantes: Las infecciones no fueron motivo de retirada de ningún catéter tipo PICC. Sólo hubo una trombosis asociada a este tipo de catéter, que dada la extensión y su asociación a flebitis conllevó la retirada de dicho catéter. En el caso de los catéteres Hickman, 6 fueron retirados por fiebre persistente a pesar de una amplia cobertura antibiótica. No obstante, no se obtuvo documentación microbiológica de la punta del catéter en ningún caso. La incidencia de trombosis fue nula con este tipo de catéter.

*Conclusiones:* Los catéteres tipo Hickman tienen un mayor diámetro, lo que se traduce en un mayor flujo y por lo tanto permiten un soporte más inmediato. Por otro lado, los catéteres tipo PICC, parecen ser más seguros, dado que el número de complicaciones que presentan es nuestra serie es menor. La presencia de una unidad de enfermería especializada en la colocación y mantenimiento de catéteres tipo PICC, así como el uso de la ecografía como asistente para la valoración de los sistemas venosos y la inserción, disminuyen el daño sobre el endotelio y por lo tanto el número de complicaciones, lo que podría explicar los buenos resultados de nuestra serie.

**PC-273**

**AUSENCIA DE IMPACTO PRONÓSTICO DE LA FERRITINA SÉRICA PRE-TRASPLANTE ALOGÉNICO TRAS AJUSTE SEGÚN NIVELES DE VSG Y EL STATUS DE RESPUESTA DE LA ENFERMEDAD**

Muñoz-Ballester J<sup>1</sup>, Chen-Liang TH<sup>1</sup>, Hurtado AM<sup>1</sup>, Iniesta P<sup>1</sup>, Nieto JB<sup>1</sup>, López-Godino O<sup>1</sup>, De Arriba F<sup>1</sup>, Heras I<sup>1</sup>, Vicente V<sup>1</sup>, Jerez A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB. Universidad de Murcia.

*Introducción:* La sobrecarga férrica, reflejada por una elevada ferritina sérica, es frecuente en pacientes que van a ser sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH), debido a que el manejo previo de su enfermedad hematológica normalmente requiere el uso de transfusiones de concentrados de hemafíes (CH). Además, tras el proceso, se suele requerir soporte transfusional debido a la aplasia provocada por el acondicionamiento. Niveles elevados de ferritina sérica en el pre-trasplante y en el día +365 se han asociado a una menor supervivencia, incluso de manera independiente a otros reactantes de fase aguda. Nuestro objetivo es evaluar el impacto pronóstico de la ferritina sérica pre y post TPH ajustando según el status de la enfermedad al realizar el procedimiento, para evaluar si la ferritina sérica es un marcador indirecto de la severidad de la enfermedad pre-trasplante.

*Métodos:* Estudio retrospectivo en el que incluimos a los pacientes sometidos a alo-TPH en nuestro centro de los que disponíamos de la determinación seriada de ferritina sérica (pre-TPH,+90 y +365). Se evaluó el impacto pronóstico de estos niveles de ferritina ajustando tanto a otro reactante de fase aguda (VSG) como al status de la enfermedad al trasplante.

*Resultados:* Se incluyeron 217 pacientes con una edad mediana de 44 años [rango intercuartílico (RIQ) 31-55] con predominio del sexo masculino (59%). Los niveles medianos de ferritina fueron: en el pre-TPH 649 mcg/L (RIQ, 305-1417), en el día +90 de 807 mcg/L (RIQ 396-1689) y en el día +365 de 501mcg/L (RIQ 166-1096). La mediana de concentrados trasfundidos por paciente previamente a alo-TPH fue de 13 unidades (RIQ 0-26) y entre el trasplante y el día +365 de 7 unidades (RIQ 2-18). Los niveles medianos de VSG fueron: en el pre-TPH de 15 mm/h (RIQ, 7-29), en el día +90 de 22 mm/h (RIQ 10-42) y en el día +365 de 14 mm/h (RIQ 8-30). En análisis univariado los niveles altos de ferritina pre-TPH se relacionaron con una peor supervivencia (p=0.05). Los niveles en el día +90 y en el día +365 no se relacionaron con una supervivencia más corta. La inclusión de los niveles de VSG pre-TPH o del status de la enfermedad (primera remisión completa vs cualquier otra situación) determinaron la no significación estadística de la ferritina sérica pre-TPH respecto de una peor supervivencia global. Considerando solo un grupo homogéneo, los 97 casos de leucemia aguda mieloblástica (LAM) los resultados fueron similares: el valor de la ferritina sérica en el pre-TPH se asoció a una peor supervivencia (p=0.04) pero dicha asociación no se mantenía si se ajustaba por los niveles de VSG o el status de la enfermedad al TPH.

*Conclusiones:* En nuestra serie los niveles de ferritina sérica pre-TPH se asociaron a una peor supervivencia, sin embargo dicha relación no se mantuvo al ajustar el estudio multivariante incluyendo otro reactante de fase aguda como la VSG y un marcador indirecto de la agresividad de la enfermedad como el status de la misma al TPH.

**PC-274**

**EL POLIMORFISMO DE LA HEMO-OXIGENASA-1 EN LA REGION PROMOTORA ESTA IMPLICADO EN LA EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON LMA/SMD SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO EMPARENTADO HLA IDÉNTICO CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA**

Alcoceba M<sup>1</sup>, García-Álvarez M<sup>1</sup>, López-Godino O<sup>1</sup>, López-Corral L<sup>1</sup>, García-Guerrero E<sup>2</sup>, Ferré O<sup>1</sup>, Balanzategui A<sup>1</sup>, Marín L<sup>1</sup>, Castilla C<sup>3</sup>, Heras I<sup>3</sup>, Esquirol A<sup>4</sup>, Valcárcel D<sup>5</sup>, García-Sanz R<sup>1</sup>, González M<sup>1</sup>, Caballero MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca (HUSA-IBSAL), Salamanca, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío (IBIS), Sevilla, <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona

*Introducción:* La enfermedad injerto contra huésped (EICH) sigue siendo la principal causa de mortalidad precoz en trasplante alogénico (alo-TPH), incluso con donantes familiares HLA idénticos. La hemo-oxigenasa-I (HO-1), implicada en la regulación de procesos inflamatorios y con un potencial papel en la regulación del sistema inmune, podría tener un papel en el desarrollo de la EICH. Cuenta con una región promotora polimórfica debido a la repetición variable del motivo GT (la expresión de la proteína es mayor si <25 repeticiones). El único artículo publicado hasta la fecha que analiza este polimorfismo en alo-TPH muestra que los pacientes receptores de un donante con <30 repeticiones tienen una mayor mortalidad relacionada con el trasplante y una menor supervivencia global (SG).

Sin embargo, no existe información en el contexto del alo-TPH familiar con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR).

**Objetivo:** Analizar el papel del polimorfismo de la región promotora de la HO-1 en la evolución de pacientes sometidos a alo-TPH con AIR.

**Pacientes y Métodos:** Se incluyeron 64 pacientes de cinco centros diagnosticados de LMA (n=45) o SMD (n=19) sometidos a alo-TPH de sangre periférica y donante emparentado HLA idéntico con AIR (97% Fludarabina+Busulfán). La profilaxis de EICH se realizó con CsA+Mtx (69%) o Tacro+Rapamicina (31%). El polimorfismo HO-1 se analizó según se ha descrito previamente (Gerbitz et al, *BBMT 2008*). Se clasificaron los individuos en tres grupos en función del genotipo del polimorfismo HO-1 en S/S, S/L o L/L, siendo S cualquier alelo con  $\leq 25$  repeticiones y L con  $>25$ . Las frecuencias alélicas se estimaron mediante recuento directo. Para estimar las diferencias de supervivencia entre grupos se empleó el método de Kaplan-Meier en el paquete estadístico SPSS.

**Resultados:** La incidencia de EICHa fue del 48%, siendo grados II-IV en el 39% de nuestra serie. Los pacientes con genotipo S/S recibieron CsA+Mtx como profilaxis en mayor proporción que aquellos S/L o L/L (100% vs 52%,  $p<0.05$ ). No hubo diferencias en el resto de características clínicas entre grupos. La profilaxis de EICHa o la patología de base no tuvieron influencia en la evolución del alo-TPH. Aquellos receptores con genotipo L/L presentaron mayor incidencia de EICHa (57% vs 12%,  $p=0.08$ ) y EICH II-IV (50% vs 0%,  $p=0.028$ ) respecto a los S/S. Otras variables que influyeron en EICHa fueron edad  $>60$  (64% vs 29%,  $p=0.001$ ) y estado de la enfermedad avanzada al trasplante (57% vs 35%,  $p<0.05$ ), mientras que sólo la edad  $>60$  se asoció con EICHa II-IV (50% vs 24%,  $p=0.01$ ). No se observó influencia del polimorfismo HO-1 en la incidencia o severidad de la EICHc ni en la SG. El genotipo de HO-1 en el donante no tuvo influencia en la evolución del alo-TPH.

**Conclusiones:** Los datos actuales sugieren una asociación del polimorfismo HO-1 del receptor con una mayor incidencia y gravedad en la EICH. Si estos resultados son confirmados en una serie más amplia, este polimorfismo podría ser utilizado para diseñar una profilaxis de EICH más agresiva en estos pacientes.

## PC-275

### PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR CON CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE DONANTE NO EMPARENTADO Y FAMILIAR: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Champ Martins da Cruz D<sup>1</sup>, Kwon M<sup>1</sup>, Gayoso J<sup>1</sup>, Serrano D<sup>1</sup>, Balsalobre P<sup>1</sup>, Bastos M<sup>1</sup>, Anguita J<sup>1</sup>, Perez-Corral A<sup>1</sup>, Pascual C<sup>1</sup>, Buño I<sup>1</sup>, Díez-Martín J-L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Introducción:** La enfermedad injerto contra receptor (EICR) es la causa más frecuente de morbimortalidad no relacionada con la recidiva tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). La Ciclofosfamida post-trasplante (Cy-PT) se ha demostrado efectiva para prevenir tanto la EICR aguda (EICRa) como la crónica (EICRc) tras el trasplante haploidéntico no manipulado, sin embargo su uso con otros donantes está menos extendido. El objetivo de este estudio fue analizar los resultados del uso de Cy-PT como profilaxis de EICR en pacientes receptores de un alo-TPH de donante no emparentado (DnE) o familiar con disparidad HLA.

**Métodos:** Entre Marzo-2014 y Abril-2015, 7 pacientes recibieron un alo-TPH no manipulado de DnE o donante familiar con disparidad HLA con Cy-PT como profilaxis de EICR en nuestro centro. El acondicionamiento fue mieloablativo con Fludarabina 40 mg/m<sup>2</sup>/día y Busulfán IV 3.2 mg/kg/día por 4 días. La profilaxis de EICR se realizó con Ciclofosfamida a dosis de 50 mg/kg/día los días +3 y +4 junto con Ciclosporina 1.5 mg/kg/12h del día +5 al +90 y Mofetil de Micofenolato 10 mg/kg/8h del día +5 al +35.

**Resultados:** Las características de los pacientes, donantes y progenitores hematopoyéticos están recogidas en la Tabla 1. Seis pacientes recibieron un alo-TPH de DnE HLA idéntico y uno de un familiar con una diferencia HLA en DRB1 (HLA 7/8). Todos recibieron progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, excepto uno. Todos obtuvieron adecuado prendimiento de leucocitos en una mediana de 16 días (rango: 14-20). Dos pacientes presentaron mortalidad tóxica en los días +29 (hepatotoxicidad) y +68 (EVOH severa). La incidencia de EICRa grados I-IV fue de 43% (3/7), siendo la incidencia de EICRa grado II-IV de 14% (1/7). La mediana de día de inicio de EICRa fue de +25 (rango: 21-54). En todos

los casos, la afectación fue únicamente cutánea. Los grados I fueron tratados con corticoides tópicos y el grado III con corticoides sistémicos, alcanzando todos respuesta completa. La descripción de la evolución y complicaciones post alo-TPH se describen en la Tabla 2. Con una mediana de seguimiento es 6 meses (rango: 1-12), hasta la fecha ningún paciente superviviente ha presentado EICRc ni recaída de su hemopatía.

Tabla 1.

Tabla 1: Características de los pacientes, donantes y PH	
Características	Total (n=7)
Edad, años, mediana (rango)	50 (32-59)
Sexo paciente, n (%)	
Mujer/Varón	2 (29)/5 (71)
Enfermedad, n (%)	
LAM	2 (29)
SMD	1 (14)
SMD/SMP	2 (29)
LLA	2 (29)
Tipo donante, n (%)	
DNE (HLA 10/10)	6 (86)
Familiar (HLA 7/8)	1 (14)
Sexo receptor/donante, n (%)	
Mujer/Varón	2 (29)
Edad donante, años, mediana (rango)	35 (21-54)
Serología CMV donante/receptor, n (%)	
Positiva/Positiva	3 (43)
Positiva/Negativa	1 (14)
Negativa/Positiva	3 (43)
Fuente PH, n (%)	
SP	6 (86)
MO	1 (14)
CNT x 10 <sup>8</sup> /kg, mediana (rango)	6,35 (1,87-11,88)
CD34+ x 10 <sup>6</sup> /kg, mediana (rango)	5,89 (5-8,08)
PH, progenitores hematopoyéticos; LAM, leucemia aguda mieloblástica; SMD, síndrome mielodisplásico; SMP, síndrome mieloproliferativo; LAL, leucemia aguda linfoblástica; ; CMV, citomegalovirus; SP, sangre periférica; MO, médula ósea; CNT, células nucleadas totales.	

Tabla 2.

Tabla 2: Evolución y complicaciones post alo-TPH	
Evolución y complicaciones	Total (n=7)
Día prendimiento neutrófilos, mediana (rango)	16 (14-20)
Día prendimiento plaquetario, mediana (rango)	19 (14-33)
Día QC en SP, mediana (rango)	20 (14-34)
Toxicidad hasta el día +100, n (%)	
Mucositis grado II-III	6 (86)
Toxicidad hepática II-V	2 (29)
EVOH	1 (14)
Infecciones hasta el día +100, n (%)	
Reactivación CMV	5 (71)
Bacteriemia	2 (29)
EICR, n (%)	
Aguda	3 (43)
Grado I	2 (29)
Grado III	1 (14)
Crónica	0
Recaída, n (%)	0
Muerte, n (%)	2 (29)
EVOH	1 (14)
Hepatotoxicidad	1 (14)
alo-TPH, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; QC, quimersimo completo; SP, sangre periférica; EVOH, enfermedad veno-oclusiva hepática; CMV, citomegalovirus; EICR, enfermedad injerto contra receptor	

**Conclusiones:** En nuestra serie, aunque el número de pacientes es limitado, observamos una baja incidencia de EICRa, siendo la mayoría de grado leve y con excelente respuesta. Además, aunque nuestro seguimiento es todavía corto, no hemos observado casos de EICRc. La Cy-PT como profilaxis de EICR en alo-TPH de DnE o donante familiar con disparidad HLA parece mostrarse efectiva en la prevención de EICR. Es necesario analizar un mayor número de casos para confirmar estas ob-

servaciones y verificar su seguridad en el contexto de acondicionamiento mieloablato con busulfán.

**PC-276**

**COMPARACIÓN DE DOS DISPOSITIVOS DE AFÉRESIS EN LA COLECTA DE CÉLULAS MONONUCLEADAS PARA FOTOFÉRESIS EXTRACORPÓREA MEDIANTE SISTEMA "OFF-LINE" EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA RECEPTOR REFRACTARIA**

González E<sup>1</sup>, Pascual C<sup>1</sup>, Solán L<sup>1</sup>, Redondo S<sup>1</sup>, Pérez-Corral A<sup>2</sup>, Bastos-Oreiro M<sup>1</sup>, Serrano D<sup>1</sup>, Gayoso J<sup>1</sup>, Encinas C<sup>1</sup>, Kwon M<sup>1</sup>, Anguita J<sup>1</sup>, Díez-Martín JL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón/Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Introducción:** La fotoféresis extracorpórea (FEC) es un tipo de terapia celular eficaz empleada en la enfermedad de injerto contra receptor (EICR) después de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, que requiere una óptima colecta de células mononucleadas (CMN) mediante sistemas de aféresis para su posterior manipulación. El objetivo de nuestro estudio fue comparar el sistema semiautomático COBE Spectra (Terumo BCT®, v.7.0) y el dispositivo automático Spectra OPTIA (Terumo BCT® v.5.0), en términos de eficacia y seguridad.

**Métodos:** Estudiamos retrospectivamente todos los pacientes con EICR agudo y crónico refractario en tratamiento con FEC, desde Junio 2014 hasta Mayo 2015. Los pacientes fueron asignados de forma consecutiva a uno u otro dispositivo. Se obtuvo una muestra de sangre del paciente antes y después de cada procedimiento de leucoféresis y extrajimos una muestra de cada producto de colecta antes de ser reinfundida. Realizamos los recuentos celulares de la sangre periférica con el Unicell DHX 800 (Beckman Coulter®). La eficiencia de colecta (EC) de leucocitos y de CMN, y la pérdida de plaquetas se calculó como: EC(%)= [células colectadas\* volumen producto/ células preaféresis\*(Volumen procesado-ACD usado)]\*100. Pérdida plaquetaria(%)=[recuento preaféresis-recuento postaféresis/recuento preaféresis]\*100. <sup>†</sup>Completamos con suero fisiológico hasta volumen total de 300ml. Se recogieron los efectos adversos durante el proceso de colecta. Comparamos la celularidad sanguínea de los pacientes antes y después de la leucoaféresis, las características de la colecta y las variables de los procedimientos con ambos dispositivos mediante métodos estadísticos no paramétricos (U Mann-Whitney).

**Tabla 1.**

Variable	PRE-AFÉRESIS			POST-AFÉRESIS		
	COBE (n=100)	OPTIA (n=100)	Valor p	COBE (n=100)	OPTIA (n=100)	Valor p
Leucocitos (x10 <sup>6</sup> /ml)	7,2 (5,3-8,3)	6,2 (3,6-8,1)	0,041	6,7 (5,3-7,9)	5,7 (3,4-7,6)	0,010
Linfocitos (x10 <sup>6</sup> /ml)	1,7 (1-2,7)	1,5 (0,7-2,3)	0,024	1,5 (0,9-2,6)	1,3 (0,5-2)	0,032
Linfocitos %	28,6 (14,1-42,1)	28,7 (16,7-41,5)	0,956	23,1 (12,9-40,1)	25,7 (15-40,1)	0,572
Monocitos (x10 <sup>6</sup> /ml)	0,7 (0,5-0,9)	0,6 (0,3-0,9)	0,112	0,6 (0,4-0,9)	0,5 (0,3-0,7)	0,007
Monocitos %	10,9 (8,4-12,6)	10 (5,2-17,4)	0,589	9,9 (6,5-12,2)	8,2 (4,8-13,8)	0,434
Hb (g/dl)	11 (9,8-11,4)	10 (9,3-10,8)	0,003	9,2 (8,4-10)	9,2 (8,1-9,9)	0,499
Hto (%)	32 (29,8-34)	30 (27,6-32,8)	0,001	27,8 (25,5-30)	27,5 (24,5-29,6)	0,271
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /ml)	136,5 (48,2-212,2)	83,5 (39-193)	0,147	83,5 (37-137,5)	60 (31,2-150,7)	0,724
CMN (x10 <sup>6</sup> /ml)	2,5 (1,8-3,7)	2,3 (1,3-3,1)	0,026	2,3 (1,5-3,4)	1,9 (1,1-2,7)	0,008

Datos presentados como Mediana y RIQ

**Resultados:** Incluimos un total de 200 procedimientos (100 realizados en COBE y 100 en OPTIA) llevados a cabo en 11 pacientes (8 con EICR crónico y 3 con EICR agudo). La mediana de edad fue de 39 años (18-59). Los procedimientos fueron bien tolerados con ambos sistemas, y no se registraron eventos adversos significativos, sólo leves episodios de hipocalcemia. Los recuentos celulares realizados antes y después de la leucoaféresis se detallan en Tabla-1. Comparando los procedimientos con ambos dispositivos, se observa que el volumen procesado, el volumen del producto, el porcentaje de pérdida de plaquetas, la cantidad de ACD utilizados y la cantidad de ACD en el producto, fueron significativamente menores en el grupo OPTIA. No se encontraron diferencias en la duración del procedimiento. En cuanto a los datos del producto de colecta, hemoglobina y hematocrito fueron mayores en el grupo de OPTIA, y el recuento de CMN fue similar con ambos dispositivos. De forma muy significativa, se objetivó que a pesar de partir de recuentos de CMN preaféresis menores en el grupo Optia y de un menor volumen procesado, la eficiencia de la colecta de CMN fue mayor en el grupo OPTIA. Los detalles se muestran en Tabla 2.

**Tabla 2. Datos de colecta.**

Variable	COBE (n=100)	OPTIA (n=100)	Valor p
Leucocitos (x10 <sup>6</sup> /ml)	11,5 (4,6-20,7)	15,9 (7,9-26,3)	0,002
CNT x10 <sup>6</sup>	3,45 (1,38-6,21)	4,77 (2,39-7,91)	0,002
Linfocitos (x10 <sup>6</sup> /ml)	7,3 (2,1-12,6)	8,0 (2,8-15)	0,325
Linfocitos %	67,6 (45,8-79,6)	47,5 (31,2-70,3)	<0,001
Monocitos (x10 <sup>6</sup> /ml)	2,7 (0,8-6,05)	4,4 (0,6-9,7)	0,051
Monocitos %	25,2 (14,4-43)	27,9 (7,3-51,6)	0,890
CMNT x10 <sup>6</sup>	33 (11,25-61,42)	42 (15-77,85)	0,095
CMNT x10 <sup>6</sup> /Kg	57,5 (18,9-98,3)	74,8 (25,6-120)	0,116
Hb (g/dl)	0,1 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,3)	<0,001
Hto (%)	0,3 (0,2-0,5)	1,0 (0,5-1,6)	<0,001
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /ml)	379 (106-831)	141 (68,5-263,5)	<0,001
Eficiencia colecta Leucocitos (%)	7,6 (4,1-14,1)	17,8 (9,9-30,2)	<0,001
Eficiencia colecta CMNT (%)	21 (11,3-35,5)	39 (26,1-55)	<0,001
Pérdida de plaquetas (%)	33,6 (26,5-41,1)	22,9 (18,3-28,1)	<0,001
Volemia estimada paciente (ml)	4038 (3905-4831)	3952 (3727-4858)	0,441
Volumen procesado (ml)	7702 (6628-8667)	6063 (5525-6925)	<0,001
Volemias procesadas	1,7 (1,6-1,9)	1,5 (1,4-1,5)	<0,001
Volumen del producto (ml)	104 (94-115)	80 (60-100)	<0,001
Tiempo del procedimiento (min)	148 (140-162,7)	147 (133-163,7)	0,480
ACD usado (ml)	649 (564-742)	601 (514-690)	0,009
ACD en el producto (ml)	12 (11-14)	9 (7-11)	<0,001

Datos presentados como Mediana y RIQ

**Conclusiones:** En nuestro estudio, Spectra OPTIA ha demostrado ser una opción segura, eficaz y más eficiente que COBE Spectra para la colecta de CMN para fotoféresis extracorpórea en pacientes con EICR. Con este hallazgo, nos podríamos plantear acortar el tiempo de colecta con este dispositivo. Además aporta la ventaja de ser automático y al tener una menor pérdida de plaquetas y un menor uso de ACD, reduce el riesgo de sangrado e hipocalcemia.

**PC-277**

**FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS: EXPERIENCIA CON 335 PACIENTES DE UN SOLO CENTRO**

Rivas Delgado A<sup>1</sup>, Fernandez de Larrea RC<sup>2</sup>, Rinaudo M<sup>3</sup>, Castro Rebollo P<sup>3</sup>, Suárez-Lledo Grande M<sup>1</sup>, Fernández S<sup>3</sup>, Cibeira López MT<sup>2</sup>, Pericas JM<sup>3</sup>, Monzón D<sup>3</sup>, Rovira Tarrats M<sup>2</sup>, Nicolás Arfelis JM<sup>4</sup>, Esteve Reyner J<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, <sup>3</sup>Unidad Médica de Cuidados Intensivos, Hospital Clínic de Barcelona, <sup>4</sup>Unidad Médica de Cuidados Intensivos, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS

**Introducción:** Los enfermos con neoplasias hematológicas presentan complicaciones graves durante el tratamiento tributarias de atención en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con gran frecuencia. Por ello, conocer el desenlace de la estancia en la UCI y factores pronósticos relacionados es de gran interés. El objetivo de este estudio es analizar la supervivencia e identificar el valor pronóstico de diferentes variables de los pacientes hematológicos que requirieron ingreso en la UCI en nuestra institución durante los últimos catorce años.

**Métodos:** Se incluyeron un total de 335 pacientes consecutivos (140 mujeres/195 hombres) con diagnóstico de neoplasia hematológica que requirieron ingreso en la UCI entre enero del 2000 hasta septiembre de 2013. El 39% de los pacientes habían sido sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos, alogénico en su mayor parte (73%). El 50% de los pacientes recibía tratamiento de primera línea para su enfermedad de base (Tabla 1). Las principales causas de admisión fueron el shock séptico (45,7%) y la insuficiencia respiratoria aguda (37,6%). La neoplasia hematológica más frecuente fueron las leucemias agudas, principalmente de estirpe mieloide.

**Resultados:** La mortalidad global en la UCI y hospitalaria, en el mismo ingreso, de la serie fue de 37,6% y 54,6% respectivamente. Se observó una disminución de la mortalidad en la UCI a partir de 2005 (52% de 2000 a 2004, 31% de 2005 a 2008 y 32% de 2009 a 2013; antes vs después 2005, p<0,001) (Figura 1). Las variables asociadas con una peor supervivencia en la UCI fueron el haber ingresado desde la sala de hospitalización, enfermedad en recaída, trombocitopenia al ingreso, trasplante alogénico previo, puntuación de APACHE II (>19 puntos) y SOFA (>8 puntos) elevadas, uso previo de antibióticos, utilización de vasopresores, ventilación mecánica invasiva (VMI) y no invasiva, así como de la terapia sustitutiva renal.

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

Variable	(n=335)
Edad, años (rango)	56 (16-89)
Género (Hombre/Mujer)	195/140
Procedencia de los pacientes (%)	
Urgencias	109 (32,5)
Sala de Hospitalización	226 (67,5)
Trasplante de progenitores hematopoyéticos (%)	
Autólogo	34 (10,1)
Alogénico	98 (29,3)
Estado de la enfermedad (%)	
Primera línea de tratamiento	167 (49,9)
Tratamiento de rescate	145 (43,2)
Enfermedad crónica	23 (6,9)
Diagnóstico hematológico (%)	
Leucemia aguda	122 (36,4)
Mieloide	98 (29,3)
Linfoide	24 (7,2)
Síndrome mielodisplásico	15 (4,5)
Leucemia mieloide crónica	12 (3,6)
Linfoma no Hodgkin	92 (27,4)
Linfoma célula B	76 (22,7)
Linfoma célula T	16 (4,8)
Linfoma de Hodgkin	19 (5,7)
Leucemia linfática crónica	22 (6,6)
Gammapatías monoclonales	38 (11,3)
Mieloma múltiple	27 (8,1)
Amiloidosis AL	11 (3,3)
Otros	15 (4,5)

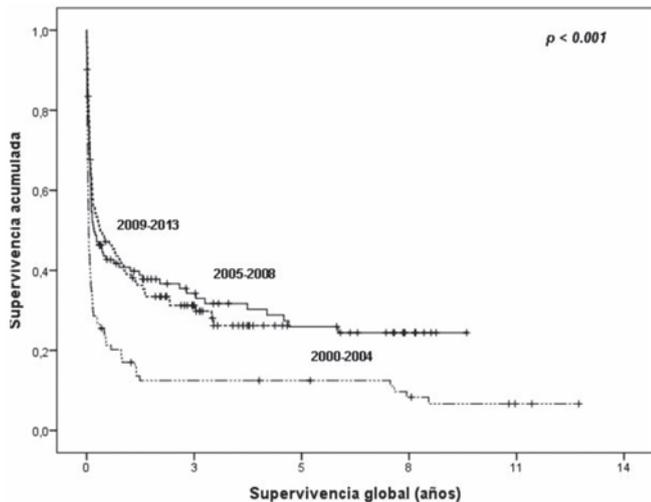


Figura 1. Supervivencia global de los pacientes ingresados en la UCI según años de ingreso.

Por el contrario el grado de mielotoxicidad del esquema quimioterápico utilizado y la neutropenia al ingreso no tuvieron impacto. En el análisis multivariado la utilización de VMI (HR 16,3; IC95% 8,5 a 31,3;  $p < 0,001$ ), la terapia sustitutiva renal (HR 3,28; IC95% 1,5 a 7,2;  $p = 0,003$ ), el uso previo de antibióticos (HR 2,08; IC95% 1,11 a 3,9;  $p = 0,022$ ) y una puntuación de APACHE II superior a 19 puntos (HR 1,99; IC95% 1,1 a 3,6;  $p = 0,024$ ) fueron los factores asociados a la supervivencia de la UCI que mantuvieron su valor pronóstico independiente. El trasplante alogénico se asoció también con una supervivencia global más corta (Figura 2) frente a otras modalidades terapéuticas; sin embargo, las características asociadas al trasplante (tipo de donante, fuente de progenitores, intensidad del acondicionamiento o el desarrollo de enfermedad de injerto contra receptor) no mostraron efecto en la supervivencia.

**Conclusion:** La supervivencia de los pacientes con neoplasias hematológicas que ingresan en la UCI ha mejorado en los últimos años. Un trasplante alogénico previo, la necesidad de ventilación mecánica y terapia sustitutiva renal, el uso previo de antibióticos y una puntuación elevada en el APACHE II son factores asociados a un peor pronóstico en este grupo de pacientes.

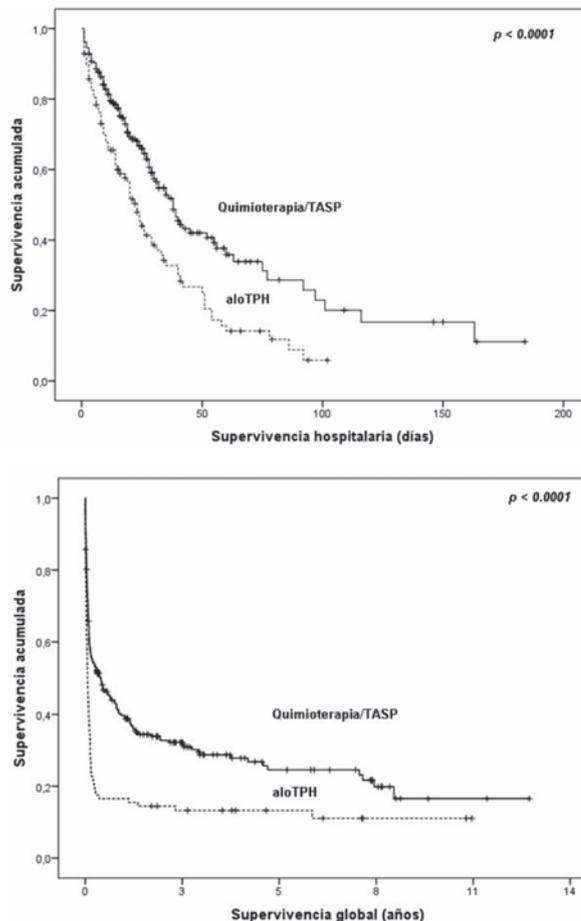


Figura 2. Resultado de supervivencia hospitalaria y global de los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) en comparación con otras opciones de tratamiento, ya sea trasplante autólogo (TASP) o quimioterapia intensiva/convencional.

**PC-278**

**VARIABLES CLÍNICAS IMPLICADAS EN INCREMENTO DE SUBPOBLACIONES NK TRAS FOTOQUIMIOTERAPIA EXTRACORPÓREA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED**

Iniesta Lopez-Matencio P<sup>1</sup>, Heras Fernando I<sup>1</sup>, Castilla Lorente C<sup>1</sup>, Muñoz J<sup>1</sup>, Perez E<sup>1</sup>, Soler MH<sup>1</sup>, Lopez Godino O<sup>1</sup>, Vicente Garcia V<sup>1</sup>, Lozano Almela ML<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB. Universidad de Murcia.

En pacientes con enfermedad injerto contra huésped (EICH) la fotoquimioterapia extracorpórea (FEC) parece ejercer parte de su efecto debido a la estimulación de una respuesta T citotóxica contra linfocitos T autoreactivos. Mientras que un pequeño número de estudios ha observado un incremento en las células Natural Killer (NK) en pacientes sometidos a esta terapia, la mayoría de trabajos no confirman estos hallazgos. Nuestro objetivo consistió en analizar si variables clínicas potencialmente implicadas en la reconstitución inmune tras alo-trasplante de progenitores hematopoyéticos pueden intervenir en el incremento de células NK durante el tratamiento con FEC en pacientes con EICH.

**Métodos:** Se determinaron cuantitativamente, de manera prospectiva, las subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica mediante citometría de flujo multiparamétrica en 321 procesos consecutivos de FEC realizados con la técnica *off-line* en 21 pacientes con EICH, bien aguda (n=5), crónica (n=13) o síndrome de solapamiento (n=3). Las variables en las que estudiamos una posible relación con el incremento de células NK en este contexto fueron: intensidad del acondicionamiento, tratamiento inmunosupresor, tipo de donante y tiempo desde el trasplante a la FEC.

**Resultados:** De la población incluida, en 12 casos (57%) el injerto pro-

cedía de donante emparentado HLA idéntico, en 6 (29%) de no emparentado, y en 3 (14%) de donantes emparentados haploidénticos. El acondicionamiento fue de intensidad reducida (AIR) en 15 (71%) y mieloablativo en 6 (29%). Al inicio de la FEC, todos los pacientes estaban en tratamiento con inhibidores de la calcineurina y en 10 (48%), además, se asociaban esteroides. De los 21 pacientes, 13 (62%) iniciaron la FEC transcurrido más de un año postrasplante, y la mediana de tiempo bajo FEC fue de 8 meses. Mientras que no observamos diferencias en las subpoblaciones CD8+, CD4+, CD3+, CD19+ ( $p>0,05$ ) a lo largo del tratamiento con FEC, esta terapia indujo un claro incremento en el porcentaje de células NK (CD3- CD56+) ( $p=0,0003$ ). Las respuestas clínicas (parciales o completas) fueron elevadas, del 90% a los 3 meses y 94% a los 6 meses. El tipo de acondicionamiento determinaba el incremento del % de células NK ( $p=0,016$ ) produciéndose éste de forma progresiva y exclusivamente en pacientes con AIR ( $p=0,0006$ ), con un incremento de 3,5 veces a partir del sexto mes de tratamiento respecto a antes de su inicio. Pacientes que recibieron AIR también presentaron incremento significativo de la concentración de NK y de la ratio NK/T ( $p=0,012$  y  $p=0,047$ , respectivamente). El empleo de esteroides junto a inhibidores de calcineurina no influyó de forma negativa en el incremento de las células NK; otras variables como tiempo desde trasplante a inicio de FEC o tipo de donante no se relacionó con el aumento de las células NK.

**Conclusiones:** Mostramos que la FEC induce un incremento de la subpoblación de células NK, que juega un importante papel ya conocido en la inducción de la tolerancia inmune y en la supresión de EICH. Este aumento se produce exclusivamente en pacientes sometidos a AIR. Proyecto de investigación financiado en parte por Terumo BCT.

**PC-279**

**PERFIL Y FACTORES DE RIESGO DE COMPLICACIONES OFTALMOLÓGICAS TRAS TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN UNA COHORTE PEDIÁTRICA**

De Miguel Sanchez C<sup>1</sup>, Lopez Duarte M<sup>2</sup>, Pérez Vázquez G<sup>3</sup>, González-Mesones B<sup>3</sup>, Colorado Araujo M<sup>3</sup>, Martín Sánchez G<sup>4</sup>, Ibarondo Chamorro P<sup>3</sup>, Conde García E<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospitañ Universitario Marques de Valdecilla, <sup>2</sup>Hospital Universitario Marques de Valdecilla, <sup>3</sup>Hospital Universitario Marques de Valdecilla, <sup>4</sup>Hospital Universitario Marques de Valdecilla.

**Fundamentos y Objetivos:** El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una opción curativa en enfermedades hematológicas malignas y no malignas en población pediátrica. Entre un 20-50% de los supervivientes desarrollan al menos una complicación oftalmológica (CO) que deteriora su calidad de vida. Se realiza un estudio retrospectivo de una muestra representativa de una cohorte de pacientes pediátricos con al menos 6 meses de supervivencia tras el primer TPH, analizando la incidencia y periodo de latencia de las principales CO, así como el impacto de los principales factores de riesgo (FR) en su aparición.

**Pacientes y Métodos:** Se incluyen 52 pacientes menores de 18 años sometidos a 61 TPH (47 Alo-TPH, 14 Auto-TPH) en nuestro centro entre el año 1980 y el 2014 con un seguimiento medio de 8,96 años (0,83-31,90). 8 pacientes recibieron un segundo TPH. Las características de la serie se muestran en TABLA 1. Se evalúa mediante revisión de historia clínica la presencia de CO, definidas de acuerdo con las Joint Recommendations of the EBMT, CIBMT and ASBMT. Los FR evaluados fueron: acondicionamiento basado en radioterapia (RDT), y el empleo de corticoides(CC) durante más de 3 meses a dosis superiores o equivalentes a 5 mg Prednisona/día. El efecto de la RDT sobre el desarrollo de cataratas se evaluó mediante comparación de incidencias acumuladas (IA) por Kaplan-Meier y test de log-rank y el efecto de CC sobre desarrollo de cataratas mediante regresión logística.

**Resultados:** 21 Pacientes (40,3%) desarrollaron al menos una CO. Las cataratas fueron la CO más frecuente, registrándose en 14 pacientes (27%). Otros 7 pacientes (13%) desarrollaron Queratoconjuntivitis Seca. La mediana de periodo de latencia para aparición de alguna CO fue de 3,8 (0,45-16,10) años, 3,95 (2,16-16,10) años para Cataratas y 3,53 (1,82-10,69) años para Queratoconjuntivitis seca. Un acondicionamiento basado en RDT supuso un FR para el desarrollo de alguna CO con una IA a los 5 y 10 años del 51,6% y 66,4% respectivamente vs el grupo no RDT (9,8% y 9,8% respectivamente)( $p=0,019$ ). De igual manera, también supuso un FR para el desarrollo de cataratas con una IA a los 5 y 10 años del 44% y 49% respectivamente vs el grupo no RDT (0% y 0% respectivamente)( $p=0,001$ )(GRAFICO 1). Por otro lado, la relación entre CC y cataratas con una OR de 0,83 (0,22-3,21) no fue significativa ( $p=0,791$ ).

Tabla 1.

Características Pacientes (n=52)	
Sexo (Hombre/Mujer)	32/20
<b>Diagnóstico</b>	
Leucemia Aguda(LLA/LMA/Otras)	18/8/1
Linfoma (LNH/EH)	5/3
Síndrome Mieloproliferativo Crónico	3
Enfermedad No Maligna	14
<b>Estatus enfermedad al momento primer TPH</b>	
RC1	21
RC2/>RC2	12/1
Actividad	1
No tratamiento	17
<b>Radioterapia previa al primer TPH</b>	9
<b>Tipo de TPH (Alogénico/Autólogo)</b>	47/14
<b>Segundo TPH</b>	8
<b>Edad al momento del TPH, Mediana</b>	13,64 años( 1,05-18,21)
<b>Fuente de progenitores (M.O/S.P/S.C.U)</b>	44/15/2
<b>Acondicionamiento</b>	
Mieloablativo/No Mieloablativo	52/9
Basado en Radioterapia	35
<b>Tipo Donante</b>	
Idéntico Emparentado/No emparentado	26/14
Dispar Emparentado/No emparentado	3/4
<b>Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica</b>	
Leve/Moderado/Severo	5/2/6
<b>Corticoides &gt; 3 meses ( &gt;= 5 mg/día Prednisona)</b>	16

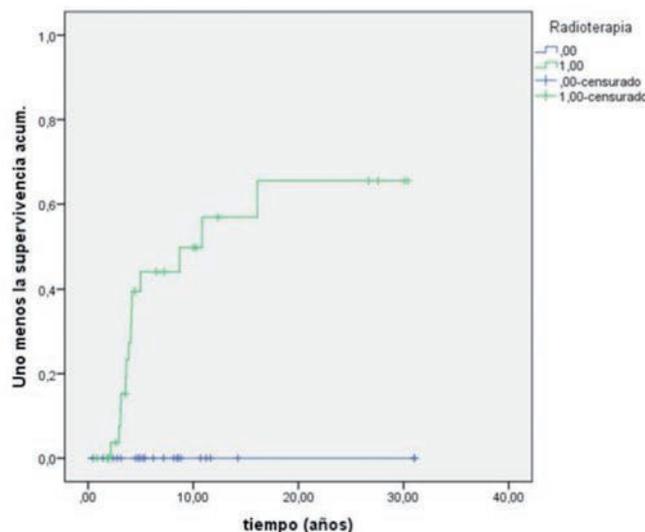


Figura 1.

**Conclusiones:** Las CO son un evento frecuente en supervivientes a medio-largo plazo tras TPH en población pediátrica, siendo las cataratas la CO más frecuente. Un acondicionamiento basado en Radioterapia supuso un FR para el desarrollo de alguna CO que fue principalmente a expensas del desarrollo de cataratas.

**PC-280**

**EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INFUSIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA CRIOPRESERVADOS CON DMSO EN TRASPLANTE AUTÓLOGO**

López Parra M, López Villar O, Ramos Sevillano MI, González V, Oreja Martín B, Nieto M<sup>a</sup>J, Del Cañizo C

Hospital Universitario de Salamanca

**Objetivo:** Analizar la incidencia de eventos adversos durante la infusión de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP) autólogos criopreservados en el Hospital.

**Material y Métodos:** Análisis retrospectivo de la incidencia síntomas durante la infusión de PHSP para trasplante autólogo que han sido criopreservados con dimetilsulfóxido (DMSO), mediante la revisión de la hoja

de enfermería. Cada unidad del producto de aféresis a congelar mantiene una concentración celular  $<2 \times 10^5$  células/ $\mu$ l y una concentración final de DMSO del 10%. En la solución crioprotectora se usó plasma, manteniendo una relación entre el volumen de éste y de DMSO  $>1,5$ . La criopreservación se realizó en el congelador biológico CM-2010, y posteriormente las unidades fueron almacenadas en un contenedor de nitrógeno líquido. La descongelación se realizó en un baño de agua a 37°C. Todos los pacientes recibieron premedicación intravenosa 30 minutos antes de la infusión con 100mg de actocortina, 1g de paracetamol y 10mg de dexclorfeniramina. Previo a la infusión, se tomaron la tensión arterial, la saturación de oxígeno y la frecuencia cardíaca, y se monitorizaron cada 5 minutos. Las infusiones se realizaron a través de una vía subclavia.

**Resultados:** Desde 01.01.2010 a 01.04.2014 se han realizado en nuestro centro 252 infusiones de PHSP autólogos. Se han recogido los datos de la infusión de 182 pacientes. La mediana de edad fue de 57 (18-71), el 61% eran hombres. El 43% estaba diagnosticado de mieloma múltiple, 39% de linfoma no Hodgking, 15% linfoma de Hodgking y el 3% de amiloidosis. La mediana de células CD34+ infundidas fue de 2,9 (1,4-33). 47 (25%) presentaron síntomas durante la infusión: 6 (3%) presentaron síntomas graves (disminución del nivel de conciencia e hipotensión arterial). De ellos, 5 (71%), presentaron crisis convulsivas tónico-clónicas tras episodio de bradicardia. Uno de estos pacientes tenía antecedentes de epilepsia. 2 pacientes presentaron clínica compatible con accidente cerebrovascular agudo (ACV) (hemiplejía y desviación de la comisura bucal). Los estudios analíticos realizados tras el episodio (hemograma, función renal, función hepática e iones) fueron normales. En el 100% de los casos la clínica fue autolimitada y no se repitió el episodio. 41 pacientes tuvieron síntomas leves (32 presentaron náuseas, 11 hipotensión arterial, 3 hipertensión arterial, 3 flushing, 3 insuficiencia respiratoria leve y 1 dolor abdominal). En todos los casos la clínica fue autolimitada. En el análisis preliminar, no existe relación estadísticamente significativa entre el peso del paciente, la edad, el sexo, el diagnóstico, el volumen de DMSO, el volumen del producto de infusión o la velocidad de infusión. Todos los pacientes alcanzaron un injerto adecuado.

**Conclusiones:** La presencia de síntomas durante la infusión de PHSP autólogos criopreservados con DMSO es poco frecuente y reversible. No obstante, pueden derivarse efectos graves que pueden comprometer la vida del paciente, por lo que deben ser conocidos por el equipo médico. No se conocen los factores que puedan predisponer a la aparición de los síntomas.

TPH fueron por leucemias agudas/síndromes mielodisplásicos. El 49% de donantes fueron emparentados, la fuente mayoritaria de progenitores hematopoyéticos fue la sangre periférica (76%), con acondicionamiento mieloablativo en el 57% de pacientes y profilaxis de la EICR con ciclosporina y metotrexato en el 47% de los casos. Se detectaron 9 eventos trombóticos (6%) en territorios venosos profundos de extremidades superiores (3) e inferiores (4) y con presencia de tromboembolia pulmonar (TEP) en 5 de ellos. La mediana de tiempo entre el Alo-TPH y el evento trombótico fue de 4 meses (límites 1-10). En 7 de los 9 casos se utilizó como tratamiento heparina de bajo peso molecular, con resolución del cuadro en todos, excepto en uno, que falleció por otra causa. En la Tabla se comparan las características de los pacientes que presentaron trombosis durante el Alo-TPH y los que no la sufrieron. La incidencia acumulada de trombosis post Alo-TPH mediante análisis de riesgos competitivos fue del 4,5% (IC95%: 1,5%-7,5%) a los 6 meses y del 6% (IC95%: 2%-10%) a los 6 años.

Tabla 1.

Variables		Trombosis post TPH (n=9)	No trombosis post TPH (n=147)	p
Edad	≥ 45 años	6	82	0,391
	<45 años	3	65	
Sexo	Varón	4	78	0,435
	Mujer	5	69	
Estado enfermedad	1ªRC	2	74	0,096
	Resto	7	73	
Diabetes pre-TPH	Sí	0	8	0,615
	No	9	139	
Hipertensión pre-TPH	Sí	2	15	0,255
	No	7	132	
Dislipidemia pre-TPH	Sí	2	11	0,165
	No	7	136	
Índice de masa corporal	≤25	4	101	0,128
	>25	5	46	
Acondicionamiento	Mieloablativo	6	83	0,406
	No mieloablativo	3	64	
Tipo de AloTPH	Emparentado	5	72	0,484
	No emparentado	4	75	
Síndrome de obstrucción sinusoidal post-TPH	Sí	0	8	0,615
	No	9	139	

**Conclusiones:** En esta serie, la incidencia acumulada de trombosis en el Alo-TPH fue del 6% (similar a la descrita en la bibliografía). La mitad de pacientes sufrieron TEP. El limitado tamaño muestral impidió analizar su eventual relación con los factores de riesgo de trombosis descritos.

Financiado en parte con la beca RD12/0036/0029 de la RTICC, Instituto Carlos III.

## PC-282

### DOSIS BAJAS DE ATG-FRESENIUS SON EFICACES EN EL CONTROL DE FORMAS GRAVES DE EICH EN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE ALTO RIESGO

Ormazabal Velez I, Bermúdez A, Yáñez L, López-Pereira B, Sánchez-Escamilla M, Casado-Díez A, García-Ávila S, Insunza A, Richard C, Conde E

Hospital Universitario Marques Valdecilla-IDIVAL

**Introducción:** La enfermedad injerto contra huésped (EiCh) sigue siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH). Entre las diferentes estrategias estudiadas para reducir su incidencia, el ATG-Fresenius (ATG-F) a dosis de 60mg/kg se ha mostrado eficaz. Nuestro objetivo principal es analizar la eficacia de ATG-F a dosis bajas (21-32mg/kg) en la profilaxis del EiCh agudo (EiCha) y crónico (EiChcr), y de forma secundaria las infecciones víricas, supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE).

**Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo sobre 21 pacientes (ptes) con aloTPH realizado en nuestro centro entre octubre 2012 y diciembre 2014. Se empleó ATG-F a dosis total de 21mg/kg (días -3, -2 y -1) en caso de donante no emparentado (DnE) y uso de sangre periférica (SP), o bien presencia de disparidad HLA. En caso de aplasias (3), la dosis total fue de 28-32mg/Kg. La mediana de edad de los ptes fue 53 años (9-68); sólo 5 eran <40 años. En 6 casos (28,6%) el aloTPH fue HLA no idéntico. La enfermedad basal fue de alto riesgo en 9 casos y en 2 de muy alto riesgo.

## PC-281

### ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETV) EN RECEPTORES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (ALO-TPH)

Pineda Morón A, Orna E, Morgades M, Gassiot S, Sorigüe M, Maluquer C, Abril L, Linares M, Ferrà C<sup>1</sup>, Batlle M, Vives S, Xicoy B, Sancho JM, Moreno M, Motlló C<sup>1</sup>, García M, Oriol A, Feliu E, Milla F<sup>1</sup>, Ribera Josep M

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol

**Fundamentos y objetivo:** En estudios recientes se ha demostrado un elevado riesgo de eventos tromboembólicos venosos en los pacientes a los que se ha realizado un Alo-TPH. La presencia de enfermedad del injerto contra el receptor (EICR), el uso de dispositivos venosos centrales o el antecedente de trombosis previa son factores que pueden incrementar el riesgo. El objetivo del presente estudio fue analizar la incidencia y los factores de riesgo de ETV en los pacientes receptores de Alo-TPH en un centro.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con hemopatías malignas a los que se realizó un primer Alo-TPH. Se recogieron las características demográficas (edad y sexo), clínico-biológicas (factores de riesgo cardiovascular (FRCV), índice de masa corporal (IMC), diagnóstico, antecedente de trombosis, antecedentes obstétricos del donante, fuente de progenitores, tipo de acondicionamiento, profilaxis de EICR y síndrome de obstrucción sinusoidal hepática), así como los eventos trombóticos (localización, tratamiento, evolución y tiempo entre el TPH y la trombosis).

**Resultados:** Se analizaron 156 receptores de un primer Alo-TPH en la unidad de hematología del ICO-Hospital Germans Trias i Pujol entre los años 2008 y 2014. En esta serie la edad media (DE) era de 45 (14) años y el 53% eran varones. El 90% no presentaban FRCV (hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipidemia), el IMC fue  $>25$  en el 33% y solo el 2% tenían el antecedente de una trombosis previa. El 82% de los Alo-

Sólo 8 ptes(38%) estaban en 1ª RC. El HCTI pre-alotPH fue ≥3 en 8 ptes(38%). El 86% de los ptes eran seropositivos para CMV (R+), la mitad con mal cruce. Ver tabla1.

**Resultados:** Con una mediana de seguimiento de 12 meses (1-30), 8 ptes(38%) desarrollaron EICH ≥2, siendo grave (grados3-4) en 3(14,2%). De 19 ptes valorables para EICHcr, lo desarrollaron 11(58%): 5(26%) leve, 5(26%) moderado, 1(5%) grave. Fue extenso en 5(24%). Ninguno de los ptes <40 años, desarrolló EICHa ni EICHcr grave. Dieciséis ptes(76%) presentaron infección por CMV, siendo recurrente en 3. Tres ptes desarrollaron viremia por VEB y uno de ellos SLPT-VEB (4%). Ocho ptes tuvieron cistitis vírica (7 por JC/BK, 1 por adenovirus) ninguno de ellos grave. La SG y SLE de la serie fue de 62,5% y 62%. Cuatro de 5 ptes que recayeron lo hicieron <6 meses, siendo en todos la enfermedad de alto riesgo y falleciendo. Tres pacientes fallecen en relación con el procedimiento: 1 SLPT-VEB, 1 EICHa grado IV refractario y 1 neumonía por pseudomonas multiresistente (MRT 14%).

Tabla 1.

Características	Resultados	Características	Resultados
Mediana de edad (años)	53 (9-68)		+ / + 12 (57,1%)
<40 / >40 años	5 (23,8%) / 16 (76,2%)	Serología CMV	+ / - 6 (28,6%)
Sexo (H/M)	16 (76,2%) / 5 (23,8%)	Receptor/Donante	- / + 2 (9,5%)
Diagnóstico	Leucemia aguda mieloblástica 5 (23,8%)	Regimen de acondicionamiento	- / - 1 (4,8%)
	Leucemia aguda linfoblástica 2 (9,5%)		Mieloblástico 16 (76,2%) [BUFLU4 7, BUCY 2, FL-TREO 3, Cy-TBI 3, FLUCY-RT 1]
	Síndrome mielodisplásico 3 (14,3%)		Intensidad reducida 5 (23,8%) [FLUCY 3, FLUMEL 2]
	Aplasia 3 (14,3%)	Profilaxis EICH	CsA/FK+MMF 16 (76,2%)
	Linfoma no Hodgkin 3 (14,3%)		CsA/FK+MMF 4 (19%)
	Leucemia mieloide crónica 1 (4,8%)		CsA/CC 1 (4,8)
	Mielofibrosis 1 (4,8%)		
Otras (1 LMMC, 1 NCDLP, 1 fallo preindimiento 2º) 3 (14,3%)			
HCTI pre-alotPH	0 → 2 (9,5%)	Fuente ± disparidad HLA	DnE SP/MO → 12 / 1 (aplasia)
	1 → 6 (28,6%)		DnE SP/MO + disp. → 4 (3 A, 1 DQ) / 1 A
	2 → 5 (23,8%)		Familiar MO + disp. en A → 1
	≥3 → 8 (38,1%)		Familiar MO/SP → 1 / 1

**Conclusión:** En nuestra serie con una mediana de edad elevada y que incluye trasplantes con disparidad en HLA, dosis bajas de ATG-F se muestran eficaces en la prevención de EICH grave tanto agudo como crónico siendo preciso confirmar estos resultados con una serie más amplia y mayor seguimiento. La elevada incidencia de infección CMV se debe al elevado número de R+ así como cruces de alto riesgo. Todas las recaídas se produjeron en el grupo de pacientes con enfermedad de alto/muy alto riesgo.

**PC-283**

**IMPORTANCIA DE LA RESPUESTA ALCANZADA POST-TRASPLANTE EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE NO INCLUIDOS EN ENSAYO CLÍNICO. ESTUDIO RETROSPECTIVO Y UNICENTRICO**

Diaz Johana A<sup>1</sup>, Cruz D<sup>1</sup>, Gonzalez Y<sup>2</sup>, Guardia R<sup>2</sup>, Diaz M<sup>2</sup>, Coll R<sup>2</sup>, Santos N<sup>2</sup>, Kelleher N<sup>2</sup>, Roncero JM<sup>2</sup>, Bustins A<sup>2</sup>, Sagues M<sup>2</sup>, Fernandez C<sup>2</sup>, Tuset E<sup>2</sup>, Lloveras N<sup>2</sup>, Gallardo D<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Josep Trueta, Girona, <sup>2</sup>Institut Català d'Oncologia. Girona

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) está considerado el tratamiento estándar en pacientes con mieloma múltiple (MM). Diferentes ensayos aleatorizados han descrito que la obtención de la respuesta completa post-TAPH se asocia a una mejor supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Evaluamos si los resultados obtenidos en estos ensayos son reproducibles en la práctica clínica.

**Pacientes y Métodos:** Se analizaron retrospectivamente los pacientes diagnosticados de MM en un solo centro a quienes se les realizó TAPH entre los años 2009-2014. La mayoría (89%) recibió como tratamiento de inducción 4 ciclos de bortezomib a dosis convencionales combinado con dexametasona. Se utilizaron los criterios IMWG<sup>1</sup> para evaluar la respuesta post-inducción y post-TAPH.

**Resultados:** En el periodo descrito se incluyeron 38 pacientes. La me-

diana de edad al TAPH fue 56 años (40-69), mujeres 51.4% y hombres 48.6%. Tipo de MM: 52.6% (20) IgG, 26.3% (10) IgA, 16% (6) BJ, 5.1% (2) IgM. Estadio Durie Salmon I: 13% (5), II 29% (11), III 58% (2). Se analizó la citogenética en 63% de los pacientes, de los cuales 62% eran de buen pronóstico. Estadio ISS 1: 28.9% (11), 2: 50% (19), 3: 21% (8). Todos los pacientes se acondicionaron con melfalan 200 mg/m<sup>2</sup>. La respuesta a la inducción fue: 23.7% (9) RCs+RC, MBRP: 28.9% (11), RP: 47.4% (18), no progresó ningún paciente. La respuesta post-TAPH fue: 63.2% (24) RCs+RC, 28.9% (11) MBRP y 7.9% (3) RP. De los pacientes que no alcanzaron la RC pre-TAPH (29 casos), el 75.8% la consiguió post-TAPH. Tras una mediana de seguimiento de 39.1m, la mediana de SLP de toda la serie fue 21.3 meses, siendo de 22.4 meses en pacientes con RC post-TAPH y de 13.9 meses en quienes no alcanzaron RC (n.s). La SG de toda la serie fue de 79.2% a los 5 años y no se observaron diferencias significativas para los pacientes en RC post-TAPH respecto a los pacientes con respuesta inferior (81.1% vs 77.3% a los 5 años).

**Conclusiones:** Nuestra serie de pacientes tratados homogéneamente obtiene post-inducción un 23.7% de RC/RCs. El TAPH mejoró la profundidad de la respuesta en el 75.8% de los pacientes que no habían alcanzado la RC, por lo que se obtuvo un elevado porcentaje de RC/RCs post-TAPH (63.2%). En nuestra serie no se observaron diferencias significativas de SG o SLP en base a la respuesta pos-TAPH debido al bajo número de pacientes incluidos aunque si se observa una tendencia a la significación.

**PC-284**

**TRATAMIENTO CON CELULAS MESENQUIMALES ALOGÉNICAS (CMA) DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED AGUDA (EICHA) CORTICOREFRACTARIA Y COMPARACIÓN CON ATG Y ETANERCEPT**

Saoudi-Gonzalez N<sup>1</sup>, Marín-Cruz I<sup>1</sup>, Martínez C<sup>2</sup>, Martín-Antonio B<sup>2</sup>, Gutiérrez-García G<sup>2</sup>, Martínez N<sup>2</sup>, Suárez M<sup>2</sup>, Marín P<sup>2</sup>, Fernández-Avilés F<sup>2</sup>, Rovira M<sup>2</sup>, Urbano-Ispizua A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Barcelona, Facultad Medicina, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y Servicio de Hemoterapia, Unidad de Criopreservación, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Institut de Recerca Josep Carreras e Institut de Recerca Biomèdica Agustí Pi i Sunyer, Barcelona.

**Introducción y Objetivo:** La EICHa es la causa de morbilidad y mortalidad más importante después de un trasplante hemopoyético alogénico. Cuando la primera línea de tratamiento (corticoides) falla, el pronóstico de estos pacientes es pésimo. Se ha postulado que los efectos inmunomoduladores de las CMA podrían tener utilidad en el tratamiento de la EICHa corticorefractaria. El objetivo principal de este estudio es analizar el tratamiento con CMA de la EICHa corticorefractaria grados II-IV. Como objetivo secundario, se compara la supervivencia de los pacientes tratados con CMA con la de los que recibieron tratamiento con ATG o etanercept.

**Diseño y Métodos:** Este estudio retrospectivo evalúa el tratamiento con CMA de 11 pacientes con EICHa corticorefractaria tratados entre 2008 y 2014 en el Hospital Clínic de Barcelona, analizando el tipo de respuesta, la supervivencia global (SG) y los eventos asociados a la inmunosupresión causada por CMA. Las localizaciones de la EICHa fueron cutánea en 3 pacientes (27,2%); gastrointestinal (GI) en 1 (9,1%); cutánea/GI en 5 (45,5%); GI/hepática en 1 (9,1%); cutánea/GI/hepática en 1 (9,1%). Sólo 3 pacientes (27,3%) recibieron CMA como tratamiento de segunda línea mientras que los 8 restantes la recibieron como tercera (n=5; 45,5%), cuarta (n=2; 18,2%) o quinta (n=1; 9,1%) línea de tratamiento. Con respecto a los 15 pacientes tratados con ATG en el mismo hospital entre 2004 y 2008, 12 (80%) la recibieron como segunda línea, 2 (13,3%) como tercera y 1 (6,7%) como cuarta. En cuanto a los 11 pacientes tratados con etanercept en el mismo hospital entre 2009 y 2011, 9 (81,8%) lo recibieron como segunda línea y 2 (18,2%) como tercera.

**Resultados:** Seis de los 11 pacientes (55%) alcanzaron una respuesta completa (RC) después de la administración de CMA, siendo la probabilidad actuarial de alcanzar la RC del 48% a los tres meses. En cuanto a la SG, seis pacientes habían fallecido al final del análisis, siendo la probabilidad actuarial estimada de SG del 45,5%. Los cinco pacientes que no alcanzaron la RC ("no respuesta" (NR) o "respuesta parcial" (RP)) fallecieron, mientras que sólo un paciente que había alcanzado la RC murió. Así, la probabilidad actuarial de SG fue significativamente más alta en los pacientes que alcanzaron RC en

comparación con el grupo NR/RP (83% vs 0%;  $p=0,005$ ). Comparando la SG entre los tres grupos (CMA vs ATG vs Etanercept), se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes tratados con CMA y ATG ( $p=0,014$ ). Además, la SG de los pacientes tratados con CMA era superior a la SG de los tratados con las otras dos opciones terapéuticas ( $p=0,027$ ).

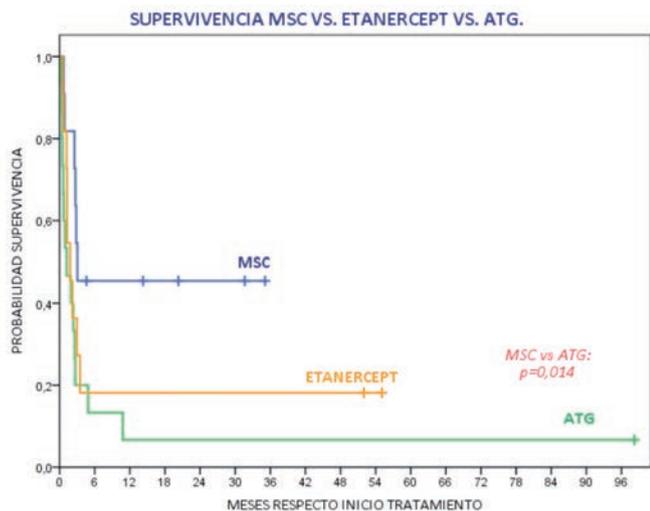


Figura 1.

**Conclusion:** Las CMA son un buen tratamiento de rescate para pacientes con EICHa corticorefractaria, pudiendo ser una alternativa con mayor beneficio en cuanto a SG que la ATG o el etanercept.

## PC-285

### LEISHMANIASIS Y TRASPLANTE DE CORDÓN UMBILICAL

Lerma Verdejo A, Pérez de Camino Gaisse B, Forés Cachón R, Bautista Carrascosa G, Ramos Martínez A, Gil García S, Llorente González L, Lario Arribas A, Sepúlveda Muñoz S, De Laiglesia Lorenzo A, De Miguel Jiménez C, Cabrera Marín R  
H. Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. Madrid

**Introducción:** La Leishmaniasis visceral (LV), se caracteriza por visceromegalias, síndrome constitucional, pancitopenia y fiebre. Frecuente en zonas como sudeste asiático, Oriente Medio, zona Mediterránea y Brasil. Los estados de inmunosupresión favorecen el desarrollo y la gravedad. Hay muy pocos casos descritos en la literatura de LV en trasplantes hematopoyéticos. En nuestro centro hemos tenido ocasión de diagnosticar y tratar 2 pacientes con LV tras un trasplante de cordón umbilical (TSCU).

**Pacientes:** Caso 1 Varón 60 años LLA pre-B Ph<sup>+</sup>. Se realizó TSCU dual 07/2004. Presentó EICH aguda grado II que respondió al tratamiento con esteroides. Otras complicaciones fueron: antigenemia positiva para CMV tratada con ganciclovir. Bacteremia por gram+tratada con teicoplanina. Bacteriemia por Klebsiella tratada con meropenem y amikacina. En el día +151 postransplante presentó fiebre, sudoración, odinofagia, hepatomegalia y diarrea. Se extraen cultivos, todos negativos. Hemograma: Leucocitos  $6.3 \times 10^9/l$  Hemoglobina 14.5 g/dl Plaquetas  $340 \times 10^9/l$ . En el frotis de sangre periférica: amastigotes en granulocitos. Serología Leishmania IgG 1/320; biopsia y aspirado de médula ósea, confirman el diagnóstico de LV tras observar amastigotes en macrófagos. Caso 2 Mujer 46 años LLA pro-B de alto riesgo t(4,11) se realiza TSCU dual 07/2014. Presentó como complicación bronquioloitis obliterante incipiente tratada con metilprednisolona y etanercept. Otras fueron: Enterocolitis por Clostridium difficile tratada metronidazol, y reactivación de CMV tratada con ganciclovir Ingresó el día +167 post-trasplante por fiebre elevada y esplenomegalia, hemograma con citopenias, con linfocitos activados. Los estudios microbiológicos realizados fueron negativos. Se realiza médula ósea y se observan una infestación masiva tanto intra como extracelularmente de Leishmania

**Resultado:** Caso 1 Recibió tratamiento con Anfotericina B liposomal (Ambisome<sup>®</sup>) 3mg/Kg/ día Iv durante 2 semanas; seguido de una dosis

semanal durante 5 semanas y posteriormente mensualmente durante 3 años. Caso 2 Comienza tratamiento con Anfotericina B liposomal (Ambisome<sup>®</sup>) 3mg /kg día durante 10 días, seguido de una dosis semanal durante 5 semanas y actualmente tratamiento con dosis mensuales. Ambos casos han respondieron rápidamente al tratamiento y no han recidivado.

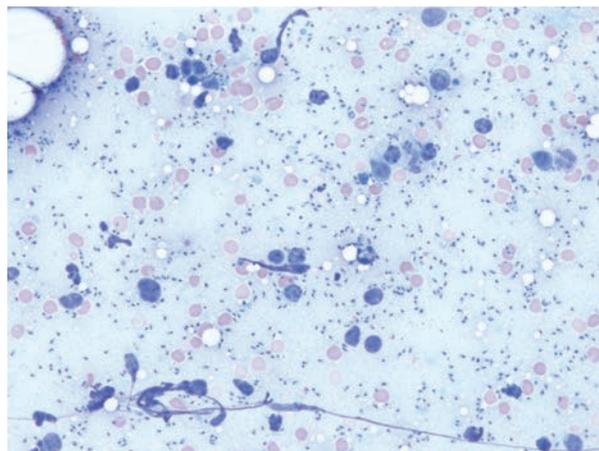


Figura 1. Caso 2. Aspirado de médula ósea con amastigotes tanto intra, como extracelulares.

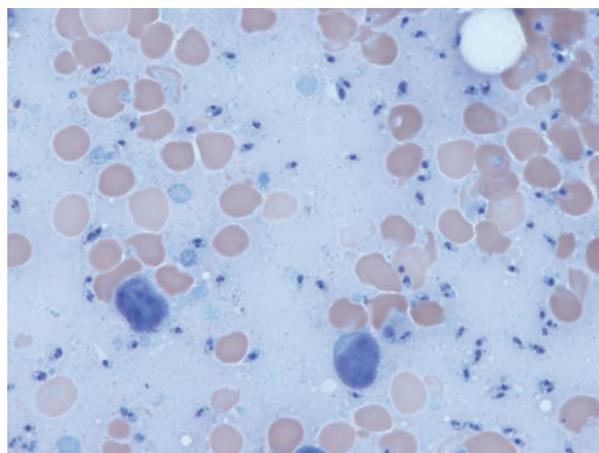


Figura 2. Caso 2. Aspirado de médula ósea con amastigotes tanto intra, como extracelulares.

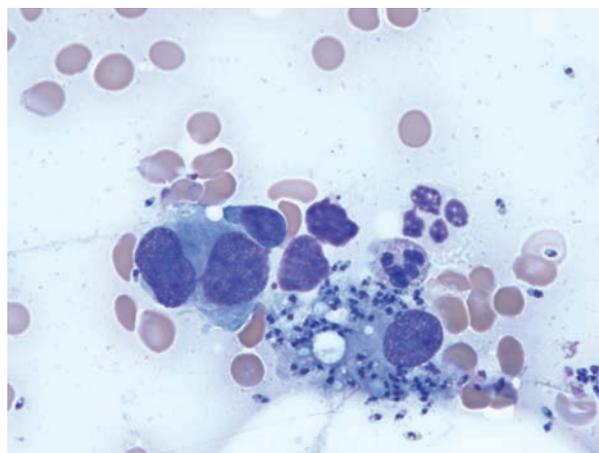


Figura 3. Caso 2. Aspirado de médula ósea. Se observa macrófago infestado de amastigotes.

**Conclusion:** En nuestro conocimiento estos son los 2 únicos casos descritos de LV (más frecuente en países subdesarrollados) en TSCU (un procedimiento de países desarrollados). Por lo que hay que tenerla en cuenta en los cuadros febriles post TSCU. A pesar de la intensa inmunosupresión de estos pacientes, el tratamiento con Anfotericina B liposomal ha resultado muy eficaz.

**PC-286**

**RELACIÓN DE LA SOBRECARGA FERRICA CON EL PATRÓN DE RECONSTITUCIÓN INMUNE Y EL DESARROLLO DE INFECCIONES FÚNGICAS TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Muñoz-Ballester J<sup>1</sup>, Chen-Liang TH<sup>1</sup>, Hurtado AM<sup>1</sup>, Iniesta P<sup>1</sup>, Nieto José B<sup>1</sup>, López-Godino O<sup>1</sup>, De Arriba F<sup>1</sup>, García-Malo MD<sup>1</sup>, Ortuño FJ<sup>1</sup>, Heras I<sup>1</sup>, Vicente V<sup>1</sup>, Castilla-Llorente C<sup>1</sup>, Jerez A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB. Universidad de Murcia.

**Introducción:** La sobrecarga férrica se ha relacionado con un mal funcionamiento del sistema inmune tanto a nivel cualitativo como cuantitativo. En hemocromatosis y en talasemias multitrasfundidas se ha descrito un descenso significativo de los linfocitos CD8+. Además la sobrecarga férrica ha sido relacionada con un incremento de las infecciones fúngicas tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). El objetivo de nuestro trabajo es determinar si la sobrecarga de hierro, evaluada por la ferritina sérica, tiene efectos deletéreos sobre la reconstitución inmune y se relaciona con un mayor número de infecciones fúngicas.

**Métodos:** Estudio retrospectivo en el que incluimos los pacientes sometidos a alo-TPH en nuestro centro de los que disponíamos de la determinación seriada de sub-poblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo (pre-TPH, +30, +90, +180 y +365) y ferritina sérica (pre-TPH, +90 y +360). Para el estudio de asociación con el desarrollo de infecciones fúngicas incluimos todos los casos en los que teníamos el valor de ferritina pre-TPH.

**Resultados:** Cumplieron criterios de inclusión 143 pacientes sometidos a trasplante alogénico entre 2003 y 2013, con una edad mediana de 42 años (rango intercuartílico (RIQ), 31-55) y predominio masculino (57%). La mediana de seguimiento post-trasplante fue de 43 meses (RIQ, 10-170). La mediana de ferritina en el pre-TPH fue de 659 mcg/L (RIQ, 255-1408), en el +90 de 802 mcg/L (RIQ, 455-1724), y al año de 522 mcg/L (RIQ, 186-1054). Encontramos una correlación significativa entre mayores niveles de ferritina pre-TPH y niveles menores de la ratio CD8/CD4 en los días +30 (p=0.037) y +365 (p=0.013). De igual manera, una ferritina elevada en el pre-TPH se asoció a una menor concentración de linfocitos T CD8 al año (p=0.032). No encontramos ninguna relación significativa entre valores elevados de ferritina pre-TPH y una reconstitución cuantitativamente disminuida de los linfocitos T CD4+, células Natural Killer o linfocitos B. No encontramos asociación estadísticamente significativa entre un mayor nivel de ferritina pre-TPH y el desarrollo de infección fúngica en el primer año post-TPH (p=0.37), ni entre los niveles de ferritina en el día +90 y el desarrollo de infecciones fúngicas desde el día +90 al +365 (p=0.31).

**Conclusiones:** En nuestra serie, los niveles elevados de ferritina en el pre-TPH se relacionan con diversas alteraciones cuantitativas de la población de linfocitos T efectoras citotóxicas; alteración presente tanto en el periodo post-TPH temprano como al año de seguimiento. Sin embargo esa asociación no se tradujo en una mayor incidencia de infecciones fúngicas.

**PC-287**

**MIELOMA MÚLTIPLE: 20 AÑOS DE EXPERIENCIA CON TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)**

Lorenzo Vizcaya Á, Varela Pérez M, López González L, Calviño Suárez M, Lavilla Rubira E, Fernández Mellid E, Cobas Freire Á, Fontanes Trabazo E, Sánchez Sánchez MJ, Arija Tejero O, Ferrero Díaz S, Arias Sampedro JA

Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo)

**Introducción:** El mieloma múltiple (MM) continúa siendo una neoplasia incurable, pero el pronóstico ha mejorado en los últimos años, considerándose objetivo de tratamiento (tto) la mayor profundidad de respuesta, que se corresponde con mejoría de la calidad de vida, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG)

**Objetivos:** Analizar la influencia de factores pronósticos (ISS) y nuevos fármacos. Analizar la respuesta (R) pre y post-trasplante y la evolución (SLP, SG) de los pacientes (P) diagnosticados de MM y sometidos a TPH en nuestro centro.

**Métodos:** Estudio observacional y retrospectivo de P diagnosticados de MM y que recibieron TPH en nuestro hospital en los últimos 20 años. Análisis estadístico con el sistema informático SPSS y curvas de supervivencia con Kaplan-Meier.

**Resultados:** Se analizan 57 P (30 varones y 27 mujeres), con una mediana de edad de 50 años (37-70). El tiempo medio desde diagnóstico (Dx) hasta TPH fue de 9 meses (4-20). Todos los pacientes recibieron entre 1 y 3 líneas de Tto previas al TPH, basado en poliquimioterapia (PQ) o Bortezomib (B). Recibieron bifosfonatos el 63,1%, eritropoyetina 14% y radioterapia 6%. Acondicionamiento con Melfalan200 el 96,49% y Busulfán-Melfalan el 3,51%. La mortalidad relacionada con el TPH fue del 3,5%. Se obtuvieron las siguientes R:

**Tabla 1.**

Respuestas	Pre Trasplante	Post Trasplante
Respuesta completa (RC)	26,3% (15P)	41,8% (23P)
Respuesta parcial (RP) / Muy buena respuesta parcial (MBRP)	63,1% (36P)	49,1% (27P)
Respuesta Mínima (RM) / No respuesta (NR) / Progresión (PROG)	10,5% (6P)	9,1% (5P)

La mediana de seguimiento postTPH es de 46 meses (5-196), objetivándose progresión en el 58,18%, con medianas de SLP de 26 meses y SG de 57 meses. Los P con ISS1 y 2 (68,42%) vs ISS3 (31,57%) al Dx, obtuvieron una SLP de 26 vs 20 meses (p=0,175) y SG de 67 vs 40 meses (p=0,099). Tras la progresión, el 22,8% recibieron un 2º TPH con las siguientes R: 4 RC, 2 RP, 3 MBRP y 2 PROG (2 P aún no evaluados). La mayoría de los P tratados con PQ en inducción, recibieron lenalidomida/bortezomib en 2ª o sucesivas líneas. Han fallecido el 43,85%, siendo las causas: PROG 76%, infecciones 8%, relacionado con TPH 8% (un P por enfermedad venooclusiva hepática) y 8% no relacionadas. Evolución según tratamiento de inducción (PQ vs B) y mantenimiento post-TPH: Evolución según tratamiento de inducción (PQ vs B) y mantenimiento post-TPH:

**Tabla 2.**

	Línea preTPH			Mantenimiento postTPH		
	PQ (50,87%)	EB (49,12%)	p	Si (41,81%)	No (58,18%)	p
SLP	30 meses (rango 5-130)	27 meses (rango 3-67)	p=0,006	26 meses (rango 5-121)	26 meses (rango 3-130)	p=0,458
SG	80 meses (rango 29-204)	38 meses (rango 10-86)	p<0,0001	73 meses (rango 10-204)	39 meses (rango 10-138)	p=0,018

El 80% de P con RC preTPH mantuvieron la RC con SLP y SG de 27 y 76 meses, respectivamente. De los P sin RC preTPH, un 30% alcanzaron RC con éste, con SLP y SG de 27 y 51 meses. El 70% tuvieron otras R (sin alcanzar RC), con SLP y SG de 26 y 52 meses (p>0,1), mejorando el 28,57% de ellos la R preTPH.

**Conclusión:** El TPH mejora la R postTPH, con una SLP de 2 años y SG de 5 años. En nuestro estudio, no hemos demostrado superioridad en la inducción con B vs PQ, dado la introducción de los nuevos agentes en los últimos años, que aumentaron claramente la SG de los P que recibieron PQ. Observamos incremento de la SG y SLP en función de ISS, sin demostrar diferencias dada la variabilidad en el seguimiento (menor en P tratados con B). Cabe destacar que el mantenimiento aumenta la SG con significación estadística.

**PC-288**

**INFUSIONES DE LINFOCITOS DEL DONANTE POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO. EXPERIENCIA EN UN SOLO CENTRO**

Ferra Coll C, Jiménez Lorenzo M<sup>3</sup>J, Morgades de la Fe M, Xicoy Cirici B, Vives Polo S, Batlle Massana M, Moreno Velázquez M, Gassiot Riu S<sup>1</sup>, Sancho Cía JM, Feliu Frasnado E, Ribera Santasusana J-M  
Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol Badalona

**Fundamento y objetivos:** Las infusiones de linfocitos del donante (ILD) son una estrategia utilizada en el post-trasplante para consolidar el injerto (revertir quimeras mixtas) o como tratamiento de rescate en pacientes (pts) con recaída de su enfermedad. Sin embargo su utilización no está exenta de complicaciones y en caso de recaída, las posibilidades

de éxito varían enormemente entre las diferentes enfermedades. El objetivo de este estudio fue analizar los resultados de las ILD en un único centro.

**Pacientes y métodos:** Entre 2004 y 2014 en nuestro centro se realizaron ILD en 11 pts. Se analizaron datos del estado de la enfermedad hematológica previo y post-ILD, enfermedad de injerto contra receptor (EICR), evolución de la quimera, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global

**Resultados:** Seis de 11 pts eran varones (55%), mediana de edad de 52 [18; 60] años. La enfermedad de base más frecuente fue leucemia aguda (7, 64%). El acondicionamiento fue mieloablativo en 6 pts. La fuente de progenitores fue sangre periférica movilizada de donante emparentado en 9 pts y no emparentado en 2. El motivo de la ILD fue: recaída en 10/11 (91%) y pérdida de quimera en 1/11 (9%). Sólo 3/11 (27%) pts presentaban quimera completa (QC) en el momento de la ILD, 7/11 (64%) pts presentaban quimera mixta (QM) y 1/11 (9%) pts hemopoyesis completa del receptor. En el momento de la ILD 3/11 (27%) pts presentaban EICR.

Tabla 1.

Post-ILD	1ª ILD N=11	2ª ILD N=5	3ª ILD N=2
EICR a $\geq$ 2	2	3	1/1
EICRc limitado/extenso	2/2	0/2	0/1
QC/QM/Quimera receptor	6/2/1	7/2/2	1/1/0

La mediana del tiempo entre el TPH y la recaída de los 11 pacientes fue de 8,23 meses [1,77; 101,17]. La mediana [extremos] de linfocitos CD3/kg de la 1ªILD fue 0,10 [0,10; 1]; la de la 2ª ILD [N=5/11 (45%)] fue de 0,50 [0,10; 0,50] y la de la 3ª ILD [N=2/11 (18%)] fue 1,28 [0,89; 1,66]. Ningún paciente tenía inmunodepresión en el momento de la ILD. En 3/11 (27%) pts se administró quimioterapia previa o durante la ILD. Tras la 1ªILD 6/8 (76%) pts estaban en QC, 1/8 (12%) en QM y 1/8 (12%) con una quimera <5% del donante. Seis pts (54%) presentaron episodios infecciosos (3 sepsis bacterianas, 3 infecciones respiratorias, 2 estomatitis herpéticas) y dos (20%) pts neutropenias graves, uno tras la 1ª ILD y otro tras la 2ª ILD. Del global de la serie, 5 pts (45%) fueron largos supervivientes (uno de ellos con enfermedad estable) y 6/11 (55%) fallecieron [4/6 (66%) progresión de enfermedad de base; 1/6 (17%) por una segunda neoplasia y 1/6 (17%) debido a insuficiencia hepática por EICR. El diagnóstico de los largos supervivientes fue LAM (1), linfoma folicular (1), LLC (1), LMC (1) y linfoma de Hodgkin (1).

**Conclusiones:** Las ILD son un procedimiento no exento de toxicidad, pero capaz de lograr remisiones completas mantenidas. A pesar de que EICR post-ILD es frecuente y requiere tratamiento inmunodepresor, éste no suele ser causa de exitus.

## PC-289

### INCIDENCIA DE NEOPLASIAS SECUNDARIAS TRAS TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA. EXPERIENCIA EN 514 PACIENTES

Hurtado López AM, Chen-Liang TH, Muñoz-Ballester J, Iniesta P, Nieto JB, López-Godino O, De Arriba F, Heras I, Vicente V, Jerez A

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB. Universidad de Murcia.

**Introducción:** La administración de quimioterapia a altas dosis seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) representa una terapia eficaz para diversas enfermedades hematológicas y ciertos tumores sólidos. Sin embargo, es conocido el mayor riesgo de esta población para desarrollar segundas neoplasias en el seguimiento a largo plazo. El objetivo de este estudio ha sido analizar la incidencia de segundas neoplasias en nuestra serie de pacientes sometidos a TAPH

**Métodos:** Se incluyeron los pacientes sometidos a TAPH entre 1991 y 2013. Aquellos pacientes con varios procesos fueron considerados como un único caso. El seguimiento de los pacientes fue revisado a partir de las historias clínicas (o su versión electrónica). Como incidencia en población sin TAPH se utilizaron los datos del registro poblacional estadounidense *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*

ajustando la edad a las características de nuestra cohorte.

**Resultados:** Entre 1991 y 2013 se realizaron 562 TAPHs a 514 pacientes con una edad mediana de 48 años (rango intercuatílico (RIQ), 38-59) y leve predominio femenino (52%). Con una mediana de tiempo de seguimiento de 86 meses (RIQ, 39-146), en 10 casos (1.9%) se desarrolló una neoplasia hematológica secundaria: 7 síndromes mielodisplásicos (ARSA, n=1; CRDM=2; AREB, n=5), 1 síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo tipo LMMC y 2 leucemias agudas mieloides. El intervalo medio entre el TAPH y la neoplasia hematológica secundaria fue de 73 meses (RIQ, 24-110) y en 7 casos, el cariotipo cumplía criterios de mal pronóstico. Hubo 14 casos (2.7%) en los que en el seguimiento se diagnosticó un tumor sólido (Ca. Pulmón, n=5; Ca. Colon, n=3; Ca. Próstata, n=2; Ca. Mama, n=1; Ca. Endometrio, n=2; Ca. Páncreas, n=1). La mediana de tiempo desde el TAPH hasta el desarrollo del tumor sólido fue de 93 meses (RIQ, 17-174). La edad al TAPH ( $p \leq 0.001$ ) fue la única variable que se relacionó con desarrollo de un tumor sólido en el seguimiento. Comparado con la incidencia esperada de neoplasias en población general ajustada a la edad, el riesgo relativo de desarrollar una neoplasia hematológica secundaria tras TAPH fue de 22 (IC 11-49,  $p \leq 0.001$ ). El riesgo relativo de desarrollo de tumor sólido tras TAPH fue de 1.7 (IC 1.1-3.5,  $p=0.01$ ).

**Conclusiones:** En nuestra serie, se confirma la incidencia aumentada de neoplasias hematológicas secundarias tras TAPH y un modesto incremento en el riesgo de sufrir de tumores sólidos.

## PC-290

### ANÁLISIS DE LA CELULARIDAD INFUNDIDA EN EL TRATAMIENTO CON FOTOFÉRESIS EXTRACORPÓREA (FEC), SISTEMA "OFF LINE", EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR REFRACTARIA (EICRR)

Solan Blanco L<sup>1</sup>, Pascual C<sup>1</sup>, Pérez Corral A<sup>1</sup>, Penalva MJ<sup>1</sup>, Bastos-Oreiro M<sup>1</sup>, Gayoso J<sup>1</sup>, Kwon M<sup>1</sup>, Serrano D<sup>1</sup>, Anguita J<sup>1</sup>, Díez-Martin JL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Introducción:** La FEC es un tipo de terapia celular eficaz en el tratamiento de la EICRR. En el sistema "off line" la celularidad en términos de células mononucleares colectada es clave. El objetivo principal de nuestro estudio ha sido analizar la celularidad infundida en términos de Células Mononucleadas Totales (CMNT) y de Subpoblaciones Linfocitarias (SL) a los pacientes. El objetivo secundario fue analizar su relación con respuesta clínica a la FEC.

**Pacientes y métodos:** Desde Noviembre del 2009 hasta Septiembre del 2014 se realizaron un total de 419 procesos de FEC, a 25 pacientes con EICRR post-TPH alogénico (17 EICR aguda (a), 8 EICR crónico (c)) en nuestra Unidad mediante el sistema "off line" (características de los pacientes en Tabla1). Se empleó separador celular Cobe Spectra (CaridianBCT®) para la linfoaféresis; tras la adición de 8-metoxipsoraleno el producto se fotoinactivó en irradiador Uvamatec (Macopharma™). El esquema de tratamiento fue de 2 procedimientos por semana durante las primeras 4 semanas, después cada 2 semanas y según respuesta clínica. Se determinó la celularidad en términos de CMNT/kg y de SL totales CD3, CD4, CD8, CD19 y NK, de las muestras del producto antes de la reinfusión mediante el contador automático Unicell DHX 800 (Beckman Coulter®) y citometría de flujo multiparamétrico 5 colores FC500 y Navios® Beckman Coulter® International S.A. respectivamente. Se relacionó la media de la celularidad (CMNT y SL) de todos los procedimientos realizados a cada paciente con la respuesta clínica a la FEC de cada paciente. Para el análisis agrupamos a los pacientes en respondedores (RC+RP) y no respondedores. La asociación a respuesta a FEC entre variables cuantitativas se midió con el coeficiente de correlación lineal de Pearson y el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS Statistics.

**Resultados:** La celularidad media infundida en cada proceso al final del tratamiento en los pacientes con EICRa y en los pacientes con EICRc se detallan en la tabla 2. La celularidad en términos de CMNT y SL fue mayor en EICRc que EICRa. La población linfocitaria CD3+CD8+ fue la mayoritariamente infundida en los 2 grupos. Se objetivó una celularidad mayor en términos de CMNT infundida en los pacientes con respuesta, tanto en EICRa como en EICRc, sin encontrar significación. No se observó esta asociación con las SL infundidas. La asociación a respuesta se detalla en la tabla 3.

Tabla 1.

Tabla1. Características principales de los pacientes		
	EICRa (n (%))	EICRc (n (%))
Número	17	8
Sexo: mujer/varón	5/12 (29,4%-70,5%)	3/5 (37,5%-62,5%)
Edad años*	44 (32-52)	51(39-56)
Peso (kg)*	61( (51-70)	55 (55-65)
<b>Enfermedad hematológica</b>		
LMA	3 (17,6%)	2 (25%)
LLA	1 (5,8%)	1 (12,5%)
SMD	4 (23,5%)	1 (12,5%)
Otros (LNH, MM, MF)	9 (52,9%)	4 (50%)
<b>Estatus previo al TPH</b>		
1ª RC EMR-	3 (16,7%)	3(37,5%)
2ªRC EMR-	1 (5,6%)	1 (12,5%)
Enf. visible	14 (77,8%)	4 (50%)
<b>Tipo de TPH</b>		
HLA Idéntico	5(27,8%)	4(50%)
HLA Idéntico no emparentado	4(22,2%)	3(37,5%)
SCU dual	1 (5,6%)	0
Haploidéntico	8 (44,4%)	1(12,5%)
<b>Profilaxis EICR</b>		
Csa-MTX	7 (38,9%)	6(75%)
Csa-CFM-MM	8(44,4%)	1(12,5%)
Otros	3(16,7%)	1(12,5%)
Nº de procesos FEC *	11(6-19)	23(11-36)
Duración en días de FEC *	45(20-133)	160 (77-261)

\*Datos: mediana (rango intercuartil)

LMA: Leucemia Mielóide Aguda; LLA: Leucemia Linfática Aguda; SMD: Síndrome Mielodisplásico; LNH: Linfoma no Hodgkin; MM: Mieloma Múltiple; MF: Mielofibrosis; RC: Remisión Completa; EMR: Enfermedad Mínima Residual; SCU: Sangre Cordón Umbilical; Csa: Ciclosporina; MTX: Metotrexate; CMF: Ciclofosfamida; MM: Melfalan

Tabla 2.

Tabla2. Celularidad media por colecta al final del tratamiento		
	EICRa n=17	EICRc n=8
Media de CMNTx 10 <sup>6</sup> /kg *	50,88 (25,07-64,97)	68,08 (43,54-112,67)
Media CMNT total x10 <sup>6</sup>	311,46 (1755-3650,63)	3744,55 (2743,75-6705,0)
CD3+CD4+ x10 <sup>3</sup>	3,47 (1,66-4,5)	6,89 (5,09-15,52)
CD3+CD8+ x10 <sup>3</sup>	10,40 (1,70-16,46)	11,88 (4,93-28,57)
CD19+ x10 <sup>3</sup>	0,37 (0,019-3,10)	2,69 (1,74-8,56)
NK (CD56+CD3-) x10 <sup>3</sup>	2,28 (1,78-4,88)	2,44 (1,93-3,42)

\* Datos: mediana, (rango intercuartil).  
Significación estadística p<0,05

Tabla 3.

	EICRa n=17		p	EICRc n=8		p
	NR	R(RC+RP)		NR	R(RC+RP)	
Media de CMNTx 10 <sup>6</sup> /kg	31 (28,8-32,6)	57,4 (13,8-69,4)	0,8	14,9 (14,9-14,9)	85,61 (52,67-124,07)	0
Media CMNT total x10 <sup>6</sup>	2177,7 (2017,5-2255,2)	3468,9 (567,5-3597,5)	1	777 (777-777)	4970 (2943,4-7589,7)	2
CD3+CD4+ x10 <sup>3</sup>	4,2 (0,1-5,2)	3,32 (1,67-9,7)	1	1,06 (1,06-1,06)	7,84 (5,29-18,98)	0
CD3+CD8+ x10 <sup>3</sup>	12,6 (0,4-14,5)	6,3 (1,72-20,01)	0,7	1,11 (1,11-1,11)	12,46 (5,63-34,7)	0
CD19+ x10 <sup>3</sup>	0,4 (0,2-0,5)	0,7(0,01-2,7)	0,9	0,04 (0,04-0,04)	3,4 (1,8-8,6)	0
NK (CD56+CD3-) x10 <sup>3</sup>	4,8 (1,9-6,8)	2,2 (1,6-3,37)	0,3	3,4 (3,4-3,4)	2,24 (1,72-4,40)	1

Tabla 3. Celularidad media infundida al final del tratamiento asociada a respuesta clínica

RC (Respuesta Completa) a la resolución completa de todos los síntomas o signos de EICR sin iniciar un nuevo tratamiento inmunosupresor o con suspensión total del tratamiento con esteroides durante la FEC, RP (Respuesta Parcial) como la mejora del más del 50% de las manifestaciones de EICR manifestadas al inicio de FEC y NR (No Respuesta), cuando no hubo mejoría de los signos y síntomas de EICR o cuando hubo que añadir tratamiento inmunosupresor adicional. Significación estadística p<0,05

**Conclusiones:** En nuestra serie la CMNT infundida en todos los pacientes superó la mínima publicada como efectiva (>100 x10<sup>6</sup>/kg por ciclo). La celularidad infundida a los pacientes con EICRc fue mayor que a los pacientes con EICRa tanto de CMNT como de SL. También objetivamos una mayor celularidad infundida en los respondedores con EICRc que en los no respondedores, si bien al igual que en la literatura no hemos encontrado significación. Es probable que con el aumento de tamaño muestral pudiéramos encontrar significación, si bien, no podemos descartar que exista otro factor no dependiente de la celularidad que influya en la respuesta.

PC-291

PAPEL DE LA RIBAVIRINA ORAL EN EL TRATAMIENTO DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO

Raposo Puglia JÁ, Madrigal Toscano MD, Saldaña Moreno R, Rubio Sánchez V, Verdugo Cabeza de Vaca MV, Manzanares Pérez M, Salamanca Cuenca A, Campo Palacio Heidy J, Garzón López S  
Hospital Jerez de la Frontera. SAS

**Introducción:** La infección por el Virus Respiratorio Sincital (VRS) en los pacientes trasplantados se asocia a una elevada morbimortalidad cuando progresa a las vías respiratorias bajas. Las principales recomendaciones terapéuticas se basan en estudios retrospectivos y la mayor experiencia se tiene con la Ribavirina (RBV) inhalada, con los inconvenientes que supone su uso: toxicidad, aislamiento del paciente, riesgo de exposición ocupacional del personal sanitario y costes.

**Método:** Estudio descriptivo retrospectivo de los casos de infección por VRS tratados en nuestro servicio con RBV oral a raíz de un brote estacional en abril del 2015, en los que tuvimos dificultad para aislar en la unidad a todos los pacientes para el uso inhalatorio de la misma. Las muestras del aspirado nasofaríngeo (ANF) fueron procesadas con la técnica inmunocromatográfica Clearview®.

Tabla 1.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5	CASO 6
EDAD	45	41	32	48	18	46
SEXO	Varón	Varón	Mujer	Mujer	Varón	Mujer
ENFERMEDAD DE BASE	LMA	LLA-L1	LMA 2º Anemia de Fanconi	LNH Manto	SMD AREB II	SMD AREB I
ACONDICIONAMIENTO	AIR	M-A	AIR	M-A	M-A	AIR
TIPO DE TPH	Alo DNE	Alo DE	2º Alo DE	Alo DE	Alo DNE	Alo DNE
FACTORES DE RIESGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>Linfopenia &lt;200/µl</li> <li>Edad &gt; 65 años</li> <li>Alo-TPH &lt; 1 mes</li> <li>ID Severa</li> <li>Neutrófilos &lt; 500/ µl</li> </ul>					
INICIO INFECCIÓN	+21	+35	+47	+330	+1009	+1492
AFECTACIÓN DE VÍAS RESPIRATORIAS	Alta	Alta	Alta	Baja	Alta	Alta y Baja
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (días)	17	18	14	35	15	18
RESPUESTA CLÍNICA	Si	Si	Si	No	Si	No
ACLARAMIENTO VIRAL	Si	ND	ND	No	Si	Si
RESCTAE TERAPÉUTICO	No	No	No	No posible	Si	Si
EFECTOS 2º	No	No	Nauseas	No	No	No
ESTADO ACTUAL	Vivo	Vivo	Vivo	Exitus	Vivo	Viva

LMA: Leucemia Mieloblástica aguda, SMD: síndrome Mielodisplásico, LNH: linfoma no Hodgkin, LLA: leucemia linfóide aguda, AIR: acondicionamiento de intensidad reducida, M-A: mieloablatoivo, Alo: alogénico, DNE: donante no emparentado, DE: donante emparentado. ND: no disponible. ID: Inmunodepresión.

**Resultados:** En un periodo de 22 días (del 31/03/15 al 22/04/15), tuvimos un brote de infección por VRS en nuestra área sanitaria. De los pacientes hematológicos con sintomatología respiratoria y ANF positivo para VRS, 6 cumplían criterio de tratamiento con RBV: a todos se les había realizado un TPH alogénico, estando 3 de ellos en el post-TPH inmediato (días +21,+35 y +47) y los otros 3 en el post-TPH tardío pero con inmunosupresión severa por EICR (características en Tabla 1). Siguiendo las recomendaciones de Casey y col (1) iniciamos tratamiento con RBV oral 20 mg/Kg/día repartido en 3 dosis. Tras 2 semanas de tratamiento se objetivó respuesta clínica en 4 de los 6 pacientes (66%), aunque en uno de ellos fue preciso retratamiento con RBV oral por reaparición de sintomatología (otros 14 días tras los cuales quedó asintomático y sin detección de VRS en ANF). En los 2 pacientes que no respondieron a la RBV oral, la infección progresó a vías bajas y requirieron hospitalización. Una de ellas fue tratada con RBV inhalada durante 10 días junto con inmunoglobulinas y esteroides, con buena respuesta. Sin embargo, en la otra paciente no fue posible el tratamiento inhalado por broncoespasmo e insuficiencia respiratoria progresiva que finalmente fue exitus. La tolerancia al tratamiento fue excelente; tan solo una paciente presentó náuseas que no impidieron cumplir el tratamiento.

**Conclusiones:** La RBV oral controló la infección (o evitó la progresión a vías bajas) en un 66% de los pacientes con excelente tolerancia y con el beneficio que supuso un manejo ambulatorio. Son necesarios estu-

dios prospectivos aleatorizados que apoyen el uso de RBV oral en pacientes trasplantados.

**Bibliografía**

1. Oral ribavirin for treatment of RSV and parainfluenza 3 virus infections post allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Casey J, Morris K, Narayana M, Nakagaki M, Kennedy GA. Bone Marrow Transplant. 2013 Nov;48(12):1558-61

**PC-292**

**RESULTADOS DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH) EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) EN PRIMERA REMISIÓN COMPLETA (RC1)**

Vives Polo S, Morgades de la Fé M, Batlle Massana M, Ferrà Coll C, Sancho Cía J-M, Moreno Velázquez M, Xicoy Cirici B, Oriol Rocafiguera A, Motlló Borrella C, García-Caro M, Gassiot Riu S, Sorigué TM, Pineda Morón A, Linares Alberich M, Abril Sabater L, Maluquer Artigal C, Jiménez Lorenzo M-J, Ribera Santasusana J-M

Servicio de Hematología Clínica, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona.

**Introducción:** Dentro del programa de calidad JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT-EBMT) analizamos el resultado de nuestro programa de TPH en diferentes enfermedades. El objetivo fue analizar si la supervivencia global (SG), la incidencia de recaída (IR) y la mortalidad no relacionada con recaída (MNR) en pacientes con LMA en RC1, concuerdan con lo descrito en datos de registro.

**Métodos:** Entre 2000 y 2014 se realizaron 718 TPH en 660 pacientes. En 150 pacientes el TPH se realizó por LMA. El total de TPH realizados fue 163 (13 casos recibieron un 2ºTPH: 10 recaídas post-TPH y 3 fallos de implante). La inducción y tipo de TPH se efectuó según lo establecido en los protocolos adaptados al riesgo del grupo CETLAM (1999/2003/2012). El análisis de la SG, la IR y la MNR se realizó en función de los grupos de riesgo y del tipo de TPH.

**Resultados:** Cincuenta y cinco pacientes recibieron un TPH autogénico (37%) y 95 un TPH alogénico (63%). La mediana de edad fue de 48 años (extremos 15-69) y 77 pacientes eran mujeres (51%). Los pacientes trasplantados en RC1 fueron 111 (74%). Según la estratificación por riesgo se trasplantaron 35 pacientes con LMA de riesgo intermedio (RI, 32 auto-TPH y 3 alo-TPH) y 76 pacientes con LMA de alto riesgo (AR, 15 auto-TPH y 61 alo-TPH). Las probabilidades de SG, IR y MNR (ésta dos últimas calculadas por riesgos competitivos) se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Análisis a 12 años estratificado por grupo de riesgo y tipo de trasplante.**

	RI N=35			AR N=76		
	Auto-TPH N=32	Alo-TPH N=3	Global N=35	Auto-TPH N=15	Alo-TPH N=61	Global N=76
<b>SG % (IC 95%)</b>	58 (39; 77)	--	53 (35; 71) <sup>a</sup>	15 (0; 39)	24 (9; 39)	19 (5; 33) <sup>a</sup>
<b>IR % (IC 95%)</b>	41 (24; 58)	--	37 (21; 53)	67 (41; 93) <sup>b</sup>	28 (16; 40) <sup>b</sup>	37 (25; 49)
<b>MNR % (IC 95%)</b>	4 (0; 12)	--	12 (0; 24) <sup>c</sup>	20 (0; 51) <sup>d</sup>	47 (30; 64) <sup>d</sup>	44 (27; 61) <sup>d</sup>

<sup>a</sup>p=0,009; <sup>b</sup>p=0,006; <sup>c</sup>p=0,010; <sup>d</sup>p=0,020

RI: riesgo intermedio, AR: alto riesgo, Auto-TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico, Alo-TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, SG: supervivencia global, IR: incidencia de recaída, MNR: mortalidad no relacionada con la recaída, IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

**Conclusiones:** Aunque el grupo analizado es muy heterogéneo y engloba diferentes tipos de trasplante, los resultados son similares a los descritos en los diferentes registros. Los resultados del TPH en pacientes de AR son desfavorables, lo que hace necesaria la búsqueda de mejores tratamientos para estos pacientes.

Financiado en parte con la beca RD12/0036/0029 de la RTICC, Instituto Carlos III.

**PC-293**

**TRATAMIENTO CON ETANERCEPT DE LA ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA RECEPTOR (EICR) REFRACTARIA A GLUCOCORTICOIDES**

Ferra Coll C, Jiménez Lorenzo M<sup>3</sup>J, Morgades de la Fe M, Xicoy Cirici B, Vives Polo S<sup>1</sup>, Batlle Massana M, Moreno Velázquez M, Gassiot Riu S, Sancho Cía JM, Feliu Frasnado E, Ribera Santasusana J-M

Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol Badalona

**Fundamento y objetivos:** La EICR es la causa de mortalidad/morbilidad más frecuente tras el alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). En su inicio, amplificación y persistencia en el tiempo participan además de los linfocitos T otras estirpes celulares y citocinas proinflamatorias como por ejemplo el TNFα. Los agentes con actividad anti-TNF son una opción terapéutica atractiva para los pacientes (pts) afectados de EICR refractaria (EICR-R) especialmente cuando hay afectación gastro-intestinal. Presentamos la experiencia en nuestro centro del uso de Etanercept, un anticuerpo anti-TNF, en 12 pts con EICR-R al tratamiento con glucocorticoides a altas dosis (2 mg/Kg/d).

**Pacientes y métodos:** De 265 pacientes receptores de alo-TPH entre los años.2000 y 2014, 140 pts (53%) desarrollaron EICR aguda (EICRa). Se definió EICR-R como: falta de la EICR a los 7 días [8/12(67%) pts], no respuesta las 2 semanas [1/12 (8%) pts] o reaparición de la sintomatología al disminuir la dosis de glucocorticoides pasadas las 2 primeras semanas [3/12 (25%) pts]. La dosis de Etanercept fue de 25 mg/subcutáneo y el esquema: 8 dosis de inducción (2 dosis/semana x 4 semanas) seguido de 4 dosis semanales de mantenimiento.

**Resultados:** La mediana de edad fue 46,50 [15; 69] años y la enfermedad hematológica de base predominante la LAM [6/12 (50%) pts]. El donante fue emparentado idéntico en 7/12 (58%) pts y el acondicionamiento fue mieloablatoivo en 7/12 (58%) pts. Todos los pts habían recibido progenitores de sangre periférica movilizada. La profilaxis de la EICR se realizó básicamente con ciclosporina y metotrexato [11/12 (92%) pts], en dos de ellos se administró también timoglobulina. La EICRa fue clásica en 11/12 (92%) pts, y en 1/12 (8%) *overlap* o solapamiento, cuyo grado se haya descrito en la Tabla 1. Nueve pts recibieron micofenolato como 2ª línea y 1 recibió timoglobulina. El etanercept fue la 2ª línea de tratamiento sólo en 2/12 (17%) pts. Completaron la inducción con etanercept 6/12 (50%) pts. Sólo un paciente completó el tratamiento con etanercept logrando RC de su EICRa, este ha sido el único largo superviviente. Sólo 4/12 (33%) pts presentaron infección durante el tratamiento con etanercept: una sepsis por *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia*, y una neumonía por *Aspergillus fumigatus*. En 3/11 (27%) pts se intentó administrar otra línea de tratamiento con rapamicina (2pts) o timoglobulina (1pts). Fallecieron 11/12 (92%) pts, las causa de muerte fueron: EICR (con o sin infección) en 10/11 (91%) pts y recaída en 1/11 (9%).

**Tabla 1.**

GRADO EICR	Inicio N	Antes de tratamiento con etanercept	Final de tratamiento con etanercept
EICR global	0/1/2/3/4	0/2/6/4/3	0/0/1/6/5
EICR piel	0/1/2/3/4	0/2/6/4/0	6/0/5/1/0
EICR hígado	0/1/2/3/4	9/1/1/1/0	7/1/2/1/1
EICR GI	0/1/2/3/4	3/3/4/2/0	1/0/2/4/5

EICR: enfermedad de injerto contra receptor; GI: gastro-intestinal

**Conclusiones:** Si bien Etanercept es una alternativa terapéutica para pts afectados de EICRa refractaria y no parece asociarse a una mayor incidencia de infecciones que con otras terapias de rescate, el pronóstico de estos pts sigue siendo muy malo y es obligado seguir explorando nuevas opciones terapéutica.

**PC-294**

**RECOLECCION DE CELULAS PROGENITORAS DE SANGRE PERIFERICA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO MAYORES DE 65 AÑOS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Escalante F, De Las Heras N, Ballina B, Escribano P, Villalobos L, Fuertes M, Martínez-Robles V, Cerda S, Quiñones J, Vidan J, Rodríguez-García J-A, Cecchini C

Complejo Asistencial Universitario De Leon

**Introducción:** la consideración para que un paciente con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (NDMM) sea candidato a recibir un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) viene definido en la mayoría de las instituciones sanitarias por la edad en la que fueron diagnosticados (menores de 65 años) y no por su edad biológica o funcional. En las 2 últimas décadas hemos asistido a una mejoría sustancial del pronóstico de estos pacientes, en especial de los más jóvenes, basado en los

mejores esquemas inducción, más eficaces y menos tóxicos, y de una intensificación de la respuesta obtenida con la administración de altas dosis de quimioterapia soportadas con progenitores autólogos de sangre periférica (TASPE).

**Material y Metodos:** descripción y comparación retrospectiva de las características de las movilizaciones de los pacientes con NDMM candidatos a TASPE entre los años 2009 y 2014 según grupos de edad mayor de 65 años vs menores o iguales a 65 años.

**Características De Los Pacientes:** se analizan 54 procedimientos de aféresis de células progenitoras de sangre periférica (CPSP) en pacientes con NDMM en nuestra institución entre los años 2009 y 2014. 36 eran <65 años (mediana 57 años; rango: 48-65 a) y 18 >65 (mediana 68 a; rango 66-71 a). La mayoría de los pacientes (50/54) recibieron tratamiento con esquemas de inducción basados en Velcade antes de la recogida de CPSP (27 VelDex, 20 VTD y 9 con otros esquemas (5 con otros esquemas Vel-Based y 2 con QT alternante). La recogida de CPSP estaba prevista a partir del 3º ciclo de inducción. La práctica ausencia de fallos de movilización permitió adaptar las recogidas a cualquier momento de la inducción, incluso al finalizar este tratamiento, sin ningún tipo de complicaciones ni fallos de recolección. Los pacientes se movilizaron con factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) en monoterapia. Sólo un paciente se movilizó con Ciclofosfamida y GCSF. La dosis de GCSF fue diferente entre los 2 grupos: el grupo <65 años recibió una dosis mediana de 10 mcg/24 horas y los >65 años una dosis mediana de 10 mcg/12 horas. La mediana de días de administración de GCSF fue similar: 5 días. No hubo diferencias por fallo de movilización y/o la indicación de uso de plerixafor (7/36 vs 2/18; p: n.s.). El nº de sesiones de aféresis fue igual: mediana de 1 sesión (rango: 1-3). La cantidad de células CD34 recolectadas fue similar, sin diferencias estadísticas: medianas de 6.35 (rango: 2.5-17.67) y 5.8 (rango 2.6- 11.6) x10E6 células CD34/kg peso entre grupos <65 vs >65 años. Tampoco hubo diferencias en las complicaciones generadas por el procedimiento (sangrado, reingresos...) entre los 2 grupos.

**Conclusiones:** la movilización y recolección de CPSP en pacientes con NDMM mayores de 65 años con los esquemas actuales de inducción es factible y no se observan diferencias en ninguno de los aspectos analizados de eficacia y seguridad (nº aféresis, cantidad de células recogidas, uso de plerixafor...) en la comparativa entre grupos de edad.

**PC-295**

**TRATAMIENTO DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL CON RIBAVIRINA INHALADA EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Caro Navarro M, Prasca S, Botella C, China A, López-Jimenez J  
*Hospital Ramón y Cajal*

**Introducción:** En los pacientes inmunodeprimidos el virus respiratorio sincicial, puede causar catarro de vías altas, aunque frecuentemente produce infección de vías respiratorias bajas, causando neumonía o incluso síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), con tasas de mortalidad que pueden alcanzar el 80% en pacientes adultos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). El tratamiento del virus respiratorio sincicial en la mayoría de los pacientes consiste en hidratación y soporte respiratorio, incluyendo oxigenoterapia. En nuestra serie de casos se han utilizado a parte del tratamiento de soporte, agentes antivirales como la Ribavirina, en formulación inhalada y en uno de los casos, inmunoglobulinas poliespecíficas.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo realizado en el servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Ramón y Cajal, en 4 pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos por distintas patologías, durante un periodo comprendido entre Enero de 2012 hasta Enero de 2015. Se incluye en el estudio a los pacientes inmunodeprimidos con infección por VRS. Se revisan las historias clínicas de los pacientes que acuden al servicio de Urgencias del Hospital Ramón y Cajal con clínica respiratoria durante ese periodo de tiempo, siendo diagnosticados finalmente, cuatro pacientes, de infección respiratoria por virus respiratorio sincicial. La infección por VRS se diagnosticó en el servicio de Urgencias mediante la realización de PCR de VRS en muestra de exudado nasofaríngeo. Se recogió el tratamiento recibido, la duración del mismo, la necesidad de tratamiento coadyuvante, el tiempo de hospitalización, sobreinfecciones bacterianas y presencia de linfopenia previa.

**Tabla 1.**

Paciente	Patología	TPH	Tratamiento	Tto coadyuvante	Vivo	Sobreinfección bacteriana	Linfopenia
1	MM Bences Jones	Auto-TPH	Ribavirina inhalada	Oxigenoterapia	Si	M. Catarrhalis	Si
2	LLA Ph-	Alo-TPH cordón DnE	Ribavirina inhalada	Oxigenoterapia/ Inmunoglobulinas Poliespecíficas	Si	S. Aureus	Si
3	MM Bences Jones	Auto-TPH	Ribavirina inhalada	Oxigenoterapia	Si	No	No
4	Aplasia medular grave	Alo-TPH mo DnE	Ribavirina inhalada	Oxigenoterapia	Si	E. Faecalis	Si

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 4 casos de infección por VRS. De los 4 casos, dos de ellos fueron varones y dos mujeres. Todos los casos fueron diagnosticados dentro del periodo endémico. El 100% de los pacientes requirieron ingreso hospitalario, siendo la mediana de días de hospitalización de 14 días. Dos de los pacientes presentaban como enfermedad de base Mieloma Múltiple, uno de ellos Leucemia linfoblástica aguda y uno Aplasia medular grave. Todos los pacientes fueron trasplantados de progenitores hematopoyéticos, dos de ellos mediante un auto-TPH, uno mediante un Alo-TPH de cordón de donante no emparentado y otro se realizó un Alo-TPH de médula ósea de donante no emparentado. El 100% requirió tratamiento de soporte con oxigenoterapia. El 75% de los pacientes presentaron sobreinfección bacteriana por Moraxella Catarrhalis, Enterococcus Faecalis y Staphilococcus Aureus, requiriendo tratamiento antibiótico coadyuvante. Tres de los cuatro pacientes presentaban linfopenia (linfocitos por debajo de 1000) previamente al diagnóstico de la infección respiratoria. Todos los pacientes recibieron tratamiento con Ribavirina inhalada a dosis de 6000mg durante una media de 7 días. En uno de los casos se administró inmunoglobulinas poliespecíficas como tratamiento coadyuvante.

**Conclusiones:** Como tratamiento de la infección por VRS, en el paciente inmunodeprimido se ha demostrado eficaz el uso de agentes antivirales como la RBV y la administración de inmunoglobulinas. En nuestra serie de casos reportados el tratamiento fue eficaz, con tasas de respuesta completa al tratamiento del 100%.

**PC-296**

**CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI): COMPARACIÓN ENTRE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH) Y LOS NO TRASPLANTADOS (NO-TPH)**

Knight Asorey T<sup>1</sup>, Corcia Palomo Y<sup>2</sup>, Gallo Cavero D<sup>1</sup>, Márquez Malaver F<sup>1</sup>, Montero Cuadrado I<sup>3</sup>, Falantes González J<sup>3</sup>, Parody Porras R<sup>3</sup>, González Campos J<sup>3</sup>, Martino Galiana M<sup>3</sup>, Garnacho Montero J<sup>4</sup>, Martín Villén L<sup>4</sup>, Pérez-Simón JA<sup>3</sup>, Espigado I<sup>3</sup>

<sup>1</sup>UCG Hematología y Hemoterapia, Hospital U. Virgen del Rocío, Sevilla, <sup>2</sup>UCG Cuidados Intensivos, Hospital U. Virgen del Rocío, Sevilla, <sup>3</sup>UCG Hematología, Hospital U. Virgen del Rocío, Sevilla, <sup>4</sup>UCG Cuidados Intensivos, Hospital U. Virgen del Rocío, Sevilla

**Introducción:** Los pacientes oncohematológicos que ingresan en la UCI tienen una elevada mortalidad. No obstante, en la última década han mejorado ostensiblemente los tratamientos de las hemopatías malignas, permitiendo mejores pronósticos de la enfermedad de base, en ocasiones precisando el TPH. Los pacientes trasplantados y sus complicaciones derivadas son un grupo con características especiales que debe conocer el intensivista para continuar con el soporte orgánico o evitar la futilidad terapéutica.

**Material:** Estudio observacional y prospectivo en hospital de tercer nivel. Se incluyeron todos los pacientes hematológicos que ingresaron en UCI durante 2013 y 2014. Se analizaron variables demográficas, de la enfermedad hematológica, de la situación de la misma, tratamientos recibidos, motivo de ingreso en UCI, scores de gravedad (APACHE II y SOFA), fallo de órganos, terapias de soporte orgánico y mortalidad en UCI, hospitalaria y a 28 días. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado para analizar las variables categóricas y la de U de Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas.

**Resultados:** Ingresaron en UCI 70 pacientes. De ellos, 29 sometidos a TPH y 41 no. Los pacientes con TPH tendían a ser más jóvenes e ingresar en UCI en situación clínica más grave: edad [51 (18-64) vs 58(16-77)],

SOFA [11(6-17) vs 8(2-17)], APACHE II [25 (13-38) vs 23(8-55)]. La causa más frecuente de ingreso en la UCI fue la insuficiencia respiratoria (74,3% del total). Los pacientes trasplantados tuvieron tendencia a precisar más ventilación mecánica invasiva (VMI) y sufrieron significativamente más fracaso hepático 22/29 (76%) vs 12/41 (29%),  $p < 0,001$  y fracaso renal 25/29 (86%) vs 17/41 (42%),  $p < 0,001$ . El fallo hemodinámico no alcanzó significación estadística 26/29 (88,9%) vs 27/41 (66%);  $p = 0,025$ . La supervivencia global mediana en los pacientes que habían recibido TPH vs los que no, fue de 8 días vs 80 días ( $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes sometidos a TPH que ingresan en UCI presentan una menor tasa de supervivencia global con respecto a aquellos no sometidos a TPH. La causa más frecuente de ingreso a UCI fue la insuficiencia respiratoria y tanto el daño hepático como el renal fueron más frecuentes en los pacientes con trasplante hematopoyético.

## PC-297

### TRASPLANTE AUTÓLOGO EN MIELOMA MÚLTIPLE: EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA SERIE E INFLUENCIA DEL PERÍODO DE ESTUDIO

García Boyero R<sup>1</sup>, Guinot Martínez M<sup>1</sup>, Mas Esteve M<sup>1</sup>, Arbelaz Olivar AF<sup>1</sup>, Almela Rambla S<sup>1</sup>, Clavel Pia JM<sup>1</sup>, Gascón Buj A<sup>1</sup>, Blanquer Cots A<sup>2</sup>, Gimeno Brosel M<sup>1</sup>, Serrano Picazo L<sup>1</sup>, Mas Esteve E<sup>1</sup>, Viciano Delibano E<sup>1</sup>, Cáceres Sansaloni A<sup>1</sup>, Alarcón Martín MJ<sup>3</sup>, Gozalbo Gascón T<sup>3</sup>, Cañigral Ferrando G<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General y Universitario de Castellón, <sup>2</sup>Servicio Hematología-Hemoterapia. General Universitario de Castellón, <sup>3</sup>Servicio Hematología y Hemoterapia. General Universitario de Castellón

**Introducción:** El mieloma múltiple (MM) es una indicación frecuente de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAPH). Pretendemos evaluar la tolerancia y eficacia de TAPH en MM en nuestro centro, así como estudiar la influencia del período temporal y los nuevos tratamientos en los resultados terapéuticos.

**Metodología:** Durante los últimos 17 años, desde mayo de 1998, en nuestro Servicio se han llevado a cabo 165 TAPH, todos de sangre periférica. De ellos, 63 en 59 pacientes fueron MM. La edad media fue 61 años (42-71), con 39 (62%), varones. Mieloma IgG: 33 (52%); IgA 13 (21%); Bence Jones 15 (24%) y no secretor: 2 (3%). No hubo ningún caso trasplantado en progresión estando la mitad en RP. Se infundieron una media de  $2,95 (1,91-7,94) \times 10^6$  células CD34+/Kg. Se utilizó Melfalán 200 en todos menos en 3 TAPH (1 caso con Bu-Mel y 2 pacientes con Melfalan 140 por Cr > 2 mg/dL). Se hizo profilaxis con quinolonas en 51% casos, palifermin en 17% y soporte con G-CSF desde día +5. Se hicieron grupos por período según: antes o después de 2006 (en función del inicio de nuevos fármacos) y 1998-2004 vs 2005-2009 vs 2010-2015. Se evaluó toxicidad del procedimiento según criterios de la OMS. Se analizó la incidencia y etiología del proceso febril. Se recogieron datos demográficos, clínico-analíticos, de toxicidad y respuesta, para hacer un análisis descriptivo. También se hicieron estudios de supervivencia (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y comparación de variables por método de Kaplan Meier, utilizando el paquete estadístico SPSS v.20.

**Resultados:** Hubo una muerte relacionada con el procedimiento por síndrome de obstrucción sinusoidal en el enfermo acondicionado con Bu-Mel. La toxicidad más frecuentemente encontrada fue mucositis (88%), siendo grado  $\geq 2$  en 49% casos; toxicidad digestiva grado  $\geq 2$  en 41%, toxicidad hepática en 29% y renal en 6%. Hubo fiebre en 97% de TAPH, aislándose gérmenes en 20 de ellos (15 sepsis), predominio de germen G+ (13 vs 6), una candidiasis intestinal y una gripe A. Se recuperaron 500 PMN/ $\mu$ L y 20.000 Pla/ $\mu$ L a los 11 días. Cuatro casos se volvieron a autotrasplantar (1 en tándem, 3 en recaída) y 2 se alotrasplantaron con donante familiar. La mediana de SG fue 84,1 meses, con SLP de 55 meses. Las variables asociadas a una mejor SG: Hb > 11 g/dL y Beta2microglobulina < 2mg/L. No influyó la edad ni el tipo de respuesta pre TAPH. Al analizar los distintos períodos de estudio no se aprecian diferencias significativas ni en SG ni en SLP, pero se insinúa que los pacientes recaen y fallecen más tarde según el año del trasplante. A partir de los 6 años hay una diferencia en la supervivencia de un 25% a favor de los TAPH después de 2006

**Conclusiones:** 1.- La tolerancia del procedimiento es aceptable y similar a otras series publicadas. 2.- La edad, incluidos los mayores de 65 años, no influye en la supervivencia, pero si lo hace la anemia y la Beta2microglobulina. 3.- Aunque no hay diferencias significativas, se intuye que los

enfermos tratados más recientemente puedan tener una supervivencia más prolongada.

## PC-298

### RECUPERACIÓN HEMOPERIFÉRICA Y SUPERVIVENCIA EN EL AUTOTRASPLANTE SEGÚN LOS LINFOCITOS DEL INÓCULO

Salamanca Cuenca A, Manzanera Perez M, Verdugo Cabeza de Vaca V, Correa Alonso M<sup>3</sup>A

UGC Hematología. Hospital Jerez de la Fra.

**Introducción:** La recuperación de la cifra de linfocitos en el día +15 (L+15) post-trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) ha demostrado ser un factor pronóstico independiente de supervivencia en pacientes con algunas hemopatías. Sin embargo, los factores que influyen en dicha recuperación no están del todo definidos.

**Objetivo:** Analizar si la cantidad de linfocitos del inóculo influye en la recuperación de linfocitos en el día+15 post-TASPE, y su influencia en términos de supervivencia.

**Pacientes y método:** estudio observacional retrospectivo. Analizamos todos los pacientes afectados de mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (LNH) y enfermedad de Hodgkin (EH) que realizaron TASPE entre enero 2008 y febrero 2015. Estudiamos: edad, sexo, movilización, linfocitos infundidos, CD34+ infundida, linfocitos en el día+15 (L+15) y supervivencia. La leucaféresis se inició el día+5 en movilizados con G-CSF (G) y cuando CD34+ > 10/ $\mu$ l en movilizados con Quimioterapia+G-CSF (QT+G) o Plerixafor+G-CSF (P+G). Se procesaron, al menos, 2,5 volemias del donante. Los procedimientos se realizaron con el procesador COBE SPECTRA.

**Resultados:** En este periodo de tiempo fueron sometidos a TASPE 154 pacientes. Analizamos los pacientes según su patología de base. Los pacientes con MM (70 sujetos) eran 22 mujeres (31%) y 48 varones (69%). La mediana de edad fue 58 años (40-69). La movilización se realizó con P+G (5.7%), QT+G (2.8%) ó sólo G (91.5%). Los linfocitos infundidos fueron  $0.472 \times 10^9$ /Kg ( $\pm 0.189$ ). A 28 pacientes se les infundió  $\geq 0.5 \times 10^9$  linfocitos/Kg, de los cuales 23 alcanzaron L+15  $\geq 500$ /mcl (82.9%) frente a 5 con L+15 < 500/mcl (17.9%). A los 42 pacientes restantes se les infundió <  $0.5 \times 10^9$  linfocitos/Kg, de ellos 26 consiguieron L+15  $\geq 500$ /mcl (61.9%) y 16 no (38.1%). La supervivencia fue mayor en el grupo en los que se habían infundido >  $0.5 \times 10^9$  linfocitos/Kg y en los que alcanzaron L+15 > 500/mcl. Los pacientes con LNH (67 personas) eran 23 mujeres (34%) y 44 varones (66%). La mediana de edad fue 53 años (18-73). Fueron movilizados con P+G (14.9%), QT+G (8.9%) ó sólo G (76.2%). La media de linfocitos en el inóculo fue  $0.582 \times 10^9$ /Kg ( $\pm 0.299$ ). A 30 pacientes se les infundió  $\geq 0.5 \times 10^9$  linfocitos/Kg, de ellos 21 consiguieron L+15  $\geq 500$ /mcl (70%) y 9 L+15 < 500/mcl (30%). A los otros 37 pacientes se les infundió <  $0.5 \times 10^9$  linfocitos/Kg, de ellos 14 consiguieron L+15  $\geq 500$ /mcl (37.8%) y 23 no (62.2%). La mediana de supervivencia fue similar independientemente de los linfocitos infundidos, pero fue mayor en los que no alcanzaron los 500 linfocitos/mcl en el día +15. Los pacientes con EH (17 sujetos) eran 9 mujeres (53%) y 8 varones (47%). La mediana de edad era 26 años (15-53). La movilización fue con P+G (5.9%), QT+G (17.6%) ó sólo con G (76.5%). La media de linfocitos infundidos fue  $0.525 \times 10^9$ /Kg ( $\pm 0.240$ ). A 7 pacientes se les infundió  $\geq 0.5 \times 10^9$  linfocitos/Kg, alcanzando todos L+15  $\geq 500$ /mcl (100%). A los 10 pacientes restantes se les infundió <  $0.5 \times 10^9$  linfocitos/Kg, de ellos 4 consiguieron L+15  $\geq 500$ /mcl (40%) y 6 no (60%). La supervivencia similar en función de los linfocitos infundidos, y mayor en los que presentaban  $\geq 500$ /mcl en el día+15.

**Conclusiones:** En nuestra casuística, la recuperación de L+15 fue mayor en pacientes que habían recibido más linfocitos en el inóculo, sin embargo no parece existir relación con la supervivencia a largo plazo.

## PC-299

### ¿ES EL TRASPLANTE ALOGÉNICO UNA OPCION PARA PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA O SINDROMES MIELODISPLÁSICOS CON ENFERMEDAD ACTIVA?: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Perez Lopez E, Lopez-Godino O, Cabrero M, Alonso S, Lopez-Corral L, Vazquez L, Diez-Campelo M, Del Cañizo MC, Vidriales MB, Caballero MD

Hospital Universitario De Salamanca

**Introducción:** Las leucemias agudas (LAR) y síndromes mielodiplásico (SMD) refractarios o en recaída tienen un pronóstico adverso, especialmente si la enfermedad es refractaria, en muchas ocasiones se desestiman para trasplante alogénico (TPH), existiendo pocos datos en la literatura acerca de los resultados a largo plazo de estos enfermos.

**Material y Métodos:** Se incluyeron 74 pacientes, 46 con LAR (mieloide/linfoide n=36/10) y 28 SMD, trasplantados correlativamente en nuestro centro desde 1999 a 2013 con enfermedad activa o refractaria. El criterio de refractariedad fue definido como aquellos pacientes que nunca habían alcanzado remisión completa (RC). Los resultados y eficacia de TPH fueron evaluados en términos de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) supervivencia libre de evento (SLE) y supervivencia global (SG).

Tabla 1.

	n (%) / mediana (rango)
<b>Edad al TPH</b>	55 años (14-69)
<b>Sexo (hombre)</b>	37 (50%)
<b>Nº de líneas previas</b>	
≤2	49 (66%)
>2	17 (24%)
<b>Sin tratamiento</b>	8 (10%)
<b>Enfermedad al TPH:</b>	
Refractario	37 (50%)
Recaída	17 (23%)
Sin tratamiento	8 (10%)
Aplasiado	12 (30%)
<b>Blastos al TPH</b>	10 (5-72%)
<b>Características citogenéticas (n=70)</b>	
Favorable	12 (18%)
Intermedia	29 (41%)
Adversa	29 (41%)
<b>Acondicionamiento</b>	
Mieloablato	22 (30%)
Intensidad reducida	52 (30%)
<b>Fuente de progenitores</b>	
Sangre periférica	69 (93%)
Medula Osea	3 (4%)
Sangre de cordón	2 (3%)
<b>Tipo de donante</b>	
Emparentado	45 (60%)
No emparentado	22 (32%)
Haploidentico	6 (8%)
<b>Profilaxis EICH</b>	
Inhibidores de calcineurinas (+MMF or +metotrexato)	38 (52%)
tacrolimus and rapamicina	25 (34%)
Otros inmunosupresores	10 (14%)
<b>Injerto</b>	73 (99%)
Mediana RAN >500	17 (10-41)
Mediana plaquetas >20.000	12 (6-70)
<b>EICHa</b>	46 (61%)
EICHa grados III-IV	12 (14%)
Mediana de aparición	26 (8-130)
EICHa inducido por manipulación de IS	6 (8%)
<b>EICHc</b>	34 (45%)
EICHc extenso	23 (30%)
EICHc moderado/severo	16/12 (21%/15%)
Mediana de aparición	163 días (84-451)
EICHc inducido por manipulación de IS	14 (18%)

**Resultados:** Las características de los pacientes y del trasplante se exponen en la tabla 1. En el día +100: 43 (58%) de los pacientes estaban en RC, 13 (17%) habían progresado y 18 (24%) habían fallecido, la mayoría por enfermedad (n=12). Los pacientes fueron reevaluados con morfología/CMF en los días +21, +56 y +100. Ninguno de los pacientes con EMR positiva al día +21, 3/5 de los pacientes con EMR positiva +56 y 2/2 en el día +100 alcanzaron RC tras manipular la inmunosupresión +/- 5 AZA. Con una mediana de seguimiento de 30 meses entre los pacientes vivos, la SG y SLE a 6 meses, 1 año y 3 años fue: 63%, 50% y 37% respectivamente. La MRT fue 17% (10% al +100). En el análisis univariante, la RC al +100 y el desarrollo de EICHc limitada o extensa fueron los únicos factores que se asociaron con una mejor SG y SLE (p<0,05), manteniendo su significación en el multivariante. La citogenética favorable, se asocia a una mejor SLR frente a pronóstico intermedio y adverso (74% vs 41%), pero la diferencia no es significativa y sin impacto en la SG ni en la SLE. Tampoco influyeron la enfermedad pretrasplante, el nº de blastos, el acondicionamiento, ni la reactivación del CMV.

La principal causa de muerte fue la progresión de la enfermedad (n=29, 40%) con una mediana de tiempo hasta la progresión de 183 días (6-4773). Considerando los pacientes en RC al +100, 76% (33/43) no recaen y 53% (23/43) están vivos en RC en el momento actual (156

meses). Analizando la influencia de EICHc en el grupo de pacientes en RC al +100: la probabilidad de recaída a 1 año fue de 43% en aquellos pacientes que no desarrollaron EICHs vs 11% en aquellos que si lo presentaron (p=0,02).

**Conclusión:** Nuestros resultados indican que los paciente con LA o SMD refractarios/recaída se pueden beneficiar del trasplante alogénico, incluso con presencia del blastos al trasplante. Aquellos pacientes que alcanzan RC en el +100 y desarrollan EICHc presentan remisiones completas duraderas. Son necesarias nuevas estrategias para mejorar el procedimiento y controlar la EMR posttrasplante.

**PC-300**

**EVALUACIÓN DE LAS INFECCIONES POR BACILOS GRAM NEGATIVOS EN EL ALO-TPH EN RELACIÓN CON EL CENTRO DE PROCEDENCIA DEL PACIENTE**

Sanchez Escamilla M, Yáñez L, Amaia Casado D, Irati O, Brenda López P, Sara García Á, Mara C, Andrés I, Carlos R, Eulogio C Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

**Introducción y Objetivos:** Las infecciones por bacilos gramnegativos (BGN) son una causa conocida de mortalidad en el paciente con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (Alo-TPH). El objetivo del estudio es evaluar, la influencia que tiene el centro de origen del paciente en el tipo de infecciones por BGN en un centro trasplantador de referencia.

**Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo de 218 Alo-TPH realizados en nuestro centro entre los años 2010 y 2014 provenientes de Cantabria (51%), País Vasco (21%), Aragón (9%), La Rioja (9%), Canarias (6%) y otras CC.AA (4%). Se analiza la incidencia de infecciones por BGN asociada a cada comunidad.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	CANTABRIA N = 111	PAÍS VASCO N=45	ARAGÓN N=20	LA RIOJA N=21	CANARIAS N=13	OTRAS CCAA N=8	P-VALOR
<b>HOMBRE (%)</b>	63 (56.8%)	25 (55.6%)	12 (60.0%)	13 (61.9%)	7 (53.8%)	3 (37.5%)	p=0.904
<b>EDAD, VALOR (EDE)</b>	51 (±16.1)	46 (±12.3)	42 (±15.7)	47 (±12.5)	44 (±15.6)	48 (±15.0)	p=0.179
<b>FAMILIAR HA IDÉNTICO ONE HA IDÉNTICO HA DONAR</b>	42 (37.8%) 34 (30.6%) 35 (31.5%)	20 (44.4%) 10 (22.2%) 15 (33.3%)	0 (0) 9 (45%) 11 (55%)	7 (33.3%) 9 (42.8%) 5 (23.8%)	0 (0) 8 (61.5%) 5 (38.4%)	4 (50%) 3 (37.5%) 1 (12.5%)	p=0.001
<b>FUENTE MO (%)</b>	81 (73.0%)	31 (68.9%)	16 (80.0%)	10 (47.6%)	11 (87.6%)	7 (87.5%)	p=0.244
<b>RC AL TPH (%)</b>	60 (54.0%)	18 (40.0%)	14 (70%)	10 (47.6%)	9 (69.2%)	3 (37.5%)	p=0.017
<b>LMA Y SMD (%)</b>	66 (59.5%)	26 (57.8%)	16 (80.0%)	13 (61.9%)	10 (76.9%)	5 (62.5%)	p=0.820

**Resultados:** La tabla 1 recoge los datos de los pacientes. Desarrollan infección por BGN 118 pacientes (54,1%), siendo más frecuente en aquellos de Canarias (77%) y Aragón (70%) comparado con Cantabria (56%), La Rioja (52%), País Vasco (40%) y otras CC.AA (38%), p= 0.090. El desarrollo de bacteriemias por BGN es más frecuente en pacientes procedentes de Cantabria (43%) que en el resto de comunidades (21%-38%), pero no es significativo (p=0.259). No observamos diferencias (p=0.106) en cuanto al día de aislamiento de los microorganismos, día+58 en Cantabria, día+66 en País Vasco, día +76 en Aragón, día +53 en La Rioja, día +71 días en Canarias y día +5 días en otras CC.AA. De 304 aislamientos, el microorganismo más aislado es *E. coli* (n=134; 44.1%), seguido de *E. cloacae* (n=39; 12.8%), *K. pneumoniae* (n=35; 11,5%) y *P. aeruginosa* (n=26; 8.6%). Las infecciones por *P. aeruginosa* son más frecuentes en los pacientes que provienen de La Rioja (25%) vs Cantabria (7.6%), P. Vasco (5.4%), Aragón (8.1%) y Canarias (3.4%), p= 0.041. Del mismo modo, las infecciones por *K. Pneumoniae* son más frecuentes en pacientes de otras CC.AA (66.7%) y Canarias (34.5%) comparado con el resto de comunidades (<10%), p <0.0001. No observamos diferencias entre las infecciones por *E. coli* y *E. cloacae*.

**Conclusiones:** En nuestro estudio hemos observado que la incidencia de infecciones por BGN varía en función de la comunidad de procedencia de los pacientes, y en la actualidad estamos llevando a cabo un análisis de resistencias bacterianas de los aislamientos recogidos. En nuestra opinión, éste debe de ser un factor a conocer y tener en cuenta a la hora de realizar un alo-TPH.

## PC-301

## EFICACIA DE LA GLUTAMINA ORAL EN LA PREVENCIÓN DE LA MUCOSITIS EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Santamaria A, Alvarez Pequeño L, Cidre Lopez R, Fernandez Fernandez A, Albo Lopez C

Xeral Cies de Vigo

**Introducción:** La mucositis es una reacción inflamatoria, secundaria a quimio y/o radioterapia, que afecta a todo el tracto gastrointestinal. Los principales síntomas son sequedad oral, odinofagia, diarrea y úlceras dolorosas. La glutamina es un aminoácido no esencial que ayuda a mantener la integridad del aparato digestivo. En circunstancias de estrés metabólico, su consumo supera la capacidad de síntesis del organismo. Algunos estudios sugieren que este aminoácido puede prevenir la aparición de mucositis.

**Objetivo:** Analizar si el uso de suplementos de glutamina oral disminuye la incidencia de mucositis, severidad y duración en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el que se revisan las historias de 274 pacientes sometidos a TPH en nuestro centro, en los periodos 2002 a 2010 y de mayo a diciembre de 2014. Se evalúa grado de mucositis en pacientes que han recibido (CG) o no (SG) glutamina en función del tipo de TPH y régimen de acondicionamiento. El procesamiento de los datos se realizó mediante el programa estadístico R, utilizando matrices de correlaciones con el ajuste de  $\rho$  mediante el método de Holms.

Tabla 1.

	AutoTPH			AloTPH		
	SG (n=123)	CG (n=68)	$p$	SG (n=35)	CG (n=48)	$p$
<b>Grado mucositis</b>						
- I-II	56 (45.5%)	37 (54.4%)	0.005	12 (34.3%)	19 (39.6%)	0.16
- III-IV	53 (43.1%)	25 (36.8%)		16 (45.7%)	21 (43.8%)	
<b>Duración (días)</b>	9.3±2.9	8.1±3	0.007	10.9±4.7	12.2±4.5	0.14
<b>Uso Opioides</b>	87 (79.8%)	41 (67.2%)		25 (89.3%)	36 (90%)	
<b>Duración (días)</b>	8.9±2.8	8.1±2.9	0.04	10.3±3.8	10.6±4.1	0.11
<b>Uso NPT</b>	69 (63.3%)	28 (45.2%)		19 (67.9%)	23 (57.5%)	
<b>Duración (días)</b>	8.4±2.8	8.5±3.3	0.09	12.1±4	11.7±5.6	0.01
<b>Acondicionamiento</b>	<b>Melfalan a dosis altas</b>			<b>Busulfan (&gt;2 días)</b>		
	SG (n=94)	CG (n=58)		SG (n=13)	CG (n=22)	
<b>Grado mucositis</b>						
- I-II	44 (46.8%)	33 (56.9%)	0.06	4 (30.8%)	9 (40.9%)	0.13
- III-IV	41 (43.6%)	19 (32.8%)		7 (53.8%)	12 (54.5%)	

**Resultados:** Se incluyen 147 varones y 127 mujeres, con una mediana de edad de 49 años (1-70). En los 191 autólogos predominan los diagnósticos de mieloma múltiple y linfoma (87.4%), que recibieron mayoritariamente melfalan a dosis altas –MEL200, BEAM- (79.6%). En los 83 alogénicos predominan las leucemias agudas (65.1%) que recibieron busulfan >2 días 42.2%, irradiación corporal total (ICT) 21.7%, regímenes de intensidad reducida (IR) 22.9% y otros 13.2%. Presentaron mucositis el 89.5% de los autoTPH, de grado III-IV el 43.1% del grupo SG frente al 36.8% del grupo CG. En los aloTPH se observó mucositis en el 81.9%, de grado III-IV 45.7% vs 43.8%, SG vs CG. El grado de mucositis, su duración y el uso de opioides y de nutrición parenteral (NPT) en ambos grupos, así como grado de mucositis en función del acondicionamiento se recoge en la tabla 1. No se evalúan los grupos que reciben ICT o IR por el escaso número de pacientes en cada grupo. Como se evidencia en la tabla existe una relación significativa entre el uso de glutamina y la reducción de mucositis en el autoTPH. Se observa también correlación con la reducción de mucositis grado III-IV, duración de la misma y del uso de opioides. No así en el aloTPH, en el que no se observan diferencias significativas en probable relación con el tamaño de la muestra y la existencia de otros factores que pueden influir en su aparición (uso de metotrexato en la profilaxis de EICH, EICH oral, etc).

**Conclusiones:** En nuestra revisión hemos encontrado una menor incidencia de mucositis grave en aquellos pacientes que recibieron glutamina sometidos a autoTPH, por lo que sería recomendable su utilización. En el caso del aloTPH no hemos podido llegar a ninguna conclusión.

## PC-302

## EXPERIENCIA EN TRASPLANTE AUTÓLOGO DE SANGRE PERIFÉRICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI MÚTUA TERRASSA (1998-2015) A PROPÓSITO DE 200 CASOS

Mesa Tudel A, Bustamante Ramírez G, Canet Maldonado M, Julià Arenas M, Martí Tutusaus JM, Muntañola Prat A, Vall-Llovera Calmet F

Hospital Universitari Mútua Terrassa

**Introducción:** El trasplante autólogo de sangre periférica (TASP) se ha consolidado en las últimas décadas como un tratamiento efectivo para algunas enfermedades hematológicas. Este procedimiento se implementó en nuestro centro en 1998. Con motivo de la realización del TASP número 200 hemos querido analizar nuestra experiencia.

**Objetivo:** Analizar los resultados a largo plazo de los pacientes trasplantados en nuestro centro.

**Material y Métodos:** Se ha realizado un estudio observacional de cohortes desde mayo de 1998 hasta mayo de 2015 dividiendo la cohorte en dos grupos en función de si habían recibido el TASP antes o después del año 2007. Tanto las indicaciones como el procedimiento se han realizado siguiendo las recomendaciones de la OCATT (Organització Catalana de Trasplantaments). La información de los pacientes ha sido recogida de manera retrospectiva consultando las historias clínicas. En la base de datos se han incluido variables demográficas, diagnósticas, periodo de seguimiento, mortalidad y causa de mortalidad. Se ha realizado un análisis de supervivencia en los pacientes trasplantados con el método de Kaplan-Meier y con el test de Log-rank para determinar posibles diferencias entre grupos.

Tabla 1: Características de la cohorte.

		n	%		
<b>Periodo</b>	1 de mayo de 1998 – 31 de diciembre de 2006	59	30		
	1 de enero de 2007 – 1 de mayo de 2015	137	70		
	<b>Total</b>	<b>196</b>	<b>100</b>		
<b>Sexo</b>	Varón	111	57		
	Mujer	85	43		
	<b>Total</b>	<b>196</b>	<b>100</b>		
<b>Patología</b>	<b>G.monoclonal</b>	Mieloma múltiple	94	48	
		Plasmocitoma	3	1.5	
		<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>49.5</b>	
	<b>Leucemia aguda</b>	Mieloblástica	18	9.2	
		Linfoblástica	4	2	
		Sd. mielodisplásico	1	0.5	
		<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>11.7</b>	
	<b>Linfoma</b>	Hodgkin		16	8.2
			No Hodgkin	51	26
		B	Manto	6	3
			Folicular	17	8.7
			Difuso de célula grande	20	10.3
Burkitt			1	0.5	
T			Periférico	4	2
			Anaplásico ALK + Angioinmunoblástico	1 2	0.5 1
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>34.2</b>			
<b>Otros</b>	Neoplasia de mama	7	3.6		
	Enfermedad de Erdheim-Chester	1	0.5		
	Enfermedad de Crohn	1	0.5		
	<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>4.6</b>		
<b>Total</b>	<b>196</b>	<b>100</b>			
<b>Edad</b>	53 años [17-74]				

**Resultados:** En nuestro centro se han realizado 200 TASP en 196 pacientes (2 TASP en 4 pacientes) las características de los cuales se describen en la tabla 1. La mortalidad relacionada con el trasplante (<100 días) es del 3,6% (n=7) de los cuales 6 tenían diagnóstico de linfoma y 1 de enfermedad Erdheim-Chester. Las causas de mortalidad han sido: 1 recuperación hemoperiférica con LAM, 2 progresiones de la enfermedad y 4 infecciones. Se ha realizado un análisis de supervivencia de 193 de los 196 pacientes (pérdida de control de 3 pacientes) con un tiempo medio de seguimiento de 42,8 meses [0.36-195]. La probabilidad de supervivencia de nuestra cohorte es del 58% a los 5 años y del 43% a los 10 años. Al analizar la supervivencia en función de la patología de base y en función del periodo en el que se realizó el TASP, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas (p=0.42 y p=0.74 respectivamente).

**Conclusiones:** El TASP realizado en nuestro centro es un procedimiento seguro con una baja mortalidad. El número de este tipo de trasplante ha

ido en aumento a lo largo de los años y no hemos encontrado diferencias significativas en la probabilidad de supervivencia según la patología de base o el período en que se realizó el trasplante.

**PC-303**

**EVOLUCIÓN DEL INJERTO EN PACIENTES QUE SE BENEFICIAN DE UN AUTOTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS Y QUE HAN SIDO MOVILIZADOS CON PLERIXAFOR**

Gómez Pérez C, Mateos Mazon JJ, Posada Alcón L, Vara Pampliega M, Díez Zubia H, Sierra Aisa C, Puente Pomposo M, Amutio Díez E, García Ruiz JC

Hospital Cruces

**Introducción:** Los datos sobre como evoluciona el injerto en los pacientes a los que hacemos un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y que hemos movilizado con plerixafor son, hasta la fecha, escasos. Los pocos estudios que existen sobre el tema mencionan una evolución similar del injerto, con un mínimo retraso en el injerto plaquetar. Se hace también referencia en algunos de ellos a que existe una mayor cantidad de recolección de linfocitos T y NK en las células madres recolectadas con plerixafor, respecto a las recolectadas con GCSF, y que ello podría influir en un más temprano injerto de los neutrófilos en los pacientes movilizados con plerixafor. Nuestro objetivo ha sido analizar a nuestros pacientes movilizados con plerixafor, para ver como ha evolucionado el injerto en los mismos.

**Metodos:** Hemos analizado a 12 pacientes movilizados con plerixafor y a los que hemos realizado posteriormente autotrasplante de progenitores hematopoyéticos y los hemos comparado con otros 85 pacientes autotrasplantados y que no han recibido plerixafor. Las variables que hemos medido son: CD34+ infundido, número total de plaquetas y hematíes transfundidos, día>500 neutrófilos, día>1000 neutrófilos, día>20.000 plaquetas, día>50.000 plaquetas, días totales de ingreso.

recibido plerixafor. Los resultados están expresados en medias aritméticas. Sólo han salido como estadísticamente significativos aquellos resaltados en negrita y en los que se añade el p valor.

**Tabla 1.**

	NO PLERIXAFOR	PLERIXAFOR
CD34 TOTAL INFUNDIDO	3,58	3,19
Nº PLAQUETAS TRANSFUNDIDAS	2,82	5,67
		(p 0,039)
Nº HEMATÍES TRANSFUNDIDOS	2,11	4,58
		(p 0,027)
DÍA 500 NEUTRÓFILOS	16,01	11,15
DÍA 1000 NEUTRÓFILOS	16,33	11,92
DÍA 20.000 PLAQUETAS	17,65	18,45
DÍA 50.000 PLAQUETAS	19,80	27,78
DÍAS DE INGRESO	25,05	18,23

**Conclusiones:** Hay un porcentaje de pacientes malos movilizados a los que anteriormente no conseguíamos recoger suficientes CD34+ para realizar un trasplante, y que tras la aparición del plerixafor conseguimos recoger (15% vs 3% de movilizaciones fallidas). Aunque el tipo de células recogidas con el plerixafor parece tener distintas características a las recogidas solo con GCSF se ha visto que el injerto es similar en ambos casos salvo: un pequeño retraso en días del injerto plaquetar; una recuperación más lenta de los hematíes a largo plazo; un injerto similar de los neutrófilos.

**PC-304**

**INFLUENCIA DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN LA RECOLECCIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE DONANTES SANOS**

Salamanca Cuenca A, Manzanera Perez M, Correa Alonso M<sup>ª</sup>Á

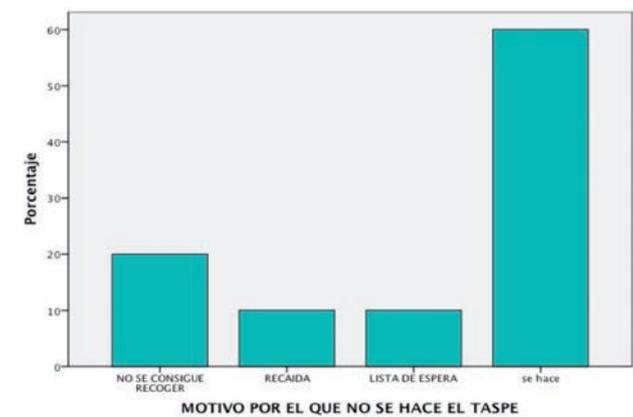
UGC Hematología. Hospital Jerez de la Fra.

**Introducción:** El trasplante de progenitores hematopoyéticos (PH) es actualmente parte fundamental de la estrategia terapéutica de muchas hemopatías, siendo la sangre periférica la fuente de progenitores más habitual. La adecuada movilización de PH en el donante influye de forma directa en la obtención de una cantidad de células CD34+ durante la aféresis suficiente para garantizar el prendimiento medular en el receptor. Sin embargo, existe una considerable variabilidad interindividual en la movilización de PH entre los donantes sanos. En este estudio analizamos la influencia del índice de masa corporal en la obtención de PH.

**Objetivo:** Determinar si el IMC influye en la movilización y obtención de PH en donantes sanos de nuestro centro.

**Pacientes y método:** Estudio observacional retrospectivo en el que analizamos los resultados de la 1ª sesión de leucaféresis (LF) realizada en donantes sanos entre Enero 2008 y Diciembre 2014. Estudiamos: edad, sexo, IMC, CD34+ basal, volumen procesado y CD34+x10<sup>6</sup>/kg peso del donante obtenida. La movilización se realizó con G-CSF(10µg/kg/día). La LF se inició el día+5 y se procesaron, al menos, 2,5 volemias del donante. Los procedimientos se realizaron con el procesador COBE SPECTRA.

**Resultados:** En este periodo de tiempo realizamos leucaféresis a 66 donantes sanos. Cuando fue necesaria más de una sesión de LF para conseguir la CD34+ deseada (17 casos), sólo tomamos los datos del primer día de LF para el estudio. La distribución por sexos fue 35 mujeres (53%) y 31 hombres (47%). La mediana de edad fue 46 años (12-74). Según la clasificación de la WHO, 22 donantes presentaban IMC normal (33.3%), 31 tenían sobrepeso (47%) y 13 eran obesos (19.7%). Dividimos la población en función de su CD34+ basal como pobres movilizadores (CD34+ <50x10<sup>6</sup>/L); buenos movilizadores (CD34+ 50-100x10<sup>6</sup>/L); y excelentes movilizadores (CD34+ >100x10<sup>6</sup>/L). Los buenos y excelentes movilizadores tenían IMC medio más elevado que los pobres movilizadores (27.96 y 26.57 vs 25.88 Kg/m<sup>2</sup>) y la CD34+/Kg basal media fue 2.04, 4.40 y 7.93 x10<sup>6</sup>/kg en los pobres, buenos y excelentes movilizadores respectivamente. En segundo lugar analizamos los pacientes según la cantidad de células CD34+ obtenida tras la LF. Los que obtuvieron CD34+ entre 2-5 o >5x10<sup>6</sup>/kg presentaban mayor IMC (27.28 y 27.14 Kg/m<sup>2</sup>) que el grupo que obtuvo <2x10<sup>6</sup>/kg (25.41 Kg/m<sup>2</sup>). Partían de una CD34+ basal de 2.57 x10<sup>6</sup>/kg en el grupo que obtuvo CD34+ <2x10<sup>6</sup>/kg, CD34+ basal 3.25 x10<sup>6</sup>/kg en los que obtuvieron CD34+ 2-5x10<sup>6</sup>/kg y CD34 basal 5.47 x10<sup>6</sup>/kg en los que consiguieron CD34+ >5x10<sup>6</sup>/kg. Por último clasificamos los pacientes atendiendo a su IMC. Los pacientes



**Figura 1.**

**Resultados:** Si analizamos por separado los datos del grupo de pacientes movilizados con plerixafor para ver cómo se han comportado en la movilización, observamos los siguientes resultados: En las 3 primeras barras del diagrama se muestran cuales han sido los motivos por los cuales no se consigue hacer el trasplante en aquellos pacientes movilizados con plerixafor. El fallo global de movilizaciones con GCSF o GCSF+QT en nuestro hospital es del 15%. Si tenemos en cuenta que, de ese 15% de malos movilizadores, los que no conseguimos movilizar con plerixafor son un 20%, obtenemos un 3% de movilizaciones fallidas tras usar plerixafor. En la siguiente tabla se muestra la comparación de los datos de nuestros pacientes movilizados con plerixafor vs pacientes que no han

obesos tenían mayor cifra de CD34+ basal ( $5.16 \times 10^6/\text{kg}$ ) que los normopeso o sobrepeso ( $4.44$  y  $4.09 \times 10^6/\text{kg}$  respectivamente), pero eran los normopeso los que mayor cifra de CD34+ post-aféresis obtuvieron ( $6.60$  vs  $5.98$  y  $6.21 \times 10^6/\text{kg}$ ).

**Conclusiones:** En nuestra casuística un IMC alto se relaciona con una mejor movilización (cifra de CD34+/Kg basal), pero no tanto con una mejor obtención de PH, pues precisamente los pacientes con menor IMC fueron los que mayor CD34+/Kg obtuvieron.

### PC-305

#### MICAFUNGINA COMO PROFILAXIS ANTIFÚNGICA EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORIOS HEMATOPOYÉTICOS EN ESPAÑA (GETH-MIC)

García Martín L<sup>1</sup>, Ferré O<sup>1</sup>, López F<sup>1</sup>, López-Sánchez C<sup>2</sup>, Ruiz-Campos P<sup>2</sup>, Gómez V<sup>3</sup>, López-Jiménez J<sup>4</sup>, Serrano D<sup>5</sup>, Rubio V<sup>6</sup>, Solano C<sup>7</sup>, Vázquez L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca, <sup>2</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, <sup>3</sup>Hospital Universitario la Princesa, <sup>4</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, <sup>5</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón, <sup>6</sup>Hospital Jerez de la Frontera, <sup>7</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia

**Introducción:** Micafungina ofrece, en comparación con otras equinocandinas, mayor actividad frente algunas especies de *Candida* spp. (especialmente *C. glabrata*) y *Aspergillus* spp., estando recomendado su uso en las principales guías de profilaxis antifúngica durante la fase de neutropenia en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Además, su bajo perfil de efectos secundarios e interacciones con otros fármacos, la sitúa como una buena alternativa en aquellos pacientes con múltiples tratamientos concomitantes, aquellos que presentan alteraciones de la función hepática y también en los que la administración de medicación vía oral no es posible. El objetivo de este estudio es describir la experiencia con micafungina como profilaxis primaria durante la fase de neutropenia en pacientes sometidos a TPH alogénico en una cohorte de pacientes pertenecientes a unidades españolas de TPH, y evaluar la eficacia y la tolerabilidad de micafungina en esta población.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional multicéntrico retrospectivo incluyendo a todos los pacientes mayores de 18 años ingresados de forma consecutiva para ser sometidos a TPH alogénico en unidades de TPH pertenecientes a centros del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH) participantes, entre enero de 2010 y diciembre de 2013, que recibieron micafungina como profilaxis durante la fase de neutropenia. Los pacientes que recibieron menos de 5 días de micafungina fueron excluidos del análisis. Se consideró fracaso de la profilaxis el desarrollo de infección fúngica invasiva (IFI) de brecha.

**Resultados:** Se recogieron datos de 240 pacientes de 13 unidades de TPH. Ochenta y un pacientes fueron no evaluables. Finalmente, 159 pacientes fueron analizados. El 59% pacientes eran hombres. La media de edad fue de 48 ( $\pm 13$ ) años. El motivo del TPH fue leucemia en 82 (51,6%) pacientes, linfoma en 34 (21,4%), síndrome mielodisplásico en 26 (16,4%), mieloma múltiple en 8 (5%) y otras patologías en 9 (5,7%) pacientes. Ciento cincuenta y un (94,9%) pacientes habían sido sometidos a TPH de sangre periférica, 6 (3,8%) de médula ósea y 2 (1,3%) de cordón umbilical. La media de días de profilaxis con micafungina fue 19 ( $\pm 9$ ) días. La mayoría de los pacientes (95,6%) recibieron dosis de 50 mg por día. Durante el seguimiento, 7 (4,4%) pacientes desarrollaron IFI de brecha: 1 caso de IFI probada (*Fusarium* spp. en la biopsia cutánea) y 6 casos de IFI probable (galactomanano positivo con imágenes radiológicas compatibles). Otro paciente desarrolló interacciones farmacológicas graves que obligaron al cambio de micafungina. La mediana de días de tratamiento con micafungina en estos pacientes fue de 14 (10-25). Cuatro de estos pacientes fallecieron: dos por fallo multiorgánico, uno por enfermedad venooclusiva y otro por shock séptico estafilocócico. Otros seis pacientes murieron debido a diferentes complicaciones relacionadas con la enfermedad de base. Finalmente, la profilaxis con micafungina se consideró efectiva en 151 (94,9%) de los pacientes.

**Conclusión:** De acuerdo con nuestros resultados, micafungina es una alternativa eficaz para la profilaxis antifúngica en pacientes sometidos a TPH alogénico, con bajo perfil de interacciones farmacológicas y efectos secundarios.

Este estudio ha sido financiado parcialmente por Astellas.

### PC-382

#### FOTOQUIMIOTERAPIA EXTRACORPÓREA EN ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED: POTENCIAL USO DE MIRNA COMO BIOMARCADORES DE RESPUESTA TERAPÉUTICA

Teruel Montoya R<sup>1</sup>, Arroyo AB<sup>1</sup>, Salloum Asfar S<sup>2</sup>, García Barbera N<sup>2</sup>, Iniesta P<sup>1</sup>, Heras I<sup>1</sup>, Castilla Llorente C<sup>1</sup>, Vicente V<sup>2</sup>, Martínez C<sup>2</sup>, Lozano M<sup>1</sup>, Gonzalez Conejero R<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca. Murcia. España, <sup>2</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca. Murcia. España.

**Introducción:** La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es la principal causa de mortalidad temprana y de morbilidad tardía de enfermos sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. La fotoquimioterapia extracorpórea (FEC) en pacientes con EICH parece inducir una inmunomodulación selectiva cuyo mecanismo de acción parece ser una respuesta citotóxica clonal. El uso de miRNA como herramienta pronóstica y/o diagnóstica se está revelando muy útil en diversos procesos fisopatológicos. El objetivo de este estudio fue analizar la expresión de miRNA en plasma de pacientes sometidos a FEC y determinar su uso como biomarcador durante el tratamiento por FEC.

**Métodos:** Se analizó la expresión de 179 miRNA en 3 pools de plasma de controles y en muestra individual de 10 pacientes sometidos a FEC por EICH (2 agudas, 8 crónicas), tanto basalmente, como tras 3 y 6 meses de tratamiento. Los miRNA se purificaron a partir de 200  $\mu\text{L}$  de plasma (NucleoSpin<sup>®</sup> miRNA Plasma). Los niveles de miRNA se midieron por qRT-PCR (Plasma miRNA PCR Panel, V4.R, Exiqon). La validación por qRT-PCR se realizó en una cohorte de pacientes con EICH mayor que incluía la primera ( $n=18$ , 4 agudas, 14 crónicas) en el momento basal y 6 meses. El análisis estadístico se realizó usando StatMiner (Life Technologies).

**Resultados:** Se eliminó una muestra del análisis al no cumplir los criterios de calidad ( $\Delta\text{Ct}$  miR-23a-miR-451 $>7$ ). Se incluyeron en el test estadístico aquellos miRNA con  $\text{Ct}<35$  en todas las muestras (143 miRNA). Se compararon los diferentes grupos con el grupo control (Limma test) y se seleccionaron los miRNA con  $\text{fold change}>4$  respecto a los controles ( $p<0.1$ ) en el grupo basal y sin diferencias ( $p>0.1$ ) en los otros dos grupos (3 y 6 meses). En el panel realizado, 4 miRNA cumplieron estos criterios: miR-22-5p, -34a-5p, -148a-5p, -505-3p (Figura 1). La validación mostró que el tratamiento durante 6 meses con FEC indujo una disminución estadísticamente significativa en miR-505-3p de 47.8% ( $0.46 \pm 0.09$  vs  $0.24 \pm 0.05$ ,  $p=0.029$ ), y también en miR-34a-5p de 37.5% ( $\text{fold}: 0.08 \pm 0.03$  vs  $0.05 \pm 0.01$ ,  $p=0.12$ ), aunque ésta última no fue significativa.

Figura 1. Expresión de miRNAs en pacientes con EICH sometidos a FEC.

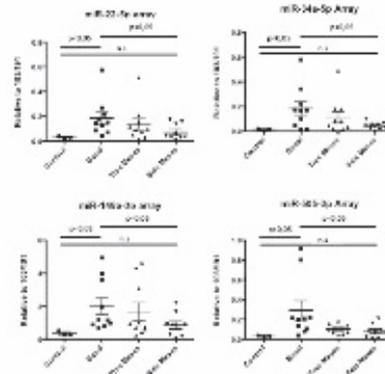


Figura 1.

**Conclusión:** Nuestros resultados muestran que varios miRNA plasmáticos están anormalmente elevados en pacientes sometidos a trasplante alogénico que han desarrollado EICH en comparación con sujetos sanos. En estos pacientes, la FEC induce una disminución de dos miRNA tras 6 meses de tratamiento, alcanzando niveles parecidos a los observados en el grupo control. Estos resultados sugieren que los miRNA podrían ser útiles como marcadores de respuesta terapéutica de la FEC en pacientes con EICH.

ISCIII y FEDER (P14/00253, y RIC RD12/0042/0050). Terumo Europe (PI16604).

## Trastornos Hematológicos de Origen Inmune

PC-306

### REVISIÓN DE LAS MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI JOAN XXIII DE TARRAGONA EN LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS

Esteban Figuerola A<sup>1</sup>, Bru Orobal N<sup>2</sup>, Escoda Teigell L<sup>1</sup>, García Arroba J<sup>3</sup>, Ramiro Infante L<sup>3</sup>, Talam Forcadell C<sup>1</sup>, Do Nascimento J<sup>1</sup>, Vallansot R<sup>1</sup>, Aguinaco Culebras R<sup>1</sup>, Giménez Pérez T<sup>1</sup>, Araguás Arasanz C<sup>1</sup>, Vicent Castelló A<sup>1</sup>, Martínez-Vea A<sup>4</sup>, Bodí Saera M<sup>5</sup>, Contreras Barbeta E<sup>3</sup>, Sarrà Escarre J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematología. Hospital Joan XXIII Tarragona, <sup>2</sup>Hematología. Hospital Joan XXIII Tarragona, <sup>3</sup>Banc de Sang i Teixits. Hospital Joan XXIII Tarragona, <sup>4</sup>Neurología. Hospital Joan XXIII Tarragona, <sup>5</sup>UCI. Hospital Joan XXIII Tarragona

**Introducción:** La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y el síndrome hemolítico urémico (SHU) son dos patologías que se engloban dentro de las microangiopatías trombóticas (MAT) y se caracterizan por la formación de trombos plaquetarios que obstruyen la microcirculación de órganos vitales. Raramente los pacientes se presentan con la penta clásica de anemia hemolítica, trombopenia, fiebre, insuficiencia renal aguda y afectación neurológica, siendo la insuficiencia renal característica del SHU y la afectación neurológica más común en la PTT. Actualmente la determinación de ADAMTS-13 nos permitiría obtener un diagnóstico más preciso, poniendo en duda la veracidad del diagnóstico de casos previos basados únicamente en datos clínicos y analíticos y abriendo una nueva puerta al futuro de las MAT. Los recambios plasmáticos han mejorado drásticamente el pronóstico de la PTT.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de MAT en los últimos 15 años en nuestro centro. Se recogen datos demográficos, manifestaciones clínicas, parámetros analíticos, diagnóstico emitido, tratamiento realizado y seguimiento. Se revisan los resultados derivados de la determinación de ADAMTS13 y anti-ADAMTS13 desde el inicio de su determinación en Agosto 2005.

**Resultados:** El total de pacientes de la serie es de 34. La edad media fue de 40 años con predominio de mujeres (62%). En la clínica inicial predominó la oliguria en el 44%, anemia en el 41%, seguida de manifestaciones neurológicas y sangrado en el 35%. Los valores medios de laboratorio fueron: LDH 2184 U/L (DE 1923), plaquetas 56 x 10<sup>9</sup>/L (DE 38), creatinina 4 mg/dL (DE 4.8) creat. media en PTT 1.78 mg/dL. Los diagnósticos emitidos fueron: PTT 17 casos, SHU 6 casos, de los cuales 5 corresponden a SHU atípico (SHUa) según la clasificación actual y MAT secundarias en 11 pacientes. En todos los pacientes diagnosticados de SHU o MAT secundaria la actividad de ADAMTS13 fue >20%. En 4 pacientes con PTT, el ADAMTS13 fue superior a 10%. Todos los pacientes con MAT no secundaria recibieron recambios plasmáticos. Se practicó hemodiálisis en el 26% de los pacientes de la serie. En un 21% se administró además tratamiento farmacológico con rituximab (3 casos) y vincristina (4 casos). Los pacientes recientemente diagnosticados de SHUa, que fueron tratados con eculizumab (2 casos), se encuentran libres de hemodiálisis. Cinco pacientes con PTT recayeron (29%), de éstos, la actividad fue indetectable en cuatro pacientes en los que dispusimos de determinación de ADAMTS13. 5 enfermos se sometieron a esplenectomía, 4 de ellos por recidiva y 1 por PTT resistente. Sólo uno de los pacientes esplenectomizados recidivó. Ninguno de los pacientes con MAT no secundaria fue éxitus.

**Conclusiones:** En nuestra serie, la actividad de ADAMTS13 disminuida no se reflejó en todos los pacientes con claro diagnóstico de PTT, en los que destaca el excelente pronóstico. Por otro lado, tal como se traduce en la literatura, constatamos que aquellos pacientes que recaen presentan actividad ADAMTS13 indetectable. A pesar que la determinación de ADAMTS13 está cambiando el paradigma actual del diagnóstico de las MAT, en algunos casos sigue siendo difícil diferenciar PTT del resto de las MAT.

PC-307

### HEMOPHAGOCITOSIS EN MÉDULA ÓSEA Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME HEMOPHAGOCÍTICO. DIAGNÓSTICO Y ETIOLOGÍA

Sánchez Pina JM, Rodríguez Rodríguez M, Martín-Clavero E, Gilsanz F

Hospital 12 de Octubre

**Introducción y objetivos:** El Síndrome Hemofagocítico (SH) adquirido es un proceso derivado de una activación desproporcionada del sistema inmune secundario a múltiples etiologías, de curso agresivo, que precisa un rápido diagnóstico y tratamiento. Su diagnóstico requiere el cumplimiento de al menos 5 de 8 criterios. Clásicamente se ha dado mucha importancia a las imágenes de hemofagocitosis pero su importancia no está demostrada. Nuestro estudio propone estudiar la importancia de la hemofagocitosis en M.O. en el diagnóstico de SH, establecer la correlación entre citología e histología, analizar las causas más frecuentes de SH y la frecuencia del resto de criterios diagnósticos. Se evalúa el valor de la LDH.

**Métodos:** Se revisan todos los aspirados de médula ósea realizados entre Enero de 2008 y Mayo de 2015, seleccionando aquellos que presentaban imágenes de hemofagocitosis en el estudio citológico. Estudiamos la frecuencia de las siguientes variables: la presencia de hemofagocitosis por citología o histología, fiebre (>38,5°C), esplenomegalia, bicitopenia con anemia (<9g/dl de hemoglobina), Trombocitopenia (<100.000 plaquetas/uL) y/o neutropenia (<1000 neutrófilos/uL), hipertrigliceridemia (>265 mg/dl) y/o hipofibrinogenemia (<150 mg/dl), hiperferritinemia (>500 mg/dl, >3000 mg/dl y >10.000 mg/dl) y elevación del CD 25 soluble (>215 U/ml).

### Causas de sd. Hemofagocítico

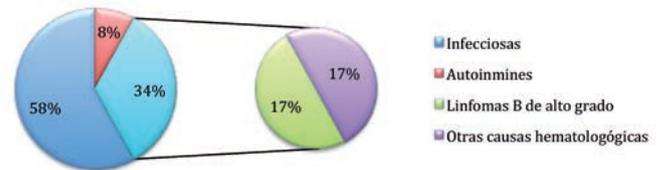


Figura 1.

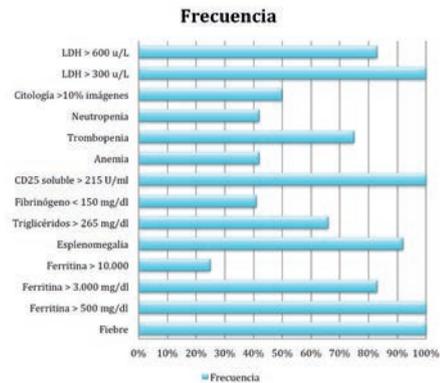


Figura 2.

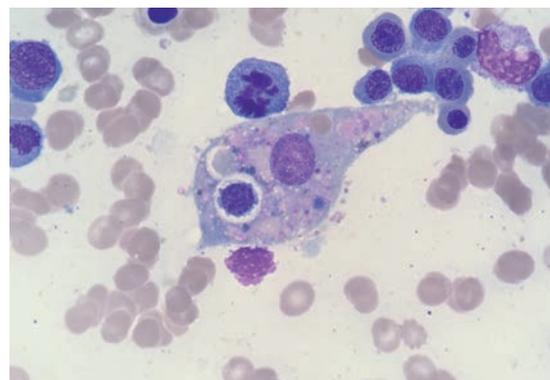


Figura 3.

**Resultados:** 54 pacientes presentaban imagen citológica de hemofagocitosis. 12 cumplían criterios diagnósticos de SH (22.2%), de ellos el 94% presentaba imagen de hemofagocitosis por citología y el 50% cumplía

criterio citológico. Sin embargo, por histología únicamente el 42% presentaba hemofagocitosis y el 33% cumplía criterio. La correlación entre la histología y la citología fue del 33%. Los criterios más frecuentes fueron la fiebre (100% de los casos), la hiperferritinemia mayor de 500 mg/dl (100%), el CD25 soluble elevado (100%) y la esplenomegalia (92%). La hipertrigliceridemia o la hipofibrinogenemia estuvo presente en el 83%, siendo más frecuente encontrar hipertrigliceridemia que hipofibrinogenemia y la hiperferritinemia mayor de 3000 mg/dl (83%) pero sólo en el 25% si se atiende al valor de >10.000 mg/dl. El criterio menos frecuente fue la bicitopenia (50%), siendo más frecuente encontrar pancitopenia que bicitopenia aislada. El 100% presentaba una LDH superior a 300u/L y el 83% superior a 600u/L. Las causas más frecuentes de SH fueron las infecciosas (58%), entre las que destaca la leishmaniasis (33% de todos los SH). Los procesos hematológicos supusieron el 34%, correspondiendo todos a Linfoma no Hodgkin, destacando los linfomas B de alto grado y linfomas T correspondiendo al 50% y 25% respectivamente. Un 8% correspondió a procesos autoinmunes (enfermedad de Still del adulto).

**Conclusiones:** En nuestro estudio sólo el 11% de las imágenes de hemofagocitosis se correspondían con diagnóstico de SH, destacando su carácter reactivo. Los criterios de SH más frecuentes fueron fiebre, hiperferritinemia (>500mg/dl), esplenomegalia y elevación de CD25 soluble junto con el aumento de la LDH (no es criterio reconocido). Las etiologías más frecuentes fueron la leishmaniasis y los Linfomas no Hodgkin.

### PC-308

#### PAPEL DE LA ESPLENECTOMÍA EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA (PTI). EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Cánovas Giménez V, Benet Campos C, Bautista Claver T, Cárcel Corella P, Gómez Toboso D, Carrera Merino MD, López Martínez A, Sancho-Tello De Carranza R, Mayans Ferrer JR  
Hospital Arnau De Vilanova De Valencia

**Introducción:** La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida, de curso clínico, características y forma de presentación muy variables. El tratamiento de primera línea son los glucocorticoides. La esplenectomía sigue siendo el tratamiento de segunda línea más eficaz para la PTI según las guías de consenso españolas; siendo considerada el tratamiento con mayor tasa de remisiones completas duraderas. El 60% de los pacientes responden y mantienen la respuesta a los 5 años tras la esplenectomía, sin que se hayan definido factores predictivos de respuesta.

**Material y Métodos:** Realizamos un estudio retrospectivo, descriptivo, que incluye un total de 216 pacientes diagnosticados de PTI en nuestro centro entre Abril de 1980 y Abril de 2015. Se han revisado datos clínicos, parámetros de laboratorio, tipos de tratamiento recibidos y evolución. El objetivo es analizar cual ha sido el papel de la esplenectomía en el tratamiento de la PTI, analizando momento en el que se realiza, respuestas obtenidas y tiempo de duración de la respuesta.

**Resultados:** De un total de 216 pacientes diagnosticados de PTI un 33% (72) nunca llegaron a iniciar ningún tipo de tratamiento. Del 66% que recibieron tratamiento en algún momento de su evolución (144), un 24.3% (35) fueron sometidos a esplenectomía. Un 71.4% (25) de los pacientes esplenectomizados fueron mujeres, y un 28.6% (10) fueron varones. Ningún paciente fue sometido a esplenectomía en primera línea de tratamiento. Un 28.6% (10) fueron sometidos a esplenectomía en segunda línea. Un 25.7% (9) en tercera línea, un 25.7% (9) en cuarta línea y un 20% (7) en quinta y sucesivas líneas de tratamiento. El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de PTI hasta la realización de la esplenectomía fue de 21.4 meses (intervalo 2-92 meses), con una mediana de 13 meses. Un 45.7% (16) de los pacientes se sometieron a Esplenectomía antes de los 12 meses tras el diagnóstico. Un 74.3% de pacientes respondieron a esplenectomía, de estos el 60% presentaron respuesta completa (21 pacientes) y el 14.3% respuestas parciales (5 pacientes). Un 25.7% de casos no respondieron (9 pacientes). Un 28.6% (10 pacientes) recayeron tras haber alcanzado respuesta completa o respuesta parcial tras la esplenectomía. El tiempo medio transcurrido desde la esplenectomía hasta la recaída fue de 27 meses (intervalo 1-102 meses), con una mediana de 17 meses.

**Conclusiones:** Todos los pacientes sometidos a esplenectomía en nuestro centro lo hicieron de acuerdo a los criterios de las guías españolas para tratamiento de la PTI, que establecen el uso de la esplenectomía a partir de la segunda línea de tratamiento. Hasta un cuarto de los pacien-

tes con PTI que han recibido tratamiento han sido sometidos a esplenectomía (24.3%). Las cifras de respuesta global a esplenectomía en nuestro centro son similares a las descritas en la bibliografía (74.3%) con 45.7% (16) de pacientes con respuesta mantenida. En nuestro centro seguimos considerando la esplenectomía como una opción adecuada de tratamiento de segunda línea en PTI.

### PC-309

#### PERFIL DE BIOMARCADORES INFLAMATORIOS TRAS UN AÑO DE TRATAMIENTO CON VELAGLUCERASA ALFA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1. ESTUDIO SEGAVELA

Giraldo P<sup>1</sup>, Andrade-Campos M<sup>1</sup>, Gervas J<sup>2</sup>, García-Jiménez I<sup>3</sup>, Salamero O<sup>4</sup>, Martínez-Odriozola P<sup>5</sup>, Mendez JA<sup>6</sup>, García-Bragado F<sup>7</sup>, Calvo C<sup>8</sup>, Fernández C<sup>9</sup>, Sancho-Val L<sup>10</sup>, Cano H<sup>11</sup>, Perez J<sup>4</sup>, Hernández-Rivas J-M<sup>12</sup>, Lorenzo J-F<sup>13</sup>, López-Dupla M<sup>14</sup>, Callao M<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Instituto Investigación Sanitaria Aragón, <sup>2</sup>FEETEG, <sup>3</sup>HU Miguel Servet, <sup>4</sup>HU Vall d'Hebron, <sup>5</sup>HU Basurto, <sup>6</sup>HU Ourense, <sup>7</sup>HU Josep Trueta, <sup>8</sup>H San Jorge, <sup>9</sup>H Cabueñes, <sup>10</sup>H Alcañiz, <sup>11</sup>HU Arcos del Mar Menor, <sup>12</sup>HU Salamanca, <sup>13</sup>HU Burgos, <sup>14</sup>HU Joan XXIII, <sup>15</sup>HU Lleida

La situación de inflamación crónica subyacente en los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 esta aceptada como factor que repercute en la disfunción del sistema inmune y se manifiesta clínicamente por la presencia de infecciones y posiblemente contribuya a favorecer la aparición de neoplasias de línea linfocítica B. El papel que juega el desequilibrio en la expresión de citoquinas en este estado inflamatorio es parcialmente conocido y las modificaciones inducidas en este perfil por el tratamiento enzimático sustitutivo esb motivo de investigación. Nuestro grupo ha estudiado los cambios producidos en el perfil de citoquinas en pacientes con enfermedad ósea avanzada (Gervas J et al 2015) y marcadores inflamatorios relacionados con el acúmulo de ferritina en pacientes con EG (Medrano B et al 2014).

**Objetivo:** estudio prospectivo para explorar los cambios en los biomarcadores de respuesta inmune en una cohorte de pacientes afectados de EG tipo 1 tratados durante 1 año con Velaglucerasa alfa.

**Pacientes y Métodos:** Un total de 17 pacientes con EG tipo 1 de 15 hospitales, fueron incluidos en un estudio prospectivo con los siguientes criterios: pacientes sintomáticos, de ambos sexos, mayores de 4 años, que no hubieran recibido tratamiento enzimático sustitutivo previo, como mínimo en las cuatro semanas anteriores. El estudio fue aprobado por los comités éticos y diseñado de acuerdo a la declaración de Helsinki. Cada paciente firmó consentimiento informado para participar en el estudio y se comprometió a utilizar un método anticonceptivo hasta 3 meses después de completar tratamiento. Como variables se incluyeron: concentración de hemoglobina, recuento de plaquetas, volumen hepático y esplénico, actividad quitotriosidasa (QT), CCL18/PARC y perfil de citoquinas: IL-10, IL-13, IL-4, IL-6, IL-7, Mip1a, Mip1b, TNF $\alpha$ , determinados previamente y a los 12 meses de finalizar tratamiento.

**Tabla 1. Comparación en la reducción de citoquinas determinadas basalmente y a los 12 meses de tratamiento.**

	IL10	IL13	IL4	IL6	IL7	Mip 1a	Mip 1b	TNF $\alpha$
Chi X2	3.415	0.000	2.668	1.606	1.545	8.159	3.308	4.263
grado	2	2	2	2	2	2	2	2
p	0.181	1.000	0.263	0.448	0.462	0.017	0.191	0.023

**Resultados:** 9 hombres, 8 mujeres, edad media: 37.5 años (9-72). 3 esplenectomizados (17.6%); genotipo: 3 N370S homocigoto, 1 heterocigoto para N370S/L444P y 13 N370S/outra mutación. Siete pacientes (41.2%) tenían historia previa de complicaciones esqueléticas. Todos los pacientes recibían velaglucerasa alfa 30U/kg iv cada dos semanas durante 1 año en práctica clínica habitual. Los objetivos terapéuticos fueron alcanzados al año de tratamiento (normalización de hemoglobina, plaquetas, reducción volumen esplénico y hepático y ausencia de síntomas), no reacciones adversas a las infusiones, no desarrollo de anticuerpos anti velaglucerasa alfa; reducción o estabilización de actividad QTy CCL18. Se apreciaba reducción de concentración de ferritina, y en el perfil de citoquinas analizado, con reducción significativa para Mip1a (p=0.027) y TNF $\alpha$  (p=0.023) Tabla 1.

**Conclusion:** El tratamiento con Velaglugerasa alfa en práctica clínica habitual en esta cohorte ha demostrado ser eficaz y seguro induciendo una significativa reducción de la concentración de citoquinas relacionadas con la inflamación. Agradecimientos: Este trabajo se ha realizado con las subvenciones de los proyectos: Shire y FIS: PS12/01219.

**PC-310**

**“DOSIS BAJAS DE ELTROMBOPAG PARA EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA PRIMARIA INMUNE”**

Jiménez Bárcenas R, Gallo Cavero D, Rodríguez Martorell FJ, Núñez Vázquez R, Pérez Garrido R, Pérez Simón JA

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/CSIC/Universidad de Sevilla.

**Introducción:** Eltrombopag es un análogo del receptor de la trombopoietina usado en el tratamiento de la trombocitopenia primaria inmune (PTI). Las dosis recomendadas van de 25 a 75 mg al día, ajustándose según la cifra de plaquetas. En la práctica clínica no es excepcional el uso de dosis menores. El objetivo del trabajo es analizar las dosis de eltrombopag usadas en nuestra cohorte de pacientes y su eficacia.

**Métodos:** De un total de 234 pacientes con el diagnóstico de PTI que se siguen en nuestra consulta, han recibido eltrombopag 17 pacientes (7.3%). Distribución por sexos: 10 mujeres y 7 varones. Mediana de edad: 58 años (rango 27-87). Mediana de plaquetas cuando se comenzó el fármaco: 10 x10<sup>9</sup>/L (rango 2-27). En todos los casos se usaron corticosteroides como primera línea de tratamiento; rituximab como segunda línea según protocolo del centro; en 5 pacientes se realizó esplenectomía previa. Cinco pacientes habían sufrido fenómenos trombóticos antes del diagnóstico de PTI y 1 paciente se diagnóstico de trombosis venosa profunda durante el tratamiento con corticoides. Dos de los 17 pacientes presentaban anticuerpos antifosfolípidos positivos y 14 factores de riesgo cardiovascular clásicos. La respuesta fue evaluada según la cifra de plaquetas objetivo por ficha técnica del fármaco: 50-150 x10<sup>9</sup>/L. Los pacientes que alcanzaron una cifra de >100 x10<sup>9</sup>/L plaquetas se catalogaron como respuesta completa (RC).

**Resultados:** Eltrombopag fue usado en 16 pacientes con PTI crónica y 1 con PTI persistente. Respondieron 14 pacientes (82%). De ellos, 3 (21.4%) necesitaron la dosis máxima (75 mg/día) para alcanzar la respuesta; en 5 (35.8%) la dosis fue 50 mg/día, en 1 caso (7.1%), 25 mg/día y en 5 (35.7%) las dosis empleadas fueron inferiores a 25 mg/día. Del total de respondedores, en 3 (21.4%) fue posible suspender el fármaco. La mediana de duración de respuesta libre de tratamiento es actualmente 8 meses (rango 2-43). Once pacientes (78,5%) alcanzaron RC, todos ellos con dosis inferiores a 75 mg/día. Se produjo 1 evento isquémico (síndrome coronario agudo) durante el tratamiento con eltrombopag (paciente con cardiopatía isquémica crónica y tratamiento antiagregante). Otros efectos adversos atribuidos al fármaco fueron cefalea (n=1) y parestesias en manos (n=1).

**Conclusiones:** En nuestra serie eltrombopag ha sido eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con PTI refractaria a varias líneas de tratamiento; más de un tercio de los pacientes alcanzaron respuesta con dosis inferior a 25 mg/día. Fue posible la suspensión del fármaco con mantenimiento de respuestas a largo plazo en un 21% de pacientes.

**PC-311**

**EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO EN LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA (PTI). ERA PRE Y POST ANÁLOGOS DE LA TROMBOPOYETINA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Cánovas Giménez V, Benet Campos C, Bautista Claver T, Cárcel Corella P, Gómez Toboso D, López Martínez A, Sancho-Tello De Carranza R, Carrera Merino MD, Amigo García V, Mena Rodríguez F, Alonso Prieto C, Monzó Castellano E, García Navarro I, Mas Ochoa C, Mayans Ferrer JR

Hospital Arnau De Vilanova De Valencia

**Introducción:** El tratamiento de la PTI ha cambiado notablemente desde su definición como una entidad propia hasta la actualidad. La introducción de nuevas opciones de tratamiento ha supuesto una importante mejora en el armamento terapéutico frente a esta enfermedad, avalando sus indicaciones y resultados mediante ensayos clínicos. Este hecho no ocurría con los tratamientos clásicos, que establecían su uso en base a experiencia en práctica clínica habitual sin que existan estudios controlados que evalúen y comparen su eficacia.

**Material y Métodos:** Realizamos un estudio retrospectivo, descriptivo. Analizamos las diferentes opciones de tratamiento recibidas por los 216 pacientes diagnosticados de PTI en nuestro centro entre Abril de 1980 y Abril de 2015. Como opciones de tratamiento se establecen 7 grupos: 1) Corticoides, 2) Gammaglobulinas, 3) Esplenectomía, 4) Rituximab, 5) Miscelánea de tratamientos (que incluye Danazol, Azatioprina, Ciclofosfamida, Vincristina y Vitamina C), 6) Eltrombopag y 7) Romiplostin. El objetivo es analizar el cambio que se ha producido en el uso de las diferentes opciones terapéuticas para la PTI antes y después de la introducción de los Análogos de la Trombopoietina. Se estableció Julio de 2009 como fecha de separación de los dos grupos, dado que fue la fecha en la que se empezaron a utilizar en nuestro centro.

**Tabla 1.**

Primera línea	Antes 2009	Después 2009	p
<b>Corticoides</b>	102	37	
% Total tratamientos	86%	77%	0,0875
<b>Gammaglobulinas</b>	17	9	
% Total tratamientos	14%	19%	0,3768
<b>Eltrombopag</b>	0	1	
% Total tratamientos	0%	2%	
<b>Romiplostin</b>	0	1	
% Total tratamientos	0%	2%	
<b>Total tratamientos</b>	119	48	

**Tabla 2.**

Segunda línea	Antes 2009	Después 2009	p
<b>Corticoides</b>	65	19	
% Total tratamientos	40%	37%	0,5979
<b>Gammaglobulinas</b>	25	1	
% Total tratamientos	15%	2%	0,0123
<b>Esplenectomía</b>	30	5	
% Total tratamientos	19%	10%	0,0984
<b>Rituximab</b>	18	3	
% Total tratamientos	11%	6%	0,3149
<b>Miscelánea</b>	24	1	
% Total tratamientos	15%	2%	0,0154
<b>Eltrombopag</b>	0	13	
% Total tratamientos	0%	25%	
<b>Romiplostin</b>	0	10	
% Total tratamientos	0%	19%	
<b>Total tratamientos</b>	162	52	

**Resultados:** De un total de 216 pacientes diagnosticados de PTI, un 33% (72) nunca recibieron tratamiento por este motivo. Un 66% (144) sí que recibieron algún tratamiento a lo largo de su evolución. A estos 144 pacientes se les administró un total de 381 opciones terapéuticas en diferentes líneas de tratamiento. El 73.9% (281) de las opciones terapéuticas fueron administradas antes de Julio de 2009 y el 26.1% (100) fueron administradas con posterioridad a esta fecha. En la tabla 1 se muestra el número y el porcentaje de tratamientos administrados en primera línea y si hubo diferencia estadística en la proporción de pacientes que recibía cada uno de los tratamientos de primera línea. En la tabla 2 se muestra el número y porcentaje de tratamientos administrados en segunda línea y sucesivas, así como si hubo diferencia estadística en la proporción de pacientes que recibía cada uno de los tratamientos.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, la introducción de los Análogos de la Trombopoietina como parte del esquema de tratamiento de la PTI ha supuesto un cambio en el manejo de esta enfermedad. El tratamiento de primera línea no ha sufrido modificaciones considerables salvo el uso ocasional de análogos de la trombopoietina en casos aislados. Sin embargo, cabe destacar la disminución en el uso de gammaglobulinas y de tratamientos miscelánea en segunda línea y sucesivas. Asimismo, existe una tendencia hacia un menor uso de la esplenectomía.

## PUBLICACIÓN

### Terapias Transfusionales

PB-001

#### GRANULOCITOAFERESIS EN COLITIS ULCEROSA. EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Torrado Chedas T, Andon Saavedra C, Galego Garcia A, Salido Toimil F, Lopez Fernandez MF

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

**Introducción:** La colitis ulcerosa es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal de curso crónico, cuya patogenia sigue siendo desconocida, pero en la que sí se sabe que existen distintos factores genéticos y ambientales que influyen en la aparición de esta patología. Aunque el tratamiento (tto) se basa en el uso de salicilatos, corticoides e inmunosupresores, la granulocitoaféresis ha emergido como tto en pacientes corticodependientes o corticorefractarios, en no respondedores o intolerantes a inmunosupresores (IS) o como alternativa previa a la cirugía, gracias a su efecto inmunomodulador.

**Material y métodos:** Análisis retrospectivo descriptivo de pacientes diagnosticados de colitis ulcerosa, y derivados al servicio de transfusión entre 2010 y 2014 para realización de granulocitaféresis. N° total de pacientes: 49. Excluidos 6 (1 no se realizó el procedimiento y 5 por falta de historia previa). Procedimientos realizados mediante Adacolumn, a través de vía periférica.

**Resultados:** De 43 pacientes, 19 fueron varones (44.18%) y 24 mujeres (55.81). Edad media: 36.44 años. Grado de afectación: pancolitis 46,52%, recto-sigmoiditis 23.25%, colitis izquierda 30,23%. Aproximadamente, el 70% de los pacientes habían recibido más de una línea previa de tto. (Gráfica 1). Tiempo desde el diagnóstico hasta aféresis: 5,79 años. Mediana de sesiones: semanales 7,69 (3-16); mantenimiento 10,76 (1-38). 26 pacientes corticodependientes y 12 corticorefractarios. 15 pacientes (34,8%) recibieron tto IS (azatioprina/mercaptopurina) asociado a aféresis. En cuanto a la respuesta, consideramos respuesta completa aquella en la que se consigue la remisión de la sintomatología y que no requiere tto con anti-TNF (hemos excluido 2 pacientes por recibir anti-TNF previo a aféresis, y 1 por recibir anti-TNF por causa distinta a progresión de enfermedad). El 37.5% (15) experimentaron una respuesta completa; un 47,5% (19) presentaron remisión clínica inicial, pero requirieron uso de anti-TNF posterior, siendo la mediana de tiempo de 5,48 meses tras finalizar los procesos (3 pacientes estando en tto de mantenimiento). En un 15% (6) no se produjo respuesta. En cuanto al grado de afectación y su relación con la respuesta, hemos observado mayor requerimiento de anti-TNF en los pacientes con afectación pancolónica (tabla 1). De los pacientes corticodependientes, el 53,8% lograron suprimir los corticoides, y de los corticorefractarios, el 33,3%. Un 20,9% (9) requirieron cirugía. Como único efecto adverso, 1 paciente (2.3%) presentó cefalea durante el procedimiento, que no requirió suspender el proceso.

Gráfico 1. Número de líneas de tratamiento previo a granulocitaféresis



Figura 1.

Tabla 1.

	Pancolitis	Colitis izquierda	Recto-sigmoiditis
Respuesta completa	15%(6)	10%(4)	12.5%(5)
Uso de Anti-TNF	22.5%(9)	12.5%(5)	12.5%(5)
No respuesta	5%(2)	5%(2)	5%(2)

**Conclusiones:** A falta de estudios prospectivos, no hemos observado diferencias entre las series publicadas hasta el momento y nuestra experiencia. Podemos afirmar que la granulocitoaféresis es un procedimiento seguro, con escasos efectos adversos, y con gran beneficio en pacientes corticodependientes, en donde se logra el destete en un elevado número de ellos. También evita el uso de otras líneas de forma temprana, como los anti-TNF o la cirugía, así como también logra el control de los síntomas.

PB-002

#### INCIDENCIA DE COAGULOPATÍA EN PACIENTES CON ACTIVACIÓN DE PROTOCOLO DE TRANSFUSIÓN MASIVA: EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO

Blum Dominguez MA, Verdesoto Cozzarelli SdR, Carmona Gonzalez M, Jiménez Bárcenas R, Núñez Vázquez R, Pérez Simón JA, Rodríguez Martorell FJ

Hospital Universitario Virgen Del Rocío

**Introducción:** La hemorragia masiva, aquella que pone en riesgo la vida del paciente, precisa de transfusión urgente y amplio requerimiento de hemoderivados. Es una de las principales causas evitables de mortalidad. La presencia de la "triada letal" (hipotermia, acidosis y coagulopatía) confiere muy mal pronóstico, con una mortalidad del 15-54%. La coagulopatía tiene una etiología multifactorial: pérdida de factores de coagulación por el sangrado, dilución de éstos por la infusión de fluidos y daño del endotelio. Sin embargo el defecto funcional del fibrinógeno y una activación anómala de la proteína C se entienden como los principales responsables en la actualidad.

**Objetivo:** Evaluar el diagnóstico y tratamiento de la coagulopatía en pacientes con necesidad de transfusión masiva.

**Material y métodos:** Revisión de los pacientes en los que se ha activado el protocolo de transfusión masiva (PTM) entre Octubre-2014 y Mayo-2015, tras su modificación.

**Resultados:** Se activó el PTM en 46 pacientes. (31V, 15M). La media de edad fue de 46.3 años (rango 1-74). La principal causa fue la cirugía (n=17, 6 de ellos cirugía cardiaca), seguida de politraumatismo (n=13), obstétrica (n=7), trasplante de órgano sólido (n=6), y hematemesis (n=3). En 10 casos (21%) en que se activó el PTM no se realizó politransfusión (activación inadecuada). El principal servicio responsable de la activación del PTM fue la UCI general (50%) seguida por la UCI de traumatología (28%), hospital maternal (13%), y urgencias (9%). Se transfundieron una mediana de 5 concentrados de hematíes (RIQ: 4-10), 2 de plasma de mediana (RIQ 1-3), y 1 pool de plaquetas de mediana (RIQ 1-2). Se administró fibrinógeno a 30 pacientes (65%), con una mediana de 2g y antifibrinolíticos en 6/46 (13%). Sólo consta la administración de factores prohemostáticos en un paciente (CCPa y rFVIIa). Del total de pacientes, un 69% (32/46) presentaron datos analíticos de coagulopatía (alargamiento de TP, TTPA o hipofibrinogemia), mostrando alteraciones en tromboelastografía el 46% de éstos. En el resto, no se solicitó estudio tromboelastográfico (15), o fue normal (16). De ellos 11 presentaban la "triada letal", falleciendo todos por causas asociadas; otros 2 pacientes fallecieron por causa independiente.

**Conclusiones:** La hemorragia masiva precisa una actuación rápida multidisciplinaria y un soporte hemostático precoz. No todos los pacientes en los que se activa el protocolo de transfusión masiva cumplen criterios de hemorragia vital, por lo que se deben identificar adecuadamente los candidatos. La mortalidad puede llegar a ser muy elevada, sobre todo si existe triada letal, dato que se confirma en nuestra serie.

PB-003

#### EFICACIA DEL HIERRO LIPOSOMADO EN PACIENTES INCLUIDOS EN EL PROGRAMA DE AUTODONACIÓN PREOPERATORIA

Domingo Morera JM, Aranda Arrufat A, Martinez LMJ, Perez Aliaga A, Puente Mangiron F

Banco De Sangre Y Tejidos De Aragón

**Introducción:** La donación de sangre autóloga en la modalidad de predepósito es un procedimiento eficaz, seguro y bien establecido en sus diversas indicaciones; a menudo el paciente requiere suplementos de hierro en diferentes dosis y preparados, de cara a incrementar la eritropoyesis, siendo uno de ellos el pirofosfato férrico liposomado por vía oral, de reciente aparición.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia del pirofosfato férrico liposomado (en

adelante hierro liposomado) en el incremento de la hemoglobina de pacientes incluidos en el proceso de donación autóloga.

**Pacientes, material y métodos:** En los dos últimos años hemos incluido a 148 pacientes en el procedimiento de autodonación con predepósito. Se indicó la administración de suplementos de hierro liposomado en aquellos pacientes con intolerancia digestiva al sulfato ferroso e imposibilidad o contraindicación para uso de hierro i.v. siguiendo los procedimientos de trabajo y las instrucciones del fabricante.

**Resultados:** Hemos administrado hierro liposomado a 10 pacientes incluidos en el programa de autodonación. Todos han recibido pirofosfato férrico a dosis de 30 mg /día v.o. desde el día de la inclusión en el protocolo hasta el día anterior a la cirugía, excepto en dos casos que recibieron 60 mg /día. Se asoció epoetina-alfa en los casos en los que estaba indicado según el procedimiento de trabajo y la ficha técnica del fármaco. Los datos clínicos y analíticos de los pacientes se reflejan en la tabla I. La tolerancia al fármaco ha sido excelente y la respuesta eritropoyética ha resultado óptima, pudiendo conseguir todas las unidades autólogas previstas manteniendo la hemoglobina preoperatoria.

Tabla 1.

Caso	Sexo	Edad	Hb pre	Dosis (mg/día)	Días	Unidades obtenidas	Hb post	EPO-α (SI/NO)
1	M	59	12.1	30	19	2	12.5	SI
2	M	66	12.8	30	23	2	12.5	NO
3	M	71	13.4	60	27	3	13.6	SI
4	F	63	12.9	30	18	2	12.4	NO
5	F	60	11.6	60	26	2	12.1	SI
6	F	75	12.6	30	20	2	12.3	NO
7	M	68	13.1	30	16	2	12.7	NO
8	F	70	12.9	30	18	2	12.6	NO
9	M	64	13.1	30	21	2	12.8	NO
10	F	66	12.3	30	19	2	12.8	SI

**Conclusiones:** La administración de hierro liposomado en pacientes incluidos en el protocolo de autodonación es eficaz y segura, por lo que se convierte en una opción a considerar dentro de todas las posibilidades de feroterapia que tenemos disponibles en la actualidad.

**PB-004**

**UNIDAD DE TRANSFUSIONES DOMICILIARIAS EN ANDALUCÍA. UNA ALTERNATIVA SEGURA PARA NUESTROS PACIENTES**

De La Mata Espinosa C, Caballero Luna P, Madrid Baños N, Valverde Mariscal A

Hospital Universitario San Rafael

**Introducción:** Los términos “Cuidados a domicilio” (Home Care) designan de forma genérica un amplio abanico de servicios de apoyo para personas dependientes y con incapacidades. La denominación incluye desde servicios de ayuda para las actividades de la vida diaria y tareas domésticas que requieren una cualificación mínima, hasta cuidados profesionales que utilizan tecnologías sofisticadas. Con bastante frecuencia los pacientes crónicos y terminales que están siendo atendidos con Hospitalización Domiciliaria suelen necesitar una transfusión de sangre. Habitualmente la forma de actuación es trasladar al paciente al centro hospitalario. En muchos casos, este traslado puede resultar incómodo y doloroso para el paciente, y conlleva además los gastos del transporte sanitario o costes de traslado que asume el paciente. El Hospital de San Rafael provee un servicio a domicilio para pacientes crónicos y paliativos. Una iniciativa reciente del Servicio de Hematología de dicho Hospital es el de realizar transfusiones domiciliarias que tiene como objetivo el de reducir la demanda de servicios de urgencias y la necesidad de ingreso en el hospital. Para la realización de esta actividad tenemos que destacar que toda transfusión de hemoderivados debe garantizar un nivel de seguridad. Se observa una tendencia creciente a realizar esta técnica en el domicilio, siempre llevada a cabo por personal cualificado de unidades de Hospitalización a Domicilio (UHD).

**Resultados:** El Hospital de San Rafael cuenta con un Protocolo de Actuación escrito revisado por personal especializado (Médico Hematólogo y DUE de Banco de Sangre). Antes de la realización de la transfusión de hemoderivados, el paciente (o tutor/familiar en su defecto) ha firmado Consentimiento Informado. Desde que comenzamos con dicha actividad, el 100% de las transfusiones domiciliarias realizadas en nuestro Centro tienen su consentimiento informado firmado. Una copia queda

registrada en la Historia del paciente. Antes de realizar la transfusión el paciente es visitado por la UHD (Unidad de Hospitalización Domiciliaria) la cual la componen: Médico Especialista y DUE cualificado, los cuales han verificado que el lugar donde se va a realizar dicha actividad cumple con unos requisitos mínimos. Los pacientes que han solicitado este servicio presentaban patologías oncológicas y/o pacientes paliativos. Del total de transfusiones el 88% han sido Concentrados de hematíes y el 11% unidades terapéuticas de plaquetas. No se ha registrado ninguna reacción. Una vez realizada la transfusión, el médico de la UHD realizará una visita al paciente para valorar mejoría y realización de diversas pruebas diagnósticas.

**Conclusion:** Desde que se inició el Servicio de Transfusión Domiciliaria se ha constatado que todos los pacientes que recibieron transfusión en su hogar afirmaron que esto era más conveniente. Creemos que al evitar ingresos urgentes innecesarios, que representan un gran porcentaje de todas las admisiones a los hospitales, y la mejora de la capacidad de nuestra unidad de día, estamos proporcionando un mejor servicio para los pacientes. El Protocolo creado en nuestro Hospital garantiza en todo momento y situación, la seguridad de los pacientes y la calidad de los cuidados. Por estos motivos, por su relación coste-beneficio, creemos estar proporcionando un mejor servicio y una mayor calidad de vida para los pacientes.

**PB-005**

**FACTORES ASOCIADOS A LA TRANSFUSIÓN ALOGÉNICA EN LA ARTROPLASTIA DE RODILLA: IMPACTO POTENCIAL DE LOS SISTEMAS DE AUTOTRANSFUSIÓN POSTOPERATORIA**

De las Nieves Lopez MA<sup>1</sup>, Guzman Roman I<sup>2</sup>, Villena Garcia M<sup>2</sup>, Ferro Sánchez M<sup>3</sup>D<sup>2</sup>, Plaza Rodriguez M<sup>2</sup>, Dominguez Lomeña M<sup>3</sup>J<sup>2</sup>, Palomo Hernández AM<sup>2</sup>, Cortes Carmona J<sup>3</sup>, Sanchez Castillo F<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centro de Transfusión, <sup>2</sup>Servicio de Transfusión, <sup>3</sup>Servicio de Traumatología y Ortopedia, <sup>4</sup>Servicio de Traumatología y Ortopedia

**Introducción:** La autotransfusión de la sangre recuperada postoperatoria (ATSR) en la intervención de prótesis de rodilla (PTR) es una práctica extendida, aunque su eficacia en evitar la transfusión alogénica (TA) no está plenamente demostrada. Controlados los aspectos de seguridad, la autotransfusión de hematíes recuperados debe mejorar las tasas de hemoglobina postoperatoria con el consiguiente impacto positivo sobre la evolución del paciente. El ácido tranexámico es eficaz en minimizar el sangrado postoperatorio y evitar la TA en esta cirugía; y es una opción frente a la aplicación de ATSR. Con el objetivo de optar por una estrategia de conservación de sangre en esta cirugía, hemos evaluado inicialmente nuestra casuística y los factores asociados a TA.

**Material y métodos:** Se ha revisado la casuística de PTR en el Hospital Comarcal de Melilla durante los años 2012 a 2014, recogiendo datos demográficos como edad y sexo, así como la hemoglobina preoperatoria, postoperatoria y necesidad de transfusión. El análisis estadístico se ha realizado con el paquete SPSS v22, para estadística descriptiva, análisis bivariable y regresión logística multivariante.

**Resultados:** Las características en relación a número de intervenciones (nº IQ), pacientes mujer (nº M, %), edad media (edad), hemoglobina media preoperatoria (Hb-pre, g/dl), hemoglobina media postoperatoria (Hb-post, g/dl) y pacientes que requieren transfusión (Tr- n, %), se muestra en la tabla.

Tabla 1.

Año	Casuística y variables					
	nIQ	nM(%)	Edad	Hb-pre	Hb-post	nTr (%)
2012	11	7(64)	73,6	13,2	10,1	2(18,2)
2013	17	16(94)	74,2	12,6	9,4	6 (35,3)
2014	22	16(73)	71,3	13,0	9,8	3 (13,6)
Total	50	39(78)	72,8	12,98	9,7	11 (22)

La mayoría de pacientes transfundidos fueron mujeres (10/11, OR 2,8, IC 95%: 0.4- 19,7), con una media de edad superior (75,7 vs 72,0 p=0,203) y con hemoglobina preoperatoria significativamente inferior que en los no transfundidos (11,7 vs 13,3, p=0.002). En el análisis multivariante, sólo la hemoglobina preoperatoria se asoció a la transfusión (p=0,004); sin embargo, cuando se analizó el riesgo de transfusión durante 2014 frente a 2012-2013, este fue significativamente inferior durante este año (OR=0,16, p=0,003) sin que ninguna de las variables, incluida Hb-pre, tuviera impacto. Otras variables no analizadas como

pueda ser la técnica anestésica o la actuación del propio equipo quirúrgico durante 2014, podría explicar el diferente riesgo por años.

**Conclusión:** El aumento de hemoglobina preoperatoria y del número de casos a tratar es todo lo que hay que hacer para reducir la TA. La ATSR mejorará las tasas de Hb-post y podrá contribuir a evitarla, pero no será suficiente si no se controlan los aspectos mencionados. La aplicación de ácido tranexámico en esta cirugía comprometerá aún más su eficacia.

**PB-006**

**REQUERIMIENTO DE SANGRÍAS SEGÚN DIAGNÓSTICO EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL. ESTUDIO DE LA EFICACIA DE LAS MISMAS**

Ortín Font X<sup>1</sup>, Soley A<sup>2</sup>, Vilanova N<sup>3</sup>, Fresno A<sup>3</sup>, Monclús M<sup>3</sup>, Sánchez M<sup>3</sup>, Rodríguez-Luaces M<sup>3</sup>, Font L<sup>4</sup>, Sarrà J<sup>4</sup>, Contreras E<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Tortosa Verge de la Cinta, <sup>2</sup>Institut Català d'Oncologia, <sup>3</sup>Banc de Sang i Teixits Tarragona-Terres de l'Ebre, <sup>4</sup>Hospital Tortosa Verge de la Cinta Institut Català d'Oncologia

**Objetivos:** Evaluar los requerimientos de sangrías en el área de influencia de nuestro hospital según el diagnóstico clínico. Evaluar así mismo la eficacia de estas sangrías

**Metodología:** Se han recogido las historias clínicas de todos los pacientes que han realizado al menos una sangría en los últimos 30 meses. Se han recogido los datos de diagnóstico, hemoglobina inicial y final (en poliglobulias), ferritina inicial y final (en excesos de hierro), número de procedimientos realizados y tiempo de realización de los mismos.

**Resultados:**

Tabla 1.

	Media ferritina previa (ng/mL)	Media ferritina post (ng/mL)	Procedimientos/paciente/año	Casos
Un solo gen mutado homocigoto de hemocromatosis con hiperferritinemia	643	173	7.3	16
Hemocromatosis. Doble heterocigoto	878	335	3.5	4
Hiperferritinemia sin hemocromatosis, secundaria a hepatopatía	864	493	1.5	7
Exceso de hierro asociada a politransfusión	2596	838	2.7	3

	Media Hb previa (g/dL)	Media Hb post (g/dL)	Procedimientos/paciente/año	Casos
Policitemia Vera	15.2	15.4	2.3	9
Renal	16.7	15.2	2.9	6
Respiratoria	16.1	15.2	1.6	8
Hepatopatía	18.0	15.7	3.3	3

**Conclusiones:** Las hemocromatosis y hiperferritinemias suponen el 48% de todas las sangrías realizadas en nuestro centro. Con los procedimientos/año que les realizamos han disminuido alrededor del 58% su ferritina inicial. En las poliglobulias destaca que la ligada a hepatopatía es la que requiere más procedimientos/año para mantener la hemoglobina deseada. Por regla general las poliglobulias requieren menos sangrías que las hiperferritinemias para conseguir su objetivo. Tanto en las hiperferritinemias como en la poliglobulia podemos considerar unos controles post-sangrías correctos, teniendo en cuenta que en la hiperferritinemia, y más en concreto la hemocromatosis, se requieren controles más estrictos de las sangrías para obtener el nivel de ferritina menor objetivo en esta patología. Destaca que, para ello, la población con un solo gen mutado requiere el doble de procedimientos por año y por paciente para obtener un nivel de ferritina adecuado para el tratamiento de la hemocromatosis que la población doble heterocigota. No se documentó ninguna reacción adversa grave durante los procedimientos y en ninguno de los casos se produjo anemia o ferropenia iatrogénicas.

**PB-007**

**RESULTADOS DE LA OPTIMIZACIÓN DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA: NIVELES DE HEMOGLOBINA ALTA Y NECESIDADES TRANSFUSIONALES**

Moreno Vega MM, López Brito J, Guerra Domínguez L, Molero Labarta T

HUGC Dr. Negrín

**Introducción:** La anemia preoperatoria constituye uno de los factores de riesgo más determinantes en cuanto a las probabilidades de necesidad transfusional de un paciente sometido a cirugía. Las respuestas compensatorias a la anemia pueden no ser suficientes para mantener la oxigenación durante la cirugía, sobre todo si se prevé una cirugía mayor con pérdidas sanguíneas importantes. Por ello, asegurar una hemoglobina preoperatoria adecuada reducirá la probabilidad de necesidad transfusional si ocurren sangrados durante la intervención. En este contexto, la OMS planteó en 2011 una estrategia de optimización de hemoglobina en pacientes candidatos a cirugía electiva, con el objetivo de mejorar el perfil analítico y disminuir la demanda transfusional, una técnica no exenta de riesgos y de recursos limitados.

**Objetivo:** Describir la experiencia en nuestro centro de los resultados de la estrategia de optimización de la hemoglobina en pacientes con anemia previo a intervención quirúrgica ortopédica desde el 2011 hasta la actualidad.

**Métodos:** Estudio descriptivo de 31 pacientes de edades comprendidas entre 26 y 81 años con diagnóstico de gonartrosis (61.3%) y coxartrosis (38.7%) sometidos a cirugía ortopédica de prótesis de rodilla y prótesis de cadera, respectivamente. Dichos pacientes fueron tratados con hierro, ácido fólico, vitamina B12 y EPO por según el tipo de anemia: 61.2% ferropénica, 9.7% de trastornos crónicos y 29.1% sin anemia pero en el límite bajo de la normalidad, desde 2011 hasta febrero de 2015. Para la obtención de datos analíticos se revisaron los hemogramas en el soporte informático de nuestro Centro y se obtuvieron los datos de transfusión según una base de datos de la Unidad de Banco de Sangre, con el parte quirúrgico, las bolsas reservadas previo a la cirugía y las administradas.



Figura 1.

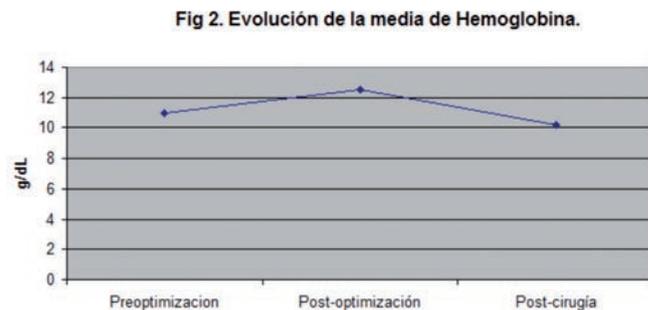


Figura 1.

**Resultados:** La media de edad de los pacientes fue de 65.8 años (mediana 70 años), de los cuales 77.4% eran mujeres y 22.6% hombres. El tratamiento de optimización de la hemoglobina más utilizado fue el hierro oral (54.8%) seguido por la EPO (45.2%); recibieron tratamiento combinado de dos o tres fármacos el 54.9%; de los tratados con uno sólo (45.1%) el más común fue el hierro tanto en su forma iv (61.5%) como en la oral (38.5%). La media de hemoglobina previa a la optimización era de 11 g/dL (rango 7.58-13.6, mediana 11.2). La hemoglobina prequirúrgica (tras la optimización) fue de 12.5 g/dL y la hemoglobina tras la intervención fue 10.2 g/dL (rango 7.5-12.5, mediana 10.4). De todos los pacientes, sólo tres (9.6%) precisaron transfusión de concentrados de hematíes en las 72 horas posteriores a la cirugía, con un número máximo de dos concentrados.

**Conclusión:** De los resultados del estudio se concluye que la optimización de la hemoglobina prequirúrgica es una buena estrategia para mejorar las condiciones en las que un paciente es sometido a una intervención, con un aumento objetivo de la hemoglobina que permite

mejorar el estado basal prequirúrgico del paciente y, aún más, poder realizar una cirugía en pacientes que por su baja cifra de hemoglobina podrían ser considerados no candidatos a ella.

**PB-008**

**ACTUALIZACIÓN DE CASOS CON PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT)**

Ramón Mitat A, Funes C, Salido E, Sánchez A, Moya M, Berenguer M, García F, Pérez R, Martínez A, Cabañas V, Martínez AB, Ibañez F

Hospital Virgen de la Arrixaca

**Introducción:** La PTT es una entidad infrecuente, propia de adultos jóvenes con predominio femenino. Es una microangiopatía generalizada que afecta el endotelio de arteriolas y capilares. Clínicamente presenta: anemia hemolítica, trombocitopenia, fiebre, afectación neurológica e insuficiencia renal; pueden no estar presentes las cinco manifestaciones.

**Objetivo:** Determinar las características clínicas y la respuesta al tratamiento.

**Métodos:** Estudio retrospectivo entre enero del 2000 - diciembre del 2015, de 19 pacientes con PTT en nuestro Centro mediante el análisis del sexo, edad, Hb, recuentos de plaquetas y niveles de LDH al diagnóstico, así como el tratamiento al inicio y de 2ª línea, la refractariedad, el nº de recaídas, el nº de plasmaféresis y los niveles de Adamst13.

**Resultados:** En 7 pacientes se pudo determinar patología de base, uno con neoplasia no hematológica (p5), una con esclerosis múltiple y tratamiento con etinilestradiol y ciproterona, un consumidor habitual de drogas (p 13), una con tratamiento hormonal (p 14), dos LES (p 15, 18) y una gestante con Sepsis por E.coli (p 19). Al diagnóstico, la cifra de plaquetas en el 32% fue menor de 10x10<sup>9</sup>/L y se observaron esquistocitos y reticulocitos altos en todos los pacientes. Solo se determinó la actividad ADAMTS 13 en 4 pacientes con disminución de su actividad en 3 de ellos. En la paciente con LES la actividad fue del 79%. El tratamiento inicial en los 19 pacientes fue plasmaféresis y esteroides, con respuesta en 10 pacientes, dos fallecieron durante los primeros recambios y 4 recaerón posteriormente y fueron rescatados asociando Rituximab a la plasmaféresis. En los refractarios (6), se iniciaron tratamientos alternativos: Vincristina (4), Igs, Vincristina y Rituximab (2). En uno, además se utilizó Defibrotido y finalmente esplenectomía. De los que obtuvieron respuesta (10) la mediana de plasmaféresis fue de 14.4 (6-33).

**Conclusiones:** Aunque la incidencia no está clara (2-10 casos x106 habitantes/año en España), la de nuestra serie es similar (3.8%), presentando también una mortalidad parecida a la relatada. Con el inicio precoz de plasmaféresis (10%). La determinación de ADAMST13 en nuestra serie es baja, al carecer de la metodología necesaria en nuestro Hospital. La realización de plasmaféresis asociado a esteroides parece ser el tratamiento inicial más adecuado, pero la frecuente presencia de refractariedad y recaídas obligan a utilizar tratamientos inmunosupresores, siendo el más eficaz el Rituximab según se desprende de la literatura. En cualquier caso la heterogeneidad del cuadro y su escasa incidencia aconsejan la publicación de más series y la realización de ensayos clínicos.

**PB-009**

**PLASMAFÉRESIS EN ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS: EVALUANDO LA SEGURIDAD Y EFICACIA DEL PROCEDIMIENTO EN NUESTRO CENTRO**

Prasca Tapia S<sup>1</sup>, Tenorio Nuñez M<sup>1</sup>, Jimenez Martin A<sup>1</sup>, Moreno Jimenez G<sup>1</sup>, Miranda Acuña J<sup>2</sup>, Botella Garcia C<sup>1</sup>, Marquet Palomanes J<sup>1</sup>, Caro Navarro M<sup>1</sup>, Lopez Jimenez J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ramon y Cajal, <sup>2</sup>Hospital Gregorio Marañón

**Introducción:** La plasmaféresis terapéutica ha cobrado importancia en los últimos años como terapia adyuvante en entidades neurológicas con componente autoinmune. Nos proponemos evaluar la eficacia y seguridad de esta intervención en estas enfermedades.

**Materiales y métodos:** Se revisaron retrospectivamente los registros de plasmaféresis terapéuticas entre el año 2008-2014. Se incluyeron los pacientes con síndromes neurológicos que recibieron este tratamiento. Se analizó la eficacia clínica con escalas validadas y la seguridad del procedimiento.

**Resultados:** Se incluyeron 18 pacientes: 9 mujeres y 9 varones. La mediana de edad fue de 34 años (18,5-64,5). La plasmaféresis se realizó en pacientes con: esclerosis múltiple (EM: 27,8%), síndrome de Guillain

Barré (SGB: 16,7%), encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM: 16,7%), encefalitis autoinmune (16,7%), Eaton-Lambert (5,6%), neuromielitis óptica (NMO: 5,6%), miastenia gravis (5,56%) y neuropatía autonómica (5,6%). El líquido de reposición del total de procedimientos (91) fue albúmina (84,6%), y albúmina+PFC(15,4%). La media de procedimientos/paciente fue de 6 (2-8). El 77,8% de pacientes con enfermedades desmielinizantes (EM, ADEM, NMO) presentó respuesta al tratamiento con una media de mejoría en la EDSS de 2.0 (p=0.08). Hubo 2 muertes no relacionadas con el procedimiento (1 ADEM y 1 SGB). El 27.7% de los pacientes presentaron efectos adversos asociados a la plasmaféresis: 3 hipotensión leve, 1 trombosis superficial y 1 reacción alérgica al PFC.

**Conclusiones:** Observamos que la plasmaféresis terapéutica es un procedimiento seguro y eficaz en algunas enfermedades neurológicas graves, especialmente las desmielinizantes. Son necesarios estudios prospectivos con mayor número de pacientes para confirmar estos hallazgos.

**PB-010**

**DESARROLLO DE ALOANTICUERPOS ANTIERITROCITARIOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD) Y SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS/NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS (SMD/NMP) EN UN HOSPITAL COMARCAL**

Paúl Vidaller PJ<sup>1</sup>, Campuzano Saavedra V<sup>1</sup>, Perella Arnal M<sup>1</sup>, Aulés Leonardo A<sup>2</sup>, Marco Amigot JJ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Barbastro, <sup>2</sup>Hospital San Jorge, Huesca

**Introducción:** A pesar de las nuevas opciones terapéuticas, la transfusión de concentrados de hematíes (CH) sigue siendo una parte fundamental del tratamiento de los SMD y de los SMD/NMP. Una de las complicaciones de la transfusión sanguínea es la aparición de aloanticuerpos antieritrocitarios, lo que supone dificultad en la interpretación de las pruebas pretransfusionales, retraso en la obtención de hematíes compatibles, y posibilidad de reacciones hemolíticas agudas y retardadas. Existen datos en la literatura que demuestran que la transfusión de concentrados de hematíes con fenotipo Rh y Kell compatible en pacientes con alto requerimiento transfusional (drepanocitosis, SMD...) disminuye la aparición de aloanticuerpos.

**Material y Métodos:** Se han revisado los pacientes de nuestro hospital con diagnóstico de SMD o SMD/NMP que han precisado transfusión, desde 1999 a 2014. Se han registrado las características de los pacientes en un cuaderno de recogida de datos (CRD), para su posterior análisis. Los resultados de frecuencia fueron expresados en términos absolutos, rangos y porcentajes.

**Tabla 1. Características de la muestra a estudio**

TOTAL DE PACIENTES	78
EDAD AL DIAGNÓSTICO (mediana)	79 (53-97) años
SEXO (masculino, femenino)	42 M (53,8%); 36 F (46,2%)
GRUPO SANGUÍNEO	
A+	36 (46,3%)
A-	4 (5,1%)
B+	5 (6,4%)
B-	3 (3,8%)
AB+	1 (1,3%)
AB-	1 (1,3%)
O+	24 (30,8%)
O-	4 (5,1%)
DIAGNÓSTICO	
Anemia refractaria simple	15 (19,2%)
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo	8 (10,2%)
Citopenia refractaria con displasia multilinea	19 (24,4%)
Anemia refractaria con exceso de blastos	22 (28,2%)
5q-	2 (2,6%)
NMPc/SMD	10 (12,8%)
SMD sin determinar	2 (2,6%)
Nº CONCENTRADOS TRANSFUNDIDOS (mediana)	24 (2-202)

**Tabla 2. Datos de los pacientes que han desarrollado anticuerpos**

	EDAD	SEXO	DGTO	GRUPO	Nº TRANSF	ANTICUERPO
Paciente 1	75	F	ARSA	A+	129	ANTI K
Paciente 2	74	M	AREB	O-	104	ANTI D
Paciente 3	81	F	AREB	A+	44	ANTI E, ANTI LeA
Paciente 4	72	M	ARS	A+	142	ANTI E
Paciente 5	53	F	ARS	A+	137	ANTI E, ANTI K
Paciente 6	90	M	CRDM	O-	17	ANTI D, ANTI C, ANTI FyA
Paciente 7	64	F	ARSA	A+	76	ANTI K, ANTI E
Paciente 8	84	M	CRDM	B+	44	AUTO
Paciente 9	86	F	5q-	A+	5	ANTI E, ANTI FyA, AUTO
Paciente 10	71	M	CRDM	O+	59	ANTI LeA

**Resultados:** En la Tabla 1 se resumen las principales características de los pacientes de la muestra. De los 78 pacientes transfundidos, 9 pacientes (11,5%) desarrollaron aloanticuerpos, uno de los cuales presentó además un autoanticuerpo. Otro paciente presentó únicamente un autoanticuerpo. El rango de edad de los pacientes que desarrollaron aloanticuerpos fue de 53 a 90 años. Cuatro fueron varones (44,4%) y 5 mujeres (55,6%). El anticuerpo más frecuentemente detectado fue el anti E (5 pacientes); seguido de anti K (3 pacientes), anti D (2), anti Fya (2), anti C (1), anti Lea (1), y anti Lua (1). Cinco de los 9 pacientes (55,6%) desarrollaron más de un aloanticuerpo, lo que supone un 6,4% del total de los pacientes. En la tabla 2 se detallan las características de los pacientes que desarrollaron anticuerpos antieritrocitarios.

**Conclusiones:** La prevalencia de aloanticuerpos en pacientes con SMD y SMD/NMP con requerimiento transfusional en nuestro centro es alta (11,5%), siendo los aloanticuerpos frente al sistema Rh y Kell los más frecuentes; 88,9% de los pacientes que presentaron aloinmunización. El 3,8% y el 6,4% del total de la muestra desarrolló un anticuerpo anti K y anti E respectivamente. Esto se explicaría porque alrededor del 10% de donantes tiene un fenotipo K+ y un 30% E+. Un 6,4% del total de pacientes han desarrollado más de un aloanticuerpo. Se debería realizar el fenotipo eritrocitario para sistemas Rh y Kell en los pacientes diagnosticados de SMD y SMD/NMP antes de iniciar transfusiones.

#### PB-011

##### EXPERIENCIA EN MEDICIÓN DE HEMOGLOBINA CAPILAR MEDIANTE HEMOCUE EN CONSULTAS DE HEMATOLOGÍA

Fernandez Roman I, Kestler Gonzalez K, Tallón Ruiz I, Rodríguez Fernandez A, Borrego Costillo M

H.U.V.Macarena-H.V.Rocío

**Introducción:** La determinación de hemoglobina en sangre es una prueba muy común y necesaria en consultas externas de hematología en las cuales numerosos pacientes con diagnósticos de Síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia aguda u otras hemopatías en tratamiento quimioterápico tienen necesidad de transfundirse. El nivel de hemoglobina es la prueba básica para determinar la necesidad transfusional. El sistema HemoCue determina cuantitativamente la concentración de hemoglobina en sangre total de forma instantánea lo que permite poder decidir si se transfunde el paciente ese mismo día.

**Material y Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el que se analizaron el nivel de hemoglobina de pacientes mediante método rápido capilar (HemoCue) y se observó su correlación con los resultados de autoanálisis por punción intravenosa. Se extrajeron las muestras capilares y por venopunción de pacientes de consultas externas de Hematología desde Enero hasta Marzo 2015 la mayoría de ellos con SMD, Leucemia aguda o linfomas en tratamiento quimioterápico. Se analizaron las mismas muestras en HemoCue y autoanálisis respectivamente.

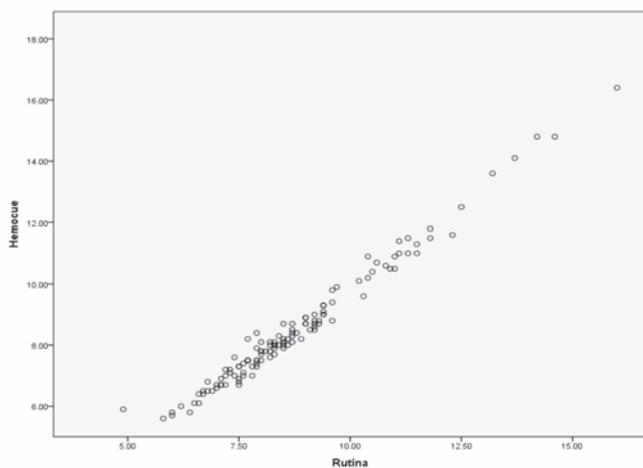


Figura 1.

**Resultados:** Se estudiaron un total de 126 pacientes. Los resultados de los valores de la hemoglobina capilar (HemoCue) fueron por lo general

discretamente menores que los resultados por punción venosa mediante autoanálisis ADVIA. La diferencia mayor entre un nivel y otro fue de 0,8g/dl. El análisis estadístico mostró un coeficiente de correlación de Pearson de 0,988 con una p estadísticamente significativa ( $P < 0,01$ ). No hubo complicaciones ni se encontraron efectos adversos relevantes asociados con el uso del HemoCue.

**Conclusiones:** En nuestro estudio se observó que existe una buena correlación entre los resultados del HemoCue y los del laboratorio, por lo que es un método fiable y rápido. En consultas externas de hematología, en la cual la decisión de transfundir al paciente de forma urgente en Unidad de día depende del valor analítico, este sistema resulta una determinación ágil, segura y certera para decidir si precisa hemoterapia el paciente y agilizar la misma.

#### PB-012

##### RESULTADO DE LA DETERMINACION E COOMBS DIRECTO (CD) EN MUESTRA DE CORDON DE RECIEN NACIDO (RN) DENTRO DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD HEMOLITICA DEL RECIEN NACIDO (EHRN)

Uresandi Iruin A, Vara M, Mateos Mazon JJ, Zuazua Verde FI, García Ruiz JC

Hospital De Cruces

**Introducción:** La EHRN por incompatibilidad ABO e incompatibilidad Rh son la causa mas frecuente de enfermedad hemolítica neonatal. El CD de muestra de cordón permite identificar RN en riesgo de presentar EHRN y aquellos subsidiarios de beneficiarse de una determinación precoz de bilirrubina capilar. En nuestro centro el CD se realiza en muestra de cordón de RN de madres O y/o Rh(D) negativas o portadoras de algún anticuerpo irregular.

**Objetivo:** Estudiar la incidencia de la EHRN y su evolución analizando los CD de 1000 RN en un hospital terciario.

**Método:** Se analizan 1000 CD realizados a RN de madres grupo sanguíneo O y/o Rh (-) entre Abril y Julio de 2014 para el diagnóstico y seguimiento de la EHRN. Se ha realizado escrutinio de anticuerpos irregulares todas las madres de los RN con CD+.

**Resultados:** De los 1000 CD realizados 824 fueron en RN de madres O, de los cuales el 32% presentaban incompatibilidad ABO. EL CD fue positivo en 91 de las 1000 muestras analizadas y el 83% presentaban incompatibilidad ABO. El AI fue positivo en 7 puerperas: Anti-D(3), Anti-K (1), Anti-JMH (1), anticuerpo irregular inespecifico (2). De los 91 CD positivos 17 (18%) ingresan en la Unidad Neonatal, requiriendo fototerapia y 74 (82%) presentaron una bilirrubina por debajo del rango de fototerapia.

**Conclusiones:** El resultado precoz del CD puede prevenir la hiperbilirrubinemia severa identificando a los RN en riesgo de padecerla e iniciando precozmente el tratamiento. Como ya abalan algunos protocolos, podría realizarse el CD a todos los RN, independientemente del grupo de la madre.

#### PB-013

##### RESULTADOS DE LA APLICACIÓN DE UN CICLO DE MEJORA A LA PRÁCTICA TRANSFUSIONAL EN PACIENTES TRAUMATOLÓGICOS

Sola Soto M<sup>1</sup>, Chen-Liang T-H<sup>1</sup>, Fernández-Muñoz H<sup>2</sup>, Hernández M<sup>3</sup>, Pérez A<sup>3</sup>, Soler JF<sup>3</sup>, Palacios S<sup>1</sup>, Vicente V<sup>1</sup>, Candela MJ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>HGU Morales Meseguer, <sup>2</sup>Hospital Los Arcos, <sup>3</sup>HGU Reina Sofía

**Introducción:** Actualmente el umbral de hemoglobina (Hb) para la transfusión de concentrados hematíes (CH) es un tema en controversia. Las últimas recomendaciones, basadas en estudios prospectivos sitúan el umbral transfusional, en pacientes asintomáticos y sin evidencia de sangrado, entre 7 y 8 g/dl de Hb.

**Objetivo:** Analizar la práctica transfusional en el Servicio de Traumatología y valorar el impacto de una actuación de mejora sobre la indicación de transfusión de CH en estos pacientes.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes que ingresaron de forma consecutiva par a intervención quirúrgica en el Servicio de Traumatología en dos periodos de tiempo: un primer grupo desde octubre de 2014 a enero de 2015 y un segundo grupo de abril a mayo de 2015. Entre estos dos estudios se realizaron varias actuaciones de mejora para conseguir una disminución del umbral de hemoglobina pretransfusional. Se evaluaron las características clínicas, motivo y momento de la transfusión, número de CH transfundidos y efectos adversos relacionados y se analizó si existían diferencias en la práctica transfusional antes y después de la intervención.

**Resultados:** De un total de 188 pacientes se excluyeron del análisis 10 (seis por neoplasia activa, un politraumatizado, un paciente cirrótico y dos por cirugía menor). Quedaron 147 en el primer grupo y 31 en el segundo. Los pacientes de ambos grupos eran similares excepto en el sexo y la edad, siendo mayor el porcentaje de varones en el segundo grupo y de edad más avanzada. La patología más prevalente en ambos fue la fractura de cadera (44 pacientes en el primero y 20 en el segundo) sin diferencias relevantes en sus características clínicas. La cifra de Hb pretransfusional antes del ciclo de mejora era  $8.7 \pm 1.4$  g/dl y ligeramente inferior ( $8.5 \pm 1$  g/dl) tras las medidas adoptadas. También se observó esta diferencia en la Hb alta que fue de  $10.6 \pm 1.1$  g/dl y de  $9.9 \pm 1.5$  g/dl respectivamente ( $p < 0.05$ ). En el primer grupo se transfundieron 83 pacientes (56.5%) y 20 (64.5%) en el segundo. Sin embargo, en el subanálisis de los pacientes con fractura de cadera, el porcentaje de pacientes que recibieron transfusión fue de un 82% en el primer grupo y un 70% en el segundo. Además el porcentaje de pacientes que solo recibieron 1 CH fue mayor en el segundo grupo (15% vs 7.2%).

**Conclusiones:** Tras la realización del ciclo de mejora se ha detectado una leve mejoría en la práctica transfusional objetivada en una menor cifra de Hb pretransfusional y sobre todo en la Hb alta. En el subgrupo de pacientes con fractura de cadera, se ha conseguido disminuir el porcentaje de pacientes que no precisaron transfusión. Se necesita analizar un mayor número de pacientes en el segundo grupo para confirmar estos datos preliminares.

**PB-014**  
**PACIENTES RH (D) NEGATIVOS TRANSFUNDIDOS CON CONCENTRADOS DE HEMATÍES RH (D) POSITIVOS. REVISIÓN DE CAUSAS Y CONSECUENCIAS EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL**

Vilches Moreno AS, Gómez Vázquez MJ, Jaro Arias E, Latorre González A

Hospital Universitario de Móstoles

**Introducción:** En algunas situaciones, es necesario transfundir concentrados de hemáties D+ a pacientes D-. Esto puede causar aloinmunización en el receptor ya que el antígeno D es altamente inmunogénico. Por tanto, este tipo de transfusión debe considerarse sólo en situaciones de emergencia y siempre que se haya descartado la pre-existencia de anti-D.

**Desarrollo:** Se han revisado los casos de pacientes Rh (D)- a los que se han transfundido concentrados de hemáties Rh (D)+ en nuestro centro desde el año 2008 hasta 2014 (ambos inclusive), las causas que motivaron la transfusión, las consecuencias y la aparición o no de aloinmunización. En nuestro centro, la transfusión de concentrados de hemáties Rh (D)+, en los últimos 7 años, constituye en torno al 66-68% del total de transfusiones anuales y sólo un mínimo porcentaje de media por año (0.009%) ha sido destinado a un paciente Rh (D)-.

Tabla 1.

Edad	Sexo	Grupo Sanguíneo	Diagnóstico Principal	Tipo de sangrado	Nº de unidades Rh(D)- transfundidas	Nº de unidades Rh(D)+ transfundidas	Total de unidades transfundidas
1 49	M	O-	Hepatopatía crónica VHC	Hemorragia digestiva alta	6	3	9
2 84	F	B-	GIST gástrico	Hemorragia digestiva alta	7	2	9
3 81	F	O-	Cirugía PTC	Postoperatorio	2	12	14
4 83	F	B-	Cirugía PTC	Postoperatorio	5	5	10
5 65	M	B-	Adenocarcinoma gástrico	Hemorragia digestiva alta	9	3	12
6 84	M	O-	Carcinoma Vesical	Hematuria	3	2	5
7 61	F	A-	Carcinoma renal	Intraoperatorio	27	10	37
8 78	F	O-	Fractura fémur	Postoperatorio	4	3	7

**Conclusiones:** Numerosos estudios demuestran que el antígeno D es altamente inmunogénico. Sin embargo, el número total de pacientes con aloinmunización D por transfusión de concentrados de hemáties Rh (D) incompatible es extremadamente bajo si tenemos en cuenta que la transfusión de unidades Rh(D)+ en pacientes Rh(D)- se reserva únicamente para situaciones de emergencia en las que se previenen altos requerimientos hemáticos en un corto periodo de tiempo.

**PB-015**  
**SOPORTE TRANSFUSIONAL RESTRICTIVO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO**

Touzón Andión MI, Varela Fernández A, Castro Fernández M, Gestal Pampín MJ, Moineiro Allegue S, García de Villaescusa Collazo R

**Introducción:** La anemia representa una de las patologías más prevalentes en la población general y constituye una entidad extremadamente frecuente en el paciente oncológico, frecuentemente infradiagnosticada e infratratada, representa un factor pronóstico negativo, incide negativamente en la calidad de vida y puede dificultar la respuesta a la quimioterapia y radioterapia. Los objetivos generales del tratamiento de la anemia son minimizar los síntomas y complicaciones sistémicas asociados a la hipoxia y mejorar la calidad de vida y supervivencia con una estrategia transfusional restrictiva (umbral transfusional 7g/dl, manteniendo cifras de Hb de 7-9 g/dl) en paciente anémico estable y permitiendo una reducción del número de transfusiones.

**Objetivo:** Caracterizar el umbral transfusional de nuestros pacientes, su uso óptimo y compararla con una estrategia transfusional restrictiva.

**Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo en pacientes oncológicos ambulatorios, ingresados y paliativos de los Servicios de Radioterapia, Oncología Médica y Onco-Hematología transfundidos con concentrados de hemáties (CH) en nuestro hospital desde el 1 de enero del año 2013 hasta el 29 de mayo del 2015. Los datos recogidos se sometieron a tratamiento estadístico descriptivo simple (IBM SPSS Statistics).

**Resultados:** Nuestro grupo de 371 pacientes oncológicos requirió un soporte transfusional de 1.028 unidades de CH, con una media de 2,7 unidades/paciente. De ellos, 268 pacientes recibieron entre 1 y 2 unidades, lo que representa un 70% del total de pacientes transfundidos. Además 15 pacientes oncohematológicos (4% del total de los transfundidos) requirieron de un mayor soporte transfusional y por lo tanto excluidos de la estrategia transfusional restrictiva.

**Conclusiones:** La transfusión de sangre alogénica (TSA) representa una medida muy útil, una opción rápida y viable para la mayoría de nuestros pacientes, pero constituye un recurso limitado y no exento de importantes complicaciones. El empleo de estrategias transfusionales restrictivas puede conseguir una reducción significativa de la demanda de transfusiones sanguíneas y contribuir a un uso más racional, seguro y eficiente de la TSA, en nuestra experiencia, el 96% de los pacientes oncológicos pudieron beneficiarse de una estrategia transfusional restrictiva.

**PB-016**  
**PLASMA FRESCO CUARENTENADO (PFCU) VERSUS PLASMA FRESCO INACTIVADO (PFI) EN EL TRATAMIENTO DE LA MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA (MAT) EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN UN CENTRO**

Arregui Morales P<sup>1</sup>, Quispe Cuba I<sup>1</sup>, Antelo Camaño M<sup>1</sup>, Zalba Marcos S<sup>1</sup>, Sanchez Anton P<sup>1</sup>, Aznar Moreno M<sup>1</sup>, Ayape Puyales ML<sup>2</sup>, Rodríguez Wilhelmi P<sup>2</sup>, Aoi Jauregui I<sup>1</sup>, Hamdi M<sup>1</sup>, Montoya Gonzalez M<sup>1</sup>, Garcia Ramirez P<sup>1</sup>, Alvarelos Outeiro M<sup>1</sup>, Olcoz Vidal M<sup>1</sup>, Ezpeleta Iraizoz I<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Hematología, Complejo Hospitalario de Navarra; <sup>2</sup>Banco de Sangre y Tejidos de Navarra

**Introducción:** Las MAT son un grupo de patologías caracterizadas por trombopenia, anemia hemolítica microangiopática, y lesiones en órganos diana. Las más importantes son la Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT) y el Síndrome Hemolítico Urémico (SHU), cuya incidencia se sitúa en 3-4 casos por millón de habitantes. El Recambio Plasmático (RP) intensivo precoz, administrado concomitantemente con tratamiento inmunosupresor, es crucial para el pronóstico de la enfermedad. Las principales complicaciones del RP son la obstrucción de la vía, la hipotensión, y la alergia. El PFCu ha sido la solución de elección para RP, pero la incorporación de nuevos productos obliga al estudio comparativo entre ellos.

**Material y Métodos:** Analizamos retrospectivamente todos los RP realizados en un centro desde 2005 hasta 2015. A todos los pacientes se les sometió a RP diario (1-1,5 vollemias) hasta alcanzar cifras de plaquetas superiores a 150.000/mm<sup>3</sup>. Realizamos un estudio comparativo del nº de RP realizados hasta alcanzar cifras objetivo. Comparamos a los pacientes que han recibido exclusivamente PFCu o más de un 80% del mismo, frente a RP realizados con >80% de PFI (sistema Mirasol®). Simultáneamente se han recogido los datos de reacciones adversas en ambos grupos.

**Resultados:** Se realizó RP en 16 pacientes: 10 casos de PTT y 6 de SHU (2 atípicos). Los diagnósticos concomitantes fueron: 3 neoplasias, 7 enfermedades autoinmunes (5 LES, 1 síndrome de Sjögren, 1 Espondiloar-

trosis) y el resto idiopáticas. Cuatro casos debutaron durante una gestación. Recibieron más de un 80% de PFCu 13 pacientes, y >80% de PFI 3. La media de recambios en el primer grupo (PFCu) fue de 8,9 (mínimo 2, máximo 27, mediana 5). En el segundo grupo la media fue de 11,33 (mín 4, máx 23, mediana 7). Se excluyeron para este análisis de datos a dos pacientes del grupo de PFCu, uno por éxitus (secundario a neoplasia de base), y otro paciente que requirió un recambio aislado. Se detectaron 5 reacciones, todas ellas alérgicas y de carácter leve. Con el PFCu se registraron 4 casos (30,7% de los pacientes), y con el PFI 1 caso (33,3%). No fue necesario suspender el procedimiento en ninguno de los casos.

**Conclusión:** El estudio abarca un período de 10 años, sin embargo, los datos son limitados, sin poder llegar a la significación estadística, por lo que se requieren estudios multicéntricos. El grupo de PFCu requirió menor nº de recambios plasmáticos, sin poder demostrar que la diferencia sea representativa. La proporción de reacciones adversas fue equiparable entre ambos grupos. El PFI mediante el sistema Mirasol® es una alternativa factible al PFCu, para el recambio plasmático en pacientes de SHU y PTT.

## Biología Hematológica: Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular

### PB-017

#### EFICIENCIA EN EL DESPISTAJE DE HPN EN PACIENTES CON TROMBOSIS

Viedma Gallego J, Moreno M, Lemes A, Balda I, Fiallo D, De la Iglesia S, Molero T

Hospital Universitario Gran Canaria Doctor Negrín

**Introducción:** La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) es una rara enfermedad clonal asociada a hemólisis crónica intravascular y activación plaquetaria que provoca trombosis, insuficiencia renal y, en general, un empeoramiento de la calidad de vida. Por estos hechos y el interés actual de la enfermedad por una nueva alternativa terapéutica que mejora el pronóstico de estos pacientes, se genera una tendencia a considerar HPN en todo paciente joven con trombosis sin causa justificante.

**Objetivo:** Nuestro objetivo es estudiar la rentabilidad diagnóstica del despistaje de HPN en pacientes menores de 55 años que presentaron un episodio de trombosis venosa o arterial sin factor desencadenante previo.

**Pacientes, material y método:** Estudio prospectivo y secuencial de pacientes menores de 55 años que sufrieron un episodio trombótico y cuyos datos han sido recogidos en una base de datos de nuestra Unidad desde marzo/2014 hasta la actualidad. Se incluyeron pacientes sin factores desencadenantes de trombosis, independientemente de los factores predisponentes (tabaco, HTA, DM, obesidad, trombofilia, dislipemia, toma de ACHO). Aparte se recogió el territorio donde se produjo la trombosis. Se completó con despistaje de trombofilia congénita y adquirida. Se realizó estudio de hemólisis con determinación de niveles de haptoglobina y otros parámetros bioquímicos relacionados con hemólisis intravascular, así como identificación de clona HPN por Acs monoclonales por citometría de flujo (FlaerFITC/CD64PE/CD45ECD) CD14PCy7/CD15APC/CD16APC-AF750).

**Resultados:** El grupo de estudio se compone actualmente de 28 pacientes (14 varones y 14 mujeres) con edad media de 42 años del evento trombótico. En ningún paciente se objetivó datos de hemólisis, con una media de haptoglobina de 128.4 (45.6-298) ni se identificó clona HPN. De todos los pacientes 9 (32%) no presentaba factores de riesgo trombótico. Sólo 2 (7%) de ellos padeció la trombosis en territorio arterial. De todas las trombosis, 24 (85.71%) correspondían a territorio venoso profundo en MMII y/o embolismo pulmonar

**Conclusión:** De nuestro estudio, si bien se compone de un reducido tamaño muestral, se concluye que el despistaje de HPN en pacientes con trombosis en territorio venoso profundo en MMII y/o embolismo pulmonar sin factor desencadenante no resulta rentable. Esta rentabilidad no se modifica si se tiene en cuenta la ausencia de factores predisponentes (32% de ellos no los tenían). Sin embargo, son pocos los pacientes incluidos en nuestra base que padecieron evento trombótico fuera de la localización mencionada o evento arterial (solo 14%). Considerando que el perfil de trombosis que se ha descrito en HPN incluye territorio arterial y territorios venosos atípicos, deberá plantearse la posibilidad de descartar esta patología en pacientes con este perfil de trombosis. Para ello será necesario una colaboración estrecha así como una actualización de la HPN en aquellos servicios que tratan con este tipo de eventos.

### PB-018

#### RELEVANCIA DEL PORCENTAJE DE HEMOFAGOCITOSIS EN ASPIRADOS MEDULARES DE PACIENTES CON SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO REACTIVO

Knight Asorey T<sup>1</sup>, Prats Martín C<sup>1</sup>, Morales Camacho RM<sup>a1</sup>, Pérez López O<sup>1</sup>, Gallo Caverro D<sup>1</sup>, Herrera M<sup>a</sup>A<sup>1</sup>, Borrero JJ<sup>2</sup>, Pérez-Simón JA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UGC Hematología y Hemoterapia, Hospital U. Virgen del Rocío. Sevilla,

<sup>2</sup>UGC Anatomía Patológica, Hospital U. Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** El síndrome hemofagocítico reactivo (SHFr) es una enfermedad grave cuyo diagnóstico se apoya en criterios clínicos, analíticos e histopatológicos acordados por "The International Histocyte Society" (IHS) en 2004. La hemofagocitosis es un criterio considerado desde el punto de vista histológico. El aspirado de médula ósea (AMO) ofrece información objetiva del porcentaje de histiocitos, su grado de activación y la presencia de fenómenos de hemofagocitosis, no habiéndose esta-

blecido claramente la importancia de este dato en el diagnóstico o pronóstico del proceso.

**Objetivos:** Determinar citomorfológicamente los porcentajes de macrófagos y de hemofagocitosis observados en AMO de una serie de pacientes con SHFr. Evaluar su posible impacto sobre la supervivencia. Describir las características clínicas y de laboratorio de esta serie.

**Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de SHFr (IHS 2004) con hemofagocitosis en AMO entre 2008 y 2015. La revisión citomorfológica se realizó por citohematólogos. El porcentaje de macrófagos se estableció sobre un recuento mínimo de 500 células. Se recogieron datos clínicos y analíticos al diagnóstico, tratamiento y evolución. Para el análisis estadístico se utilizó SPSS v19.0.

**Resultados:** 21 pacientes con mediana de edad 50 años (rango 6 meses-81 años), 11 hombres y 10 mujeres. Las etiologías fueron: linfoma 7/21 (33%); infecciones 7/21 (33%), de éstas 4 por VEB, 2 leishmaniasis y 1 citomegalovirus; enfermedades autoinmunes 2/21 (10%); otras causas (neoplasia sólida, cirugía) 2/10 (10%), e idiopáticas 3/21 (14%). Al diagnóstico 19/21 (90%) presentaron fiebre y 17/21 (80%) esplenomegalia. Se observó monocitopenia en 5/21 (24%); bicitopenia 7/21 (33%) y pancitopenia 9/21 (43%). La mediana de los parámetros bioquímicos analizados fue: ferritina 1.727 mcg/L (rango: 25- 40.000, hiperferritinemia en 16/21); triglicéridos 263 mg/dL (rango: 50-791, hipertrigliceridemia en 10/21); LDH 512 U/L (rango: 111-2.149); 6/20 (30%) presentaron hipofibrinogenemia. Se diagnosticaron con un AMO 14 pacientes (67%); 6 (29%) necesitaron dos, y 1 (5%) precisó un tercer aspirado. La mediana de macrófagos hallados fue 1,3% (rango: 0,5-90) y de macrófagos con hemofagocitosis 22,5% (rango: 0,5-75%). Del total de la serie, 8 pacientes (38%) se trataron según protocolo IHS incluyendo etopósido; 7 (32%) con quimioterapia dirigida al linfoma, 2 (10%) corticoterapia, 2 (10%) terapia antiinfecciosa y 2 (10%) no se trataron. 9/21 pacientes (43%) fueron éxitus debido al SHFr con mediana de supervivencia 18 días (3-126 días). Los pacientes con un porcentaje de macrófagos >1,3% presentaron mediana de supervivencia inferior a los que presentaban un porcentaje más bajo (mediana: 55 días frente a 298); igualmente los pacientes con un porcentaje de macrófagos con hemofagocitosis >22,5% tuvieron menor supervivencia que los que los presentaban un porcentaje más bajo (mediana: 58 días frente a 219); sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

**Conclusiones:** Destacamos la relevancia para el diagnóstico de SHFr del porcentaje de macrófagos con hemofagocitosis en el AMO (Mediana 22,5% en comparación con el porcentaje de macrófagos sobre la celularidad total (Mediana 1,5%). Se observa una tendencia a menor supervivencia en el grupo de pacientes con mayor porcentaje de macrófagos y de fenómenos de hemofagocitosis, sin que esta diferencia mostrara significación estadística.

## PB-019

### ¿QUE VALOR TIENE LA BAJA CARGA ALÉLICA EN LA MUTACIÓN JAK2 V617F?

Torres Miñana L, Moreno M, Cruz N, Gonzalez J, Santana G, Bilbao C, Gomez-Casares MT, Molero T

HUGC Dr Negrín

**Introducción:** La presencia de la mutación JAK2 V617F en neoplasias mieloproliferativas (NMP) se ha asociado con diferentes características clínicas y de laboratorio. Publicaciones recientes han buscado un valor predictivo de la carga alélica de la mutación JAK2V617F con supervivencia y pronóstico, encontrando una relación entre carga alélica alta y bajos niveles de hemoglobina, mayor esplenomegalia, aumento de las trombosis venosas y un mayor riesgo de sangrado. En este estudio se comparan las características clínicas y hematológicas de pacientes con baja carga alélica con los de alta carga alélica.

**Material y Métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo, donde se han seleccionado 89 muestras de sangre periférica de pacientes con NMP Ph-negativo. 45 hombres y el resto mujeres, con edades comprendidas entre 27 y 86 años (mediana de 53 años). Se ha analizado el estado de JAK2V617F, la carga alélica de esta mutación y su relación con parámetros clínicos y hematológicos. Se decidió de forma arbitraria establecer los niveles de mutación del 10% para dividir las cargas alélicas en altas y bajas. El análisis estadístico se realizó mediante el test exacto de Fisher para las variables categóricas, el test U Mann-Whitney para las variables continuas y Shapiro Wilk para hallar la normalidad de las variables cuantitativas. El valor de p fue 0,05. Para todo esto se utilizó el programa SPSS(v. 15.0).

**Resultados:** En nuestra serie el 20.2% de los casos presentaba una baja carga alélica (PV 1/46, TE 14/34, MF 3/9) que no se correlacionó con ninguna de las variables recogidas. Entre los pacientes con PV hubo uno sólo con baja carga y no presentó ningún episodio de trombosis arterial mientras que el resto de pacientes con alta carga presentaron una incidencia del 20% de trombosis arteriales ( $p>0,05$ ). Resultados similares se obtuvieron al analizar las trombosis venosas, con una incidencia del 20% de casos en pacientes con elevada carga comparado con el 0% que se encontró en el paciente con baja carga. En el grupo de pacientes con TE se observó un 6% de casos de trombosis arterial en el grupo de alta carga alélica, mientras que en el grupo de baja carga la incidencia fue del 3%. Respecto a la incidencia de trombosis venosa, esta fue de un 14,3% en pacientes con baja carga alélica, y del 20% en el grupo de elevada carga. No se observó ninguna relación entre la necesidad de transfusiones, flebotomías o sangrados entre uno y otro grupo. Los pacientes con TE y baja carga alélica requerían en menos ocasiones el uso de hidroxiurea ( $p=0,035$ ). Además e encontró que un 17% de las muertes se daba en los pacientes con baja carga alélica mientras que el porcentaje en el grupo de alta carga alélica era del 83%.

**Conclusiones:** De acuerdo con nuestros resultados, pacientes con NMP y baja carga alélica de JAK2 V617F presentan menor riesgo tanto de trombosis arterial como venosa. Pacientes con TE y baja carga alélica requieren menos frecuentemente tratamiento citorredutor.

## PB-020

### REPORTE DE CASOS DE DOS HERMANAS CON HIPOPLASMINOGENEMIA TIPO I

Quispe Cuba I, Redondo Izal AM, Hamdi Djatri M, Arregui Morales P, Aoi Jauregui I, Garcia Ramirez P, Montoya González M<sup>o</sup>C, Alvarellos Outeiro M, Millacoy Austenrritt P, Zabalza San Martin A, Gomez Arteta E, Paloma Mora M<sup>o</sup>J

Complejo Hospitalario de Navarra

**Introducción:** La hipoplasminogenemia (HPG) tipo I es una enfermedad sistémica rara caracterizada por la alteración de la fibrinólisis extracelular, con formación de seudomembranas duras (ricas en fibrina) en la mucosa o durante la curación de heridas. La prevalencia de HPG es 1.6 / 1000000. Aunque la mayoría de casos son esporádicos, se ha descrito una herencia autosómica recesiva. La HPG severa está causada por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen del plasminógeno (6q26).

**Caso Clínico:** Presentamos los casos de dos hermanas consanguíneas con déficit de plasminógeno diagnosticadas a los 24 y 18 años. La hermana mayor presentó conjuntivitis leñosa desde los 3 meses hasta 5 años de edad con membrana residual en ojo derecho; y desde los 6 años episodios de probable vaginitis leñosa con cierre de vagina que requirió cirugía. La hermana pequeña inició clínica a los 10 meses de vida siendo diagnosticada de probable cuerpo extraño ("plástico") en vagina y posteriormente vaginitis persistente. A los 13 años cierre de vagina que también necesito intervención. Ambas hermanas continuaron con clínica de leucorrea durante años y con seguimiento en las consultas de Ginecología y Hematología. Ante la alta sospecha de hipoplasminogenemia tipo I se realizó medición de plasminógeno cuantitativo por técnica de IZASA obteniéndose un déficit de 25% y 14% respectivamente. Además se hizo un estudio genético familiar de ADN en sangre periférica encontrándose dos mutaciones en heterocigosis compuesta en gen PL6 de las dos hermanas (heterocigosis para mutación pK38E y pR532H). Ambos padres presentaron un déficit, aunque, leve de plasminógeno sin ninguna sintomatología. El padre tenía un PG cuantitativo de 62% con mutación pR532H en heterocigosis en el exón 13; y la madre un PG cuantitativo de 53% con mutación pK38E en heterocigosis en el exón 2. Previamente al diagnóstico, las pacientes estuvieron recibiendo anticonceptivos orales. Al no presentar riesgo de complicaciones trombóticas se continuó con dicha pauta recomendándose sólo de gestágenos.

**Resultados:** En los casos presentados, el déficit de plasminógeno se relacionó con trastornos genéticos heredados de manera autosómica recesiva de ambos padres. Esta enfermedad no tiene un tratamiento específico, pero es posible controlar algunos síntomas, como el de la vaginitis leñosa con derivados de progesterona sintéticos. Las pacientes no presentaron clínica de trombofilia durante la evolución de la enfermedad.

**Discusión:** Las manifestaciones clínicas más comunes de la HPG son la conjuntivitis y la vaginitis leñosa; los síntomas empiezan, por lo general, en la primera infancia. Los desencadenantes pueden ser microtraumatismos (por polvo o cuerpos extraños), procedimientos quirúrgicos o inflamación local. Otras áreas afectadas incluyen la parte superior

(periodontitis leñosa) e inferior (úlceras duodenales) del tracto gastrointestinal, el árbol respiratorio (laringitis pseudomembranosa, bronquitis y neumonía) y otros niveles del tracto genital femenino (cervix, trompas de Falopio, ovarios y endometrio). Se sabe que este déficit no es un factor de riesgo de trombosis. Finalmente, no existen tratamientos establecidos para las diferentes afectaciones multiorgánicas pero se han reportado control de la vaginitis con derivados de progesterona sintéticos o progesterona nativa o DIU con progesterona o altas dosis de corticosteroides.

**PB-021**

**CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA EN EL ESTUDIO DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS ENTRE TÉCNICAS CONVENCIONALES Y CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIPARAMÉTRICA EN NUESTRO CENTRO**

Almela Rambla S, Mas Esteve M, Mas Esteve E, Viciano Delibano E, Gimeno Brosel MT, Serrano Picazo L, Fernandez-Delgado Monparler M, García Boyero R, Clavel Pia Juana M, Gascon Buj A, Blanquer Cots A, Caceres Sansaloni A, Guinot Martinez M, Cañigral Ferrando G

Hospital Universitario General de Castellon

**Introducción:** El FCM-score (FMC-S) o score de Ogata (SO) es una herramienta validada por European LeukemiaNET para contribuir al diagnóstico por citometría de flujo (CMF) de síndromes mielodisplásicos, especialmente en zonas grises cuando la morfología y la citogenética son indeterminadas. Consta de 4 ítems (% mieloblastos CD34+, % células progenitoras B, ratio MFI CD45 linfocitos/MFI CD45 mieloblastos CD34+ y ratio SSC granulocitos/SSC linfocitos) con cut-offs determinados, puntuando cada desviación 1 punto (siendo altamente sugestivo de SMD cuando éste es  $\geq 2$ ).

**Objetivo:** Correlacionar los resultados de técnicas habituales (citogénica y morfología óptica) con los obtenidos por CMF basándose en el SO en nuestro centro y sus áreas de referencia.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de muestras de médula ósea por CMF vs técnicas convencionales de filiación de SMD. Período de estudio: 2011 al 2015. n: 33 (17 hombres y 16 mujeres) (edad media: 64.97 años, rango de edad de 22 a 97 años). Por citomorfología: 9 no patológicos, 3 CRDU, 2 ARS, 2 CRDM, 3 AREB-1, 3 AREB-2, 2 5q-, 5 SMD/SMP, 1 SMD secundario al tratamiento. Procesado de la muestra (CMF): Médula ósea en tubo de EDTA, lisada mediante técnica "bulk lysis" y marcada con anticuerpos monoclonales (CD45, CD34, CD10, CD13). Se adquieren 100.000 eventos con FACSCanto II. Análisis: Infinicyt 1.6. Estadísticos: SPSS 21.0 for Mac.

**Resultados:** De los 33 pacientes obtenidos 3 fueron excluidos del análisis final por carecer de datos fundamentales para la interpretación. De los 30 analizados se produjo una correlación positiva (técnica convencional/SO) en 27 de ellos (y una negativa en 3 de ellos. Resultando por tanto una tasa de acierto del 76,67% y una de error del 23,33%. En nuestra experiencia el SO presenta una S:78,95%, una E:77,78%, un VPP: 93,75% y un VPN: 63,64%.

**Conclusiones:** Según nuestra experiencia, el SO es un score válido para el diagnóstico de los SMD. La S y E es comparable a las objetivadas en otras cohortes publicadas. La S y E podría aumentar añadiendo scores para la valoración de la displasia en serie roja y megacariocítica. La CMF no sustituye al diagnóstico morfológico ni citogenético de los SMD pero los complementa.

**PB-022**

**MUTACIÓN SERINE/ARGININE - RICH SPLICING FACTOR 2 (SRSF2) EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)**

Martinez Losada C<sup>1</sup>, Garza E<sup>2</sup>, Borgia L<sup>2</sup>, Piredda L<sup>2</sup>, Catalano G<sup>3</sup>, Lo Coco F<sup>3</sup>, Noguera N<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. IMIBIC. Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba (Córdoba, España)., <sup>2</sup>Laboratorio de Neuro-Oncohematología, Fundación Santa Lucía (Roma, Italia)., <sup>3</sup>Departamento de Biopatología, Universidad Tor Vergata (Roma, Italia)

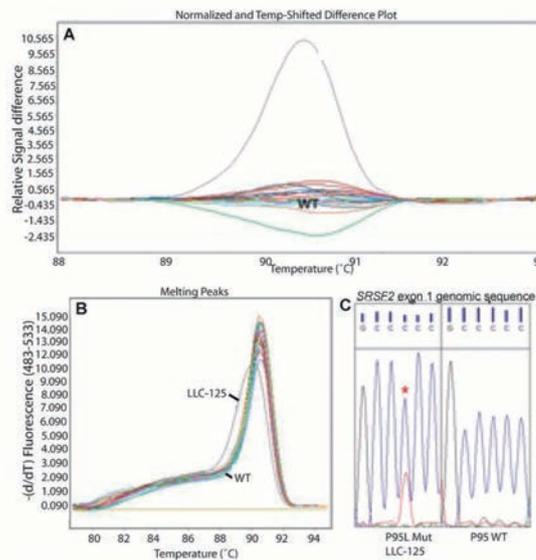
**Introducción:** En los últimos años ha habido un interés creciente en el funcionamiento del espliceosoma. Se conoce la participación de mutaciones en los factores del splicing en la aparición de diversas neoplasias. En leucemia linfática crónica (LLC), un 15% de los pacientes presentan mutaciones en el gen splicing factor 3B subunit 1 (SF3B1), asociándose con un mal pronóstico de la enfermedad. Serine-Arginine Splicing Factor

2 (SRSF2) es otro factor de splicing del pre-ARN mensajero, presente en varias enfermedades hematológicas, como síndromes mielodisplásicos o leucemia mielomonocítica crónica. En nuestro conocimiento, no hay datos disponibles sobre la frecuencia de SRSF2 en pacientes con LLC.

**Objetivo:** Estudiar la frecuencia de la mutación srsf2 en pacientes con diagnóstico de LLC.

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.**

Parámetros	Categoría	Población estudiada (n=110)
Género	Varón (%)	57(51.8%)
Edad (mediana años); Rango		64 (39-83)
Estadio RAI	0	37 (33.6%)
	I-II	73 (66.4%)
Leucocitos (x109/L), mediana (rango)		19,52 (7,64-270,38)
Linfocitos (x109/L), mediana (rango)		13,70 (4,20-258,30)
Beta-2-microglobulina	Nivel elevado (%)	28 (25,5%)
Cariotipo por hibridación fluorescencia in situ (FISH)	Normal	26 (23.6%)
	Riesgo alto	38 (34.5%)
	Delección 13p	46 (41.8%)
Linfadenopatía/esplenomegalia al diagnóstico	Presencia	37 (33,6%)
Masa Bulky	Presencia	4 (3,6%)
Tiempo duplicación linfocitaria	<12 meses	36 (32,7%)
Necesidad de tratamiento	SI	81 (73,6%)
Primera línea de tratamiento	FC	53 (48,18%)
	R-FC	5 (4,54%)
	R-Bendamustina	10 (9,09%)
	Leukeran+R	3(2,72%)
	Leukeran	8(7,27%)
Días en comenzar tratamiento, mediana (rango)		977 (7-3935)
Infección grado IV		19 (17,3%)
Respuesta a tratamiento	RC	50 (61,73%)
	RP	24 (29,63%)
	Fallo/progresión	1 (1,23%)
	No evaluable	6 (7,41%)
Recaida en pacientes que alcanzaron RC		18 (36%)
Días a la recaída		1258 (386-2725)



**Figura 1. Resultados HRM y secuenciación directa Sanger.**

**Pacientes y Métodos:** Estudio transversal de 115 pacientes diagnosticados de LLC en el Hospital Sant Eugenio de Roma. Los datos clínicos de los pacientes se recogen en la tabla 1. Previo consentimiento informado, obtuvimos las células mononucleares procedentes de muestras de sangre periférica y, posteriormente, se extrajo el ADN genómico usando un KIT de purificación basado en columnas (DNeasy® Blood & Tissue kit QIAGEN Valencia CA. USA). En todos los pacientes se estudio la mutación SRSF2 mediante test de análisis High Resolution Melting (HRM). Los resultados positivos serían confirmados mediante análisis de secuenciación directa sanger usando ABI Genetic Analyzer 3130® platform (Applied Biosystems Inc., Foster City, CA)

**Resultados:** Encontramos un solo caso positivo mediante HRM que fue confirmado mediante secuenciación directa sanger (Figura 1). En este paciente la enfermedad se caracterizó por una importante heterogeneidad clínica, alternando episodios de rápida progresión y otros de estabilización de la enfermedad. Al diagnóstico el paciente presentaba en el FISH 13q- como única alteración y ZAP-70. Además, se estudiaron las mutaciones en NRAS, KRAS, TP53, NOTCH1 y SF3B1 que fueron negativas.

**Conclusiones:** La mutación SRSF2 está raramente presente en pacientes con LLC, por lo que no debe ser incluida en el perfil molecular diagnóstico. El uso de métodos de detección más sensibles, tales como next generation y ultra- deep sequencing, permitirían mejorar el entendimiento de la arquitectura molecular de la LLC, el papel que juegan las mutaciones en el metabolismo celular y su impacto en el curso clínico.

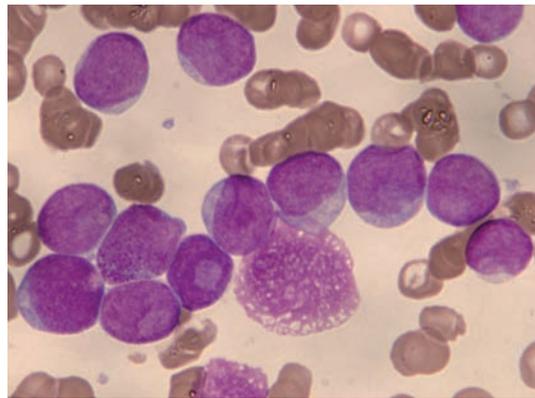


Figura 1.

**PB-023**

**INCLUSIONES NUCLEARES QUE ORIENTAN A ALTERACIONES MOLECULARES EN LEUCEMIAS AGUDAS: 2 CASOS CON INCLUSIONES CUP-LIKE**

Kestler Gonzalez K, Arbelo Granado E, Rodriguez Fernandez A, Rojas Noboa J, Dominguez Velazquez N, Fernandez Roman I

Hospital Universitario Virgen Macarena-Rocio

**Introducción:** La clasificación actual de la OMS para Leucemias Mieloides Agudas (LMA) combina hallazgos morfológicos, inmunofenotípicos y moleculares. La duplicación interna del tándem del gen FLT3 y la mutación en el exón 12 del gen Nucleofosmina NPM1 son alteraciones genéticas conocidas en la LMA y se asocian a blastos con inclusiones nucleares conocidas como invaginaciones en huella dactilar (IHD), tipo “cup-like” o “fish-mouth”.

**Método:** Revisión de dos casos de LMA con características analíticas y morfológicas específicas. Caso 1: Mujer de 66 años que consulta por sospecha de trombosis venosa profunda, se objetiva leucocitosis, anemia, plaquetopenia, elevación de DimeroD y LDH, con ecodoppler de miembro inferior normal. El frotis de Sangre Periférica (FSP) compatible con leucosis aguda. En estudio de Médula Osea (MO) hay 88% de blastos (6% con imagen de IHD) y ausencia de serie megacariocítica. Inmunofenotipo informado como presencia de un 96.5% blastos, CD34-, cMPO+ y HLADR-. El cariotipo normal con NPM1 y FLT3 positivo. Se inicia tratamiento según protocolo PETHEMA (3+7) con adecuada tolerancia, pero en el día +18 la paciente desarrolla una hemorragia intraparenquimatosa y fallece. Caso 2: Hombre de 81 años que consulta por infección respiratoria, presentando leucocitosis, anemia y plaquetopenia, elevación de DimeroD y LDH. FSP con 32% blastos con IHD. Estudio de MO con 86% blastos (7% con IHD). En Inmunofenotipo de MO, 91% blastos, CD34-, MPO+, HLADR-, cariotipo normal con NPM1 y FLT3 positivo. Se inicia tratamiento de soporte e hidroxicarbamida. Presenta evolución tórpida, desencadenando en fallecimiento por insuficiencia respiratoria en el día +16.

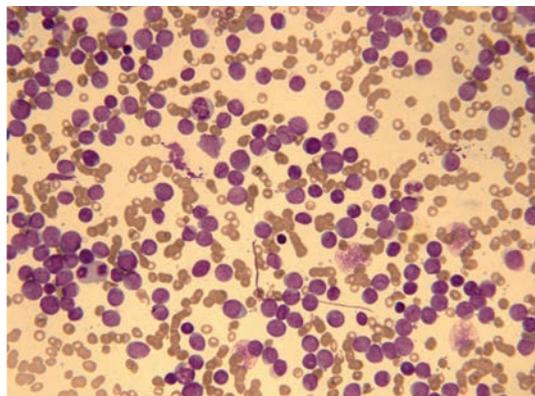


Figura 2.

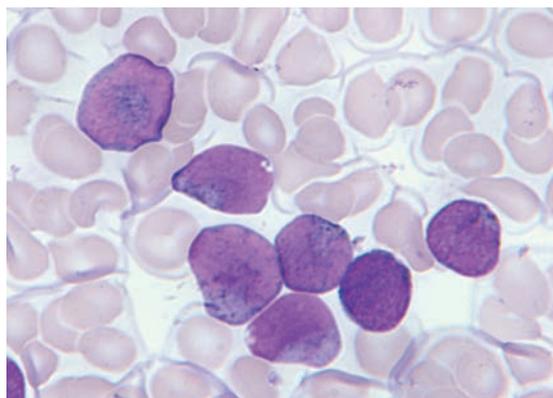


Figura 3.

Tabla 1.

	Caso #1	Caso #2
Paciente	Mujer 66 años	Hombre 81 años
Hemoglobina	9	7.1
Leucocitos	234.500	150.200
Plaquetas	79.000	55.000
DimeroD	3585	5598
MO	Blastos 88% Linfocitos 9.25%	Blastos 86% Linfocitos 9.5%
CMF	Imagen huella dactilar 6% CD34-, MPO+, HLA DR-	Imagen huella dactilar 7% (FSP 32%) CD34-, MPO+, HLA DR-
FLT3	+	+
NPM1	+	+
FISH:		
MLL	-	-
PML-RARA	-	-
BM:		
PML-RARA	-	-
inv16	-	-
AML1-ETO	-	-
Cariotipo	Normal	Normal

**Análisis:** Con diferencia de 20 días en enero de 2015, acuden a Urgencias de nuestro hospital 2 pacientes con prototipo distinto, diagnosticándose de LMA sin maduración con morfología tipo “cup-like”. Entre los hallazgos característicos que tenían en común se encuentra una hiperleucocitosis, elevación de Dimero D (>500), cariotipo normal e inmunofenotipo característico (CD34-, HLADR- y CMPO+). Ambos pacientes presentaron en MO blastos sin Bastones de Auer, tipo cup-like hipogranular, que para ser significativa requiere más de 10% de los blastos con invaginación del núcleo mayor al 25% de este. Como causa para este hallazgo morfológico se considera que NPM1+ causa cambios en el envoltorio del núcleo, aumentando su flexibilidad y creando esta hendidura. Al microscopio electrónico, los blastos presentan un acúmulo de organelos citoplasmáticos en la porción hendida, en lugar de un cambio primario del núcleo. Algunas revisiones han sugerido mayor población de blastos con estas características en FSP que en MO. Estos hallazgos clínicos, morfológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos se correlacionan con la presencia de NPM1+ y/o NPM1+FLT3+, mas que solo con FLT3+. No se ha encontrado mayor incidencia en un grupo étnico o por sexo, aunque si una remisión completa mas rápida (sin afectar supervi-

vencia). Estos hallazgos no son exclusivos de LMA con estas características, aunque si existe una mayor posibilidad de encontrarlos. En la actualidad la presencia conjunta de estos hallazgos morfológicos, moleculares e inmunofenotípicos no constituyen una entidad independiente, habrá que esperar a futuras actualizaciones en la clasificación de las Leucemias Agudas para comprobar si se llega a considerada como variedad independiente.

**PB-024**

**ABERRACIONES GENÓMICAS ADICIONALES IDENTIFICADAS MEDIANTE ARRAY CGH/SNP EN UNA NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA CRÓNICA CON T(7;12) Y DELECIÓN 13Q**

Alamo Marzo JM<sup>1</sup>, Merino Ponce MD<sup>1</sup>, García Climent A<sup>1</sup>, Jaen Jorquera A<sup>1</sup>, Blasco Barbero A<sup>1</sup>, Aguilar Segura MS<sup>1</sup>, Navarro De Miguel M<sup>1</sup>, Murtula Corbi A<sup>1</sup>, Marco Rico A<sup>2</sup>, Beneit Villena P<sup>2</sup>, Fernandez JA<sup>2</sup>, Sanchez Majano JL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Inmunológico Alicante, <sup>2</sup>Hospital De San Juan

Las Neoplasias Mieloproliferativas (NPM) Philadelphia negativas son enfermedades heterogéneas. El empleo del cariotipo asociado a la determinación de alteraciones moleculares (JAK-2, CALR) está afeanzado en la práctica clínica diaria. Las anomalías citogenéticas más frecuentes son la delección 20q, delección 13q, delección 12p, trisomía 8, trisomía 21 y alteraciones de los cromosomas 7 y 9. En el momento diagnóstico de un paciente varón de 73 años se detecta un cariotipo con t(7;12)(q22;q24.3) (no descrita previamente en la bibliografía consultada) y delección 13q. Se procede a la confirmación de la delección mediante FISH y se practica Array Hematológico para confirmar y detectar posibles anomalías adicionales.

**Métodos:** El análisis cromosómico se realizó mediante cultivo celular de corto plazo con un conteo de 20 metafases en Bandas GTG. Las imágenes se procesaron con el sistema Ikaros de Metasystems (ISCN 2013). La hibridación *in situ* fluorescente (FISH) se realizó con sonda LSI 13q14 siguiendo las normas del fabricante (Vysis). Las imágenes se procesaron con los sistemas IKAROS y Metacyte de Metasystems respectivamente. Informe según ISCN 2013. Estudio de array Hematológico CGH/SNP CGX Onco de Perkin Elmer en ADN extraído mediante Archive Pure DNA Cell/Tissue Kit (Fisher) a partir muestra de médula ósea (EDTA). Como control se utilizó ADN referencia Agilent. Lectura en scanner SCANRI (Perkin Elmer)

**Resultados:** Citogenética: 46,XY,t(7;12)(q22)(q24.3),del(13)(q12q14)[8]/46,XY[12] FISH: nuc ish 13q14.3(D13S319x1)[84/200]. Resultado ISCN(2013): arr[hg19]7q22.1(101,179,998-101,660,041)x1~2,7q34q36.1(143,079,137-151,952,853)x1,12q24.31(122,734,984-123,934,504)x1~2,13q13.1q14.3(33,150,787-53,288,625)x1

**Conclusiones:** La técnica de array-cgh detectó las deleciones previas a los puntos de rotura de la t(7;12) reportada citogenéticamente. Confirmó la delección 13q y detectó una anomalía adicional (delección de 8.87 Mb en 7q34). El papel del Array CGH/SNP en el diagnóstico de las NPM y de otras entidades hematológicas va a revolucionar el diagnóstico y el pronóstico de las mismas al aumentar considerablemente la resolución del estudio del genoma respecto al cariotipo convencional.

**PB-025**

**LACTANTE CON LEUCEMIA AGUDA DE LINAJE AMBIGUO Y T (4;11) (Q21;Q23)/REORDENAMIENTO MLL-AF4**

Ancín Arteaga I<sup>1</sup>, Landeta E, Amarika I<sup>1</sup>, Maruri N<sup>2</sup>, Olivares N<sup>2</sup>, Riñón M<sup>2</sup>, López Ariztegui MA<sup>3</sup>, García Naveda L<sup>3</sup>, López Almaraz R<sup>4</sup>, Adán R<sup>4</sup>, Etxebarria A<sup>4</sup>, García Ariza M<sup>4</sup>, Astigarraga I<sup>4</sup>, Piñán MÁ<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hematología, Hospital Universitario Cruces, <sup>2</sup>Inmunología, Hospital Universitario Cruces, <sup>3</sup>Genética, Hospital Universitario Cruces, <sup>4</sup>Pediatría, Hospital Universitario Cruces, <sup>5</sup>Hematología, Biología molecular, Hospital Universitario Cruces

**Introducción:** La leucemia aguda con alteración del 11q23/MLL se incluye dentro de las leucemias de linaje ambiguo. Es poco frecuente, propia de la infancia, confiere muy mal pronóstico y se asocia a supervivencias muy cortas a pesar del tratamiento.

**Caso Clínico:** Lactante de 7 meses de edad que ingresa por malestar y vómitos alimenticios de 24 h de evolución. 13 horas después presenta desconexión con el medio y movimientos tónico-clónicos de ESI. Exploración física: Febrícula. Palidez mucocutánea. Hematomas y equimo-

sis en esternón y muslos. Adenopatías inguinales y laterocervicales. Esplenomegalia y hepatomegalia palpables. Exploración neurológica normal. **TAC craneal:** hemorragia subaracnoidea frontal derecha. Analítica: Hb 41 g/L, VCM 82,6 fL, Plaquetas 27x10<sup>9</sup>/L, Leucocitos 288,7x10<sup>9</sup>/L. (93% células blásticas, 3% cayados, 4% linfocitos, 1 eritroblasto/ 100 células). Coagulación: IP 27%, INR 2,80, APTT 46 seg, Fibrinógeno funcional <50 mg/dl. LDH 1695 U/L, Ácido úrico 7,29 mg/dl. Aspirado medular: infiltración masiva por 91% de células blásticas de tamaño grande, alta relación núcleo-citoplasmática, núcleo irregular de cromatina laxa, nucleolo único frecuente y citoplasma muy basófilo de contorno irregular con frecuentes proyecciones y con numerosas vacuolas de pequeño tamaño. Mieloperoxidasa y PAS negativos. AlfaNaftilesterasa positiva (20%).

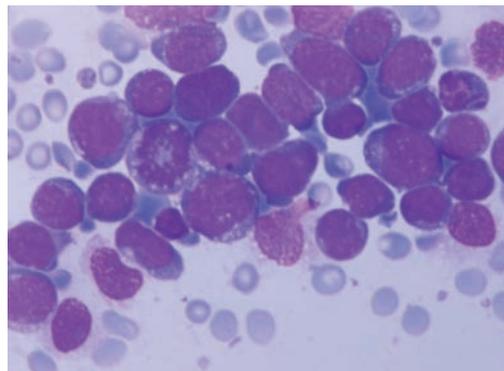


Figura 1.

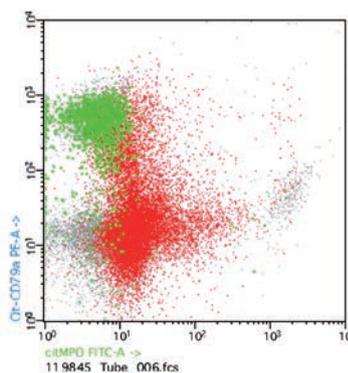


Figura 2.

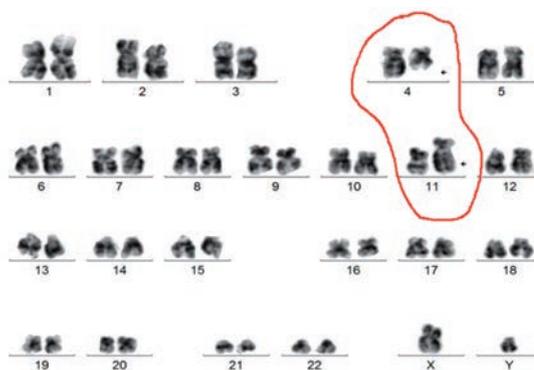


Figura 3.

**Inmunofenotipo:** Se observan dos poblaciones: 45% Monoblastos (en rojo) CD45low+/CD34-/CD117-/citCD3-/citMPO(-/low+), CD33bright+/CD15het+/CD13-/HLADR+/NG2+/CD64+/CD14-/CD4low+/CD11c(low)+ y 6% Linfoblastos (en verde) (fenotipo pro-B) CD34+/CD19+/citCD79a+ /DR+/CD10-/CD20-. Cariotipo: t (4;11) (q21;q23) [5]. FISH nuc ish (MLLx2) (5' MLL sep 3' MLLx1). Biología molecular: Reordenamiento MLL-AF4 (t 4;11) (q21;q23). Reordenamiento VDJ de IgH Positivo. Evolución: Recibió tratamiento según protocolo LMA-SHOP 2007. El día +21 de primera inducción persisten 5% blastos,

EMR 2.16% (2.1% monoblastos y 0.06% linfoblastos). Tras segunda inducción: remisión morfológica, molecular y EMR <0.01%. Tras segunda consolidación: EMR 0.4%, por lo que se administra QT de rescate (IDA-FLAG). Se realiza posteriormente trasplante haploideéntico acondicionado con Fludarabina y Tiotepa. El día+16 reingresa por neumonía y es éxitus el día +38.

**Conclusiones:** Las alteraciones en el gen *MLL* (*mixed lineage leukemia*) pueden dividirse en dos categorías: 1) Traslocaciones e inserciones. Se han descrito más de 70 cromosomas partner del 11q23 y más de 50 genes de fusión y 2) Amplificación de la región 11q23, dando lugar a múltiples copias del gen *MLL*. El 5,2% de las Leucemias agudas mieloblásticas (LMA) y el 22% de las Leucemias agudas linfoblásticas (LLA) tiene translocaciones que afectan al 11q23. La t(4;11)(q21;q23) (*MLL-AF4*) se asocia a LLA, con mayor incidencia en la infancia temprana (50% en <6 meses). En las LMA la alteración más frecuente es la t(9;11)(p23;q23) (*MLL-AF9*). La Clasificación OMS recoge la Leucemia aguda de linaje ambiguo con t(v;11q23) con reordenamiento del gen *MLL*, caracterizada por presentar una doble población: una mieloide generalmente de estirpe monoblástica y otra linfoblástica, generalmente de estirpe B, CD19+, CD10-, frecuentemente CD15+. Todos los casos tienen reordenado el gen *MLL*, siendo el *AF4* el partner más frecuente en el cromosoma 4 banda q21. También se han reportado casos de t(9;11) y t(11;19). Es una enfermedad de muy mal pronóstico con supervivencias muy cortas.

## Bibliografía

- WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition. 2008  
 11q23/MLL Acute Leukemia: Update and Clinical aspects. J Clin Exp Hematopathol, vol. 50, No 2, Nov 2010 (91-98).  
 The MLL Gene and Translocations Involving Chromosomal Band 11q23 in Acute Leukemia.  
 Anticancer Research 25; 2005 (1931-44)

## PB-026

### LA MUTACIÓN NOTCH1 EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA SE ASOCIA A MARCADORES BIOLÓGICOS DE MAL PRONÓSTICO

García Ballesteros C, Bautista Claver T, Alonso Prieto C, Amigo García V, López Martínez A, Cárcel Corella P, Cánovas Giménez V, Gómez Toboso D, Mayans Ferrer JR

Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

**Introducción:** La leucemia linfocítica crónica (LLC) se caracteriza por una acumulación progresiva de linfocitos B monoclonales CD5+ en sangre, médula ósea y tejido linfoides. Es una enfermedad predominante de individuos mayores y su incidencia se incrementa con la edad, siendo una enfermedad heterogénea con un curso clínico variable, en la que la supervivencia varía desde meses a décadas. Recientemente se ha descrito mutaciones recurrentes del gen NOTCH1 en LLC asociadas a peor pronóstico, siendo identificadas en un 10% de los casos al diagnóstico, y con mayor frecuencia en casos refractarios a quimioterapia y en el síndrome de Richter.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo, en el que estudiamos pacientes diagnosticados de LLC en nuestro centro desde el año 2004 al 2009, ambos inclusive. Se revisó la historia clínica de los pacientes que firmaron el consentimiento informado y accedieron a acudir a nuestro centro para una extracción analítica. Los datos que se revisaron fueron principalmente los siguientes: edad al diagnóstico, necesidad de tratamiento y fecha de inicio del mismo en caso de que procediera, tipo de respuesta y cronología de la misma, cronología de la recaída o progresión si procedía, linfocitos (tanto totales como CD19 y CD19/CD5) al diagnóstico, y diferentes marcadores moleculares pronóstico. La presencia de mutaciones para NOTCH1 se realizó mediante PCR-ARMS (7544-7545delCT), mutación que supone hasta un 90% del total de las mutaciones detectadas en NOTCH1 en LLC.

**Resultados:** Incluimos, hasta el momento, un total de 20 pacientes, de los cuales 3 (15%) fueron positivos para la mutación de NOTCH1. Los pacientes NOTCH1 positivos presentaron de forma estadísticamente significativa un mayor número de linfocitos totales al diagnóstico de la enfermedad: 10.79x10E9/l vs 44.07x10E9/l (p<0,01). Asimismo, el número de linfocitos CD19/CD5 al diagnóstico de la enfermedad, fue mayor en los pacientes NOTCH1 positivos, y el tiempo desde el diagnóstico hasta la necesidad de inicio de tratamiento también fue más corto en este grupo. Sin embargo, estos dos últimos datos no fueron es-

tadísticamente significativos (p=0,08), probablemente por la limitada muestra de pacientes con los que contamos en nuestro estudio. No encontramos ninguna relación entre la presencia de la mutación de NOTCH1 y las alteraciones moleculares clásicas en la LLC. Respecto a marcadores clásicos de mal pronóstico, tampoco encontramos relación estadística ni para CD38 (p=0,7) ni para ZAP70 (p=0,07), aunque si que hay tendencia respecto a ZAP70. Por último, el tiempo hasta la recaída es menor en los pacientes NOTCH1 positivos: 45 vs 66,7 meses, aunque, de nuevo, la muestra no es lo suficientemente grande como para encontrar la significancia estadística.

**Conclusiones:** Probablemente, la mutación presente en el gen NOTCH1 confiere peor pronóstico a la enfermedad, asociado a alteraciones biológicas de mal pronóstico (mayor número de linfocitos y ZAP70 positivo) con un menor tiempo hasta tratamiento y una supervivencia libre de recaída menor, aunque el tamaño muestral en nuestro estudio no es lo suficientemente grande para alcanzar diferencias significativas.

## PB-027

### ANÁLISIS DE SUJETOS CON DÉFICIT DE MIELOPEROXIDASA COMPARANDO EL RECuento AUTOMÁTICO HEMATOLÓGICO Y LA CITOMETRÍA DE FLUJO

Rodríguez Gaspar MV, Serrano C, Soto de Ozaeta C, Mata de la Sema R, Blas C, Perez MA, Plaza Meneses C, Gomez Crespo MJ, Llamas Sillero P

Fundación Jiménez Díaz

La mieloperoxidasa (MPO) es una enzima lisosomal presente en los gránulos azurófilos de los neutrófilos y los monocitos que participa en el metabolismo oxidativo. La MPO es el producto de un único gen que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17 en el segmento q12.24. Su síntesis y transporte se asemeja al de otras enzimas lisosomales. Se sintetiza como un precursor de mayor tamaño y peso molecular (pre-MPO). Esta, en un primer paso, es glicosilada dando lugar a la pro-MPO que entra en el lisosoma y tras otros procesos de proteólisis y glicosilación se convierte en la enzima activa. La deficiencia hereditaria de la MPO se considera la alteración congénita funcional del neutrófilo más frecuente, aunque la mayoría de los pacientes son asintomáticos. Tradicionalmente el diagnóstico de los déficit de MPO se ha realizado mediante estudios que valoran la actividad enzimática de la MPO.

**Objetivo:** Comparar la determinación de MPO en neutrófilos y monocitos mediante analizadores hematológicos automáticos y por citometría de flujo (CMF).

**Materiales y métodos:** Análisis retrospectivo que incluyó muestras de 20 individuos: 15 con déficit de MPO, en al menos dos determinaciones, según los analizadores de nuestro laboratorio (Siemens: Advia 2120) y 5 controles con estudio normal. El estudio de CMF incluyó los marcadores CD16 y CD45 para seleccionar y cuantificar la población de neutrófilos y monocitos maduros a estudio. El AcMo anti-MPO (clon MPO1-CLB) se utilizó a nivel intraplasmático para estudiar la presencia de MPO y pro-MPO. La cantidad de MPO se cuantificó con la intensidad mediana de fluorescencia (IMF). Se revisaron los antecedentes de infecciones de todos los pacientes.

**Resultados:** Tanto los controles como los individuos con déficit de MPO presentaron cifras de leucocitos (Mediana 7.110 cel/ul), neutrófilos (3.844 células/microl) y monocitos (724 células/microl) dentro de la normalidad. Ninguno de los sujetos había presentado manifestaciones infecciosas significativas. El estudio citométrico en los controles presentó una expresión normal de MPO (IMF 1.554; 1.176-1.999) en la mayor parte de los neutrófilos (Me: 97%). Las dos técnicas reproducen los mismos patrones de expresión de MPO en neutrófilos con déficit de la misma: Patrón A: las muestras con <10% de células reactivas para MPO con el analizador presentaron por CMF ausencia total de MPO (total 5 muestras). Patrón B: en las muestras con valores entre 10-50% de células positivas según el analizador, en el estudio citométrico se observaba una población mayoritaria (Me73%) con expresión débil de MPO (IMF 174; 119-251) y otra población con ausencia total de MPO (28%) (total 6 muestras). Patrón C: en las muestras con MPO en más del >50% de las células según los analizadores, el análisis citométrico reveló 3 subpoblaciones de neutrófilos: una mayoritaria 76% con expresión débil (IMF 151; 104-226), otra con ausencia de MPO (16%) y una pequeña proporción con expresión normal (IMF 973; 710-1.374) (total 4 muestras).

**Conclusiones:** Los sujetos con déficit de MPO presentan unas cifras normales de poblaciones leucocitarias sin presencia de infecciones de repe-

ción. En nuestro estudio se correlacionan los resultados citométricos y citoquímicos, ya que ambos métodos identifican una proporción similar de neutrófilos con ausencia total o parcial de MPO. En los sujetos con déficit de MPO aunque presentan subpoblaciones con presencia de la enzima, la IMF era mucho menor que la IMF de la MPO en los controles.

#### PB-028

##### EL LINFOMA FOLICULAR CON TRANSLOCACIÓN BURKITT - DOUBLE HIT

Brizado H, Paramés F, Manaças M, Franco I, Duarte C, Miranda A, Melo Cristino J

Centro Hospitalar Lisboa Norte

**Introducción:** El linfoma folicular (FL) es un linfoma indolente que se caracteriza por la translocación (t) (14; 18) con la expresión aberrante de Bcl-2. Los desplazamientos que involucran el gen 8q24 se asocian con el linfoma de Burkitt (BL) y dan lugar a la sobre expresión de c-Myc. Algunos casos raros de BL tienen t(8; 14) o variantes asociadas con t(14; 18). La combinación de reordenamiento BCL2 y MYC confiere un pronóstico clínico particularmente agresivo. Se presenta un caso de un hombre de 42 años con dolor abdominal, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía generalizada. Las pruebas laboratoriales mostraron leucocitosis con 80% de blastos y trombocitopenia ( $54 \times 10^9/L$ ). TC abdominal reveló una masa retroperitoneal abdominal.

**Objetivo:** Los autores presentan un caso raro y complejo que tiene elementos de dos entidades clínicas diferentes.

**Métodos:** El diagnóstico se basó en los siguientes exámenes laboratoriales: mielografía, la biopsia de los ganglios linfáticos, inmunofenotipado por citometría de flujo y citogenética por *Fluorescence in situ hybridization* (FISH).

**Resultados:** El mielograma reveló infiltración de blastos (93% del total de células); con inmunofenotipo de célula madura B: TdT negativo, CD34 negativo, CD19 positivo, CD10 positivo, CD20 positivo, CD79a positivo y cadena ligera  $\lambda$ , compatible con Linfoma / Leuceemia linfoblástica de células B. El análisis histológico e inmunohistoquímico de los ganglios linfáticos permitió el diagnóstico de linfoma folicular. La técnica FISH, utilizando un aspirado de médula ósea reveló que se trataba de un linfoma *double hit* con ambas translocaciones presentes: t(14,18)(q32;q21) IgH/BCL2 y t(8,14)(q24;q32) IgH/MYC. No obstante, el examen de ganglios reveló solamente la presencia de la t(14; 18) (q32; q21) IgH / BCL2.

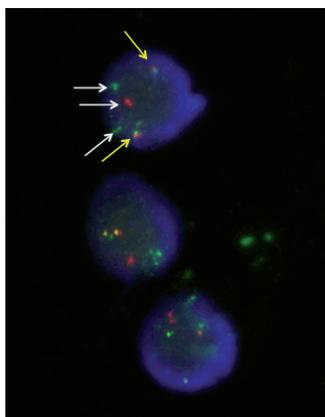


Figura 1.

**Conclusiones:** En este caso, la técnica FISH ha confirmado el diagnóstico de linfoma *double hit*, lo que sugiere la transformación maligna de un FL, no diagnosticado previamente, en fase blástica BL atípico. A pesar del diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado (R-HyperCVAD y el trasplante de médula ósea alogénico) con remisión completa, el paciente falleció 10 meses después del diagnóstico de la recaída. El análisis citogenético de diferentes muestras permitió, al diagnóstico inicial de LF, identificar las diferentes translocaciones que han predicho el pronóstico e influenciado terapéutica.

## Eritropatología

#### PB-029

##### UTILIDAD DE NUEVOS PARÁMETROS HEMATIMÉTRICOS EN EL ANALIZADOR CELLDYN SAPHIRE PARA EL DIAGNÓSTICO DE BETA TALASEMIA MINOR

Marquet Palomanes J, Tenorio Núñez MC, López González S, Prasca Tapia S, Méndez Navarro G, Botella García C, Caro Navarro M, Jiménez Martín A, Moreno Jiménez G, Velasco Rodríguez D, Villarrubia Espinosa J, López Jiménez FJ

Hospital Ramón y Cajal

**Introducción y Objetivos:** Los nuevos autoanalizadores hematimétricos proporcionan datos sobre subpoblaciones eritrocitarias que pueden ser de utilidad para el diagnóstico de hemoglobinopatías. Nuestro objetivo es determinar si existen diferencias entre dichos parámetros en pacientes diagnosticados de beta talasemia menor en comparación con sujetos sin enfermedad.

**Métodos:** Se han seleccionado 21 pacientes diagnosticados de beta-talasemia menor entre enero de 2014 y abril de 2015 en el Hospital Ramón y Cajal. Los criterios diagnósticos de beta talasemia menor fueron: 1) Hemoglobina (Hb)  $>11g/dL$ ; 2) Volumen Corpuscular Medio  $<82fL$ ; 3)  $HbA_2 \geq 3,5\%$ ; 4) exclusión de ferropenia (ferritina entre 20-300 ng/mL y saturación de transferrina  $>20\%$  en ausencia de elevación de marcadores inflamatorios). Como grupo de comparación hemos utilizado muestras recogidas de 21 donantes sanos del Banco de Sangre. Todas las muestras fueron procesadas en el analizador Cell-Dyn Sapphire (Abbott®). Se obtuvieron de las muestras los siguientes parámetros clásicos: Hematíes (RBC), hemoglobina (Hb), hematocrito (Hct), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), amplitud de distribución eritrocitaria (ADE), reticulocitos (Ret) y porcentaje de reticulocitos (%ret). Los parámetros de subpoblaciones eritrocitarias han sido: porcentaje de hematíes hipocromos (%HPO), porcentaje de hematíes hiperchromos (%HPR), volumen corpuscular reticulocitario (rVCM), hemoglobina corpuscular reticulocitaria (rHCM) y concentración de hemoglobina reticulocitaria (rCHCM). El análisis estadístico para la comparación de datos de ambos grupos se realizó con el programa SPSS (v.22 IBM®), mediante el comparador *t de student* para muestras independientes.

Tabla 1.

Parámetro	Beta talasemia menor (n=21) x±sd	Control sano (n=21) x±sd	Diferencia de medias (IC 95%)	p
RBC ( $10^6/\mu L$ )	6,1 ± 0,7	4,8 ± 0,3	1,2 (0,9 - 1,6)	<0,01
Hb (g/dL)	12,5 ± 2	14,8 ± 1	-2,3 (-3,4 - -1,3)	<0,01
Hct (%)	38,8 ± 5,9	42,9 ± 2,6	-4,1 (-7,1 - -1,1)	<0,01
VCM (fl)	63,9 ± 5,8	88,5 ± 2,9	-24,5 (-27,4 - -21,6)	<0,01
HCM (pg)	20,6 ± 2,2	30,6 ± 1,1	-10 (-11,1 - -8,9)	<0,01
CHCM (g/dL)	32,1 ± 0,8	34,6 ± 0,7	-2,4 (-2,9 - -1,9)	<0,01
ADE (%)	15,4 ± 1,8	11,6 ± 1,3	3,8 (2,8 - 4,8)	<0,01
Ret ( $10^3/\mu L$ )	116 ± 31	57,8 ± 18,4	58 (42,3 - 75,1)	<0,01
%ret (%)	2 ± 0,6	1,2 ± 0,3	0,8 (0,5 - 1,1)	<0,01
%HPO (%)	24,1 ± 15,1	1 ± 1	23,1 (16 - 30,2)	<0,01
%HPR (%)	0	0,2 ± 0,2	-0,2 (-0,3 - -0,1)	<0,01
rVCM (fl)	73,4 ± 6	98,9 ± 3,2	-25,4 (-28,6 - -22,3)	<0,01
rHCM (pg)	20,1 ± 2,4	31,1 ± 1,4	-11 (-12,3 - -9,7)	<0,01
rCHCM (g/dL)	27,1 ± 1,2	31,1 ± 1,4	-4,1 (-4,9 - -3,2)	<0,01

**Resultados:** Los resultados se muestran en la tabla 1. En los pacientes afectados de beta talasemia menor se observó un aumento en la media del RBC ( $1,2 \times 10^6/\mu L$ ), así como disminución en la media de Hb, VCM, HCM y VCM (2,3g/dL, 24,5fL, 10pg, y 2,4 g/dL respectivamente). Los pacientes con beta talasemia menor presentan un ADE mayor (aumento en la media de 3,8%) y un mayor número de reticulocitos ( $58 \times 10^3/\mu L$ ). Las comparaciones en cuanto a estos parámetros clásicos del hemograma fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ). El análisis que realiza el Cell-Dyn Sapphire (Abbott®) de las poblaciones reticulocitarias y sus características mostró diferencias significativas ( $p < 0,01$ ) en los sujetos sanos respecto a los diagnosticados de beta-talasemia menor. Los pacientes con beta talasemia menor tienen un mayor porcentaje de hematíes hipocromos, con una diferencia en la media del 23%. Presentan también diferencias en los parámetros reticulocitarios, con menores rVCM, rHCM, rCHCM (diferencias de medias de 25,4fL, 11pg y 4,1g/dL respectivamente).

**Conclusiones:** Los nuevos autoanalizadores hematimétricos incorporan datos que no se incluyen en la interpretación rutinaria del hemograma. Hemos observado en nuestro hospital que el análisis de las poblaciones reticulocitarias y el porcentaje de hematías hipocromos son parámetros que discriminan entre sujetos sanos y aquellos que presentan alteraciones de la hemoglobina como la beta talasemia menor.

**PB-030**

**UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE HbA1c EN LA DETECCIÓN DE HEMOGLOBINOPATÍAS Y TALASEMIAS**

Solano J<sup>1</sup>, Martínez D<sup>1</sup>, Bernardo A<sup>1</sup>, Sabugo J<sup>1</sup>, Fernández JC<sup>1</sup>, Laborda B<sup>2</sup>, Llorente R<sup>1</sup>

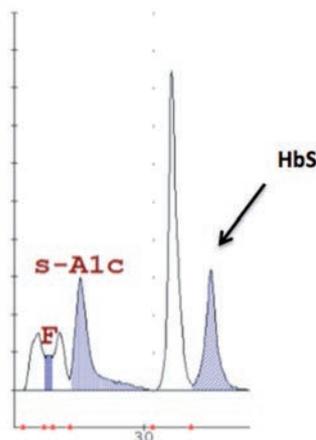
<sup>1</sup>HUCA, <sup>2</sup>Hospital de Cabueñes

**Introducción:** Las enfermedades de la síntesis de cadenas globínicas, ambas talasemias y hemoglobinopatías estructurales aunque raras en nuestro medio, precisan para su diagnóstico técnicas que no están disponibles en todos los centros. Sin embargo la determinación de Hb A<sub>1c</sub> por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), para control de pacientes diabéticos es una técnica ampliamente difundida que aporta en ocasiones patrones hemoglobínicos anormales (figura 1).

**Objetivo:** Estudiar patrones de hemoglobínicos anómalos, detectados al determinar la HbA<sub>1c</sub>.

**Materiales y métodos:** en el periodo comprendido de abril de 2013 hasta abril de 2015 se realizaron 107.048 determinaciones HbA<sub>1c</sub> en los Hospitales de Cabueñes y Hospital Universitario Central de Asturias, detectándose 80 casos con un patrón hemoglobínico anormal. La cuantificación de la HbA<sub>1c</sub> en ambos hospitales se realizó por HPLC utilizando el analizador ARKRAY/Menarini HA-8180V y el estudio de hemoglobinas se hizo mediante electroforesis capilar con el aparato MINICAP de laboratorios SEBIA.

**Resultados:** De los 80 estudios realizados se objetivó patología en 69 lo que supone un 0.064% del global y de ellos 23 presentaban anemia, 4 con estudio normal. Las hemoglobinopatías detectados fueron: b talasemia 8, db talasemia 1, 34 hemoglobinopatías S, 7 hemoglobinopatías D, 1 hemoglobinopatías C, 1 hemoglobinopatías E, 2 hemoglobina Arya, 1 hemoglobina Copenhague y 1 hemoglobina Shepherds Bush, todas ellas en estado heterocigotos. También se diagnosticó una talasemia d homocigota y una drepanocitosis SC. Así mismo se detectaron aumentos de Hb F sin causa aparente en 10 casos. El rango de edad de los pacientes fue de 21 a 88 años con una media de 56 para el total del grupo estudiado; existiendo un leve predominio de mujeres (43) frente a varones (37). Se observó anemia en 10 mujeres y en 13 varones.



**Figura 1.** Patrón anormal de hemoglobina glicosilada por cromatografía líquida de alta resolución donde se observa una variante de HbS.

**Conclusión:** Al ser el HPLC uno de los métodos ampliamente utilizados en el estudio de las hemoglobinopatías, no es de extrañar que esa técnica aplicada al estudio de la Hb A<sub>1c</sub> en pacientes diabéticos sea capaz de identificar patrones hemoglobínicos anormales, por lo que su utilidad en hospitales que no dispongan de otros medios parece indiscutible tanto en el diagnóstico de talasemias como en el de hemoglobinopatías estructurales.

**PB-031**

**UN CASO RARO DE HEMOGLOBINA VARIANTE: Hb G-COUSHATTA**

Brizado H, Paramés F, Manaças M, Jesus A, Miranda A, Melo Cristino J

Centro Hospitalar Lisboa Norte

Los autores presentan un caso de un paciente de 28 años, caucásico, nacido en Lisboa, sin historia clínica relevante y antecedentes familiares de anemia de etiología desconocida. El paciente es referido por el médico tratante para consulta de Hematología y Dermatología por eritema nudoso de los miembros inferiores. En este contexto y con historia familiar de anemia sin etiología conocida, se solicitó la separación y determinación de hemoglobinas por cromatografía HPLC: se observó las fracciones correspondientes a las hemoglobinas A, F (2%) y variante con tiempo de retención con superposición a Hb A<sub>2</sub> (41%). La electroforesis en acetato de celulosa a pH alcalino identificó una hemoglobina con superposición de migración a la Hb S; en la electroforesis en gel de agarosa al pH ácido se ha identificado una hemoglobina con migración superpuesta de Hb A; y lo enfoque isoeléctrico identificó una hemoglobina de migración superpuesta con la Hb Lepore. El estudio de la hemoglobina por PCR y secuenciación ha identificado una variante de las cadenas beta con la heterocigosidad para Hb G Coushatta. La Hemoglobina G-Coushatta [β22 (B4) Glu-Ala], también llamada G-Saskatoon, G-Hsin y G-Taegu, fue identificada por primera vez en una familia india-americana por Schneider *et al.* (1964). Se dispersa geográficamente a través de diferentes grupos étnicos con casos denunciados en variadas regiones de la Turquía. Es la variante de Hb más común en la población china de la región de la Ruta de la Seda y algunas tribus indias de Norteamérica. Esta variante de hemoglobina tiene un perfil de migración en la electroforesis con pH alcalino similar a la de Hb S y en la ventana A<sub>2</sub> en HPLC. Esta hemoglobinopatía no tiene expresión clínica, pero puede ser una causa de la aparente disminución en el porcentaje de interferencia de HbA<sub>1c</sub> en su cuantificación por HPLC. Los estudios genéticos utilizando los 5 polimorfismos de ADN para definir el origen de los alelos mutantes del gen β-globina tienen especial relevancia epidemiológica, lo que permite relacionar los casos detectados en las distintas regiones y entender el movimiento de estas poblaciones en todo el mundo.

**PB-032**

**FRACCIÓN DE RETICULOCITOS INMADUROS (IRF), INDICADOR PREDICTIVO DE RESPUESTA EN UN CASO DE ERITROBLASTOPENIA ADQUIRIDA**

Beneitez Pastor D, Montserrat I, Molero A, Ramírez D, Chávez C, Castelltort R, Llagostera MJ, Armenter C, Capel MJ, González M

Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

**Introducción:** El conteo automatizado de reticulocitos evalúa mejor el estatus de la eritropoyesis. El IRF es útil en la monitorización de la recuperación de serie roja (tras un trasplante de médula ósea, ...). Presentamos el caso de una paciente con beta-talasemia menor que presentó una eritroblastopenia secundaria a infección vírica y en la que el IRF predijo la recuperación eritropoyética.

**Caso Clínico:** Mujer, 31 años diagnosticada de beta-talasemia (valores habituales Hb 11.4 gr/dl, VCM 61 fl), que acudió a UCIIAS por astenia, artralgias y mialgias de 2 semanas de evolución. Refería última menstruación muy abundante. Se evidenció Hb 5.4gr/dl, VCM 69.9 fl, ADE 33%. Pruebas coagulacion y bioquímica normales. Se dio de alta tras administrar Fe endovenoso y visita programada en Hematología. A las 48h acude de nuevo a UCIIAS por disnea marcada y pico febril de 38°C. Presentaba palidez cutáneo-mucosa intensa y soplo sistólico II/VI. Analítica sin cambios en el hemograma. Frotis sangre periférica con marcada diseritropoyesis, abundantes dacriocitos y alteración de la hemoglobiniación (eritropoyesis ineficaz). Bioquímica: AST 73UI/L, ALT 19UI/L y LDH 5594 UI/L. Estudio de anemias: sobrecarga férrica (ferritina 1143ng/mL, Fe 99µg/dL, IST 56% y transferrina 177mg/dL); déficit de vitamina B12 (141pg/mL), por lo que se inicia Tto con Vitamina B12. 24h después: a) descenso cifra de Hb y de reticulocitos (se transfunden 2 CCHh) b) anticuerpos anti FI - con homocisteína de 16 µmol/L (N<14) c) persiste LDH muy elevada, Bilirrubina y haptoglobina normales y Coombs directo negativo d) marcadores tumorales: timidincinasa >100U/L (0-10) (puede aumentar en infecciones víricas) y CA15.3 de 91U/mL(0-35) (podía ser un falso negativo por déficit de B12). 48h desde el ingreso, Hb 7gr/dl, VCM 74.8 fl, Reticulocitos 67x10E9/L, con una ele-

vación de la fracción de reticulocitos más jóvenes IFR del 50% (normalidad del 20%). Posteriormente se constata un aumento de los reticulocitos  $84 \times 10^9/L$ , manteniendo un IFR del 48%. Ante los datos de recuperación es dada de alta con Hb de 8.8gr/dl, reticulocitos de  $238 \times 10^9/L$ . Durante el ingreso: estudio virológico naso faríngeo y serología de Parvovirus B19 negativas; TAC toraco-abdominal normal salvo esplenomegalia leve. Al mes del alta: Hb 11.3gr/dl, VCM 67 fl, reticulocitos  $81.7 \times 10^9/L$ , estudio del hierro normal, B12 391, normalización de LDH, CA15.3 16.7 y Timidincinasa 2U/L.

**Conclusiones:** La eritroblastopenia transitoria secundaria a infecciones es un cuadro infrecuente, siendo aún más infrecuente en los adultos. La infección más habitual es por Parvovirus B19. En nuestro caso, a una eritropoyesis ineficaz de base (talasemia) se sumó un gran bloqueo de hierro debido a una virasis, produciéndose una eritroblastopenia transitoria. La virasis se evidenciaría por el aumento de timidincinasa que retorna a valores normales al mes del evento. El aumento del IRF tras la mejora del bloqueo de la eritropoyesis se evidencia con una mejoría de las alteraciones morfológicas y se anticipa 24 horas al ascenso de reticulocitos y de la Hb, siendo un parámetro predictivo de la respuesta reticulocitaria pudiéndose evitar exploraciones y/o tratamientos más agresivos.

### PB-033

#### HEMATOPOYESIS EXTRAMEDULAR. A PROPÓSITO DE UN CASO

Feijoo Valencia EM, Oubiña Hermida P, Santos Díaz P, Amador Barciela L, Allegue Vilasó MJ

Complejo Hospitalario De Pontevedra

**Introducción:** Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de microesferocitosis hereditaria que en el contexto de su enfermedad desarrolla esplenomegalia de hasta 23 cm con aparición de masa paravertebrales. Dichas masas no son biopsiadas debido a su mala accesibilidad, pero mejoran y se reducen una vez realizada la esplenectomía por lo que se diagnostican de foco de hematopoyesis extramedular (HE).

**Descripción y resultados:** Se trata de un paciente diagnosticado de microesferocitosis hereditaria a la edad de 56 años con esplenomegalia de 19 cm al diagnóstico. Se diagnostica además de GMSI IgA e IgG secundaria y hepatopatía sin filiar. Se mantiene estable; salvo astenia en determinados momentos e ictericia leve. En 2013 comienza con crisis hemolíticas (astenia, taquicardias, acúfenos, fiebre, orinas colúricas, palidez cutánea) tras proceso infeccioso y aumento de la esplenomegalia (23cm). Ante la clínica se ingresa y dados los altos requerimiento transfusionales y la esplenomegalia se decide realiza esplenectomía. Se realiza un TAC previo a la intervención donde se observan LOEs paravertebrales bilaterales a nivel de D9, hemangioma en cuerpo vertebral (3,1x1,5 cm la derecha y 2,5x1,6 cm izquierda), y a nivel de D10 derecho (1,7x09 cm.). Se completa el estudio radiológico con la realización de una RMN, con el diagnóstico radiológico de masas paravertebrales en probable relación con focos de hematopoyesis extramedular (teniendo en cuenta el contexto clínico y el aspecto radiológico...). A pesar del difícil acceso de las masas, se le propone al paciente realizar biopsia, quien no acepta por lo que se decide ver evolución. El paciente es sometido a esplenectomía sin complicaciones con mejoría de la clínica hemolítica, realizándose un control radiológico posterior a los 6 meses donde se objetivó una clara disminución de las masas paravertebrales.

**Discusión:** La Hematopoyesis corresponde a la formación y maduración de elementos sanguíneos, lo cual normalmente ocurre en la médula ósea de huesos largos, costillas y en las vértebras de los adultos. Cuando los sitios primarios de hematopoyesis fallan, diversos sitios extramedulares asumen la formación de los elementos sanguíneos; lo que se denomina Hematopoyesis extramedular (HE). La HE es un proceso extremadamente raro asociado principalmente a procesos hematológicos que presenten citopenias y hematopoyesis insuficiente. Se observa principalmente en hígado, bazo y ganglios linfáticos. Más infrecuentes son localizaciones torácicas, retroperitoneales, pleurales o paraspinales. En general es asintomática y sólo ocasionalmente pueden existir complicaciones o sintomatología dependiendo de la localización/tamaño. Sólo requiere tratamiento si el paciente presenta clínica. La terapia se basa principalmente en transfusiones frecuentes para disminuir el estímulo hematopoyético. Se ha visto que la terapia con hidroxiaurea reduce el tamaño de las masas con lo que alivia los síntomas compresivos por lo cual en algunos casos se asocia al régimen transfusional. Dado que el tejido hematopoyético es muy radiosensible bajas dosis de radioterapia

son efectivas asociadas o no a la descompresión quirúrgica, teniendo en cuenta la urgencia y la situación clínica. La esferocitosis hereditaria, por su parte, es el defecto más frecuente en la membrana de los hematíes caracterizado por grados variables de hemólisis. La EH puede ocurrir como complicación pero en un % reducido de casos aproximadamente. Además de los tratamientos previamente indicados, en el caso de la EH la esplenectomía es el tratamiento de elección, eliminado así el principal sitio de destrucción de hematíes. En el caso de nuestro paciente la esplenectomía se indica para reducir la clínica de hemólisis del paciente, pero igualmente observamos como se reduce la EH.

### PB-034

#### EXANGUINOTRANSFUSIÓN PARCIAL PARA TRATAMIENTO DE SÍNDROME TORÁCICO SEVERO Y PRIAPISMO EN ANEMIA DREPANOCÍTICA

Paúl Vidaller PJ, Campuzano Saavedra V, Perella Arnal M, Martínez Trivez MP

Hospital de Barbastro

**Introducción:** el síndrome torácico agudo (STA), definido por la presencia de fiebre, dolor torácico, sintomatología respiratoria, hipoxia y aparición de infiltrados en la radiografía de tórax, es una complicación frecuente en los pacientes con anemia drepanocítica. El tratamiento habitual consiste en hidratación, analgesia, oxigenoterapia, transfusión y antibioterapia empírica. En casos más graves puede ser necesario realizar una exanguinotransfusión parcial, con el fin de disminuir el porcentaje de hemoglobina S sin aumentar la viscosidad sanguínea, que se incrementa notablemente con Hb superior a 10g/dl. Presentamos un caso de STA severo complicado con priapismo y crisis vasooclusivas con dolor refractario a analgesia, resueltos con exanguinotransfusión parcial manual.

**Caso Clínico:** Varón de 18 años de edad con diagnóstico de anemia drepanocítica homocigota (HbS 88%), en tratamiento habitual con ácido fólico e Hidroxiaurea. Ingresó por síndrome torácico agudo, iniciándose tratamiento con fluidoterapia, transfusión, analgesia, oxígeno y antibioterapia empírica con cefalosporina+azitromicina. El paciente presenta mala evolución con desaturación y empeoramiento en la Rx de tórax; precisando traslado a UCI y requiriendo oxigenoterapia en mascarilla con reservorio a 15 lpm. Asimismo presenta crisis de dolor óseo que precisan opioides a altas dosis, y priapismo refractario a vaciamiento de cuerpos cavernosos y administración de adrenalina local. Se decide realización de exanguinotransfusión parcial manual. Partiendo de una hemoglobina previa de 9 g/dl; se lleva a cabo el procedimiento: Sangría de 450 cc, Infusión de 500 ml de suero fisiológico, Sangría de 450 cc, Transfusión de 1 concentrado de hematíes, Sangría de 450 cc, Transfusión de 1 concentrado de hematíes. Al finalizar la exanguinotransfusión el paciente presenta una hemoglobina de 10,1 g/dl, con una Hb S del 28,8%; objetivándose una rápida desaparición del priapismo y una mejoría clínica (tanto respiratoria como del dolor) en las primeras 12 horas, con posterior alta hospitalaria en pocos días.

**Conclusiones:** la exanguinotransfusión parcial es una técnica indicada en casos de STA moderado/grave u otras complicaciones de la anemia drepanocítica (priapismo, ACV isquémico...). A pesar de que el hematólogo general no está acostumbrado a su realización; en casos que no responden al tratamiento habitual, como nuestro paciente, puede ser una buena opción terapéutica, solucionando la sintomatología con rapidez.

### PB-035

#### CAUSA POCO FRECUENTE DE ANEMIA HEMOLITICA INMUNE SECUNDARIA A FITOTERAPIA CON COLPACHI

Molero Yordi A<sup>1</sup>, Ramirez D<sup>1</sup>, Chavez C<sup>1</sup>, Montserrat I<sup>1</sup>, Muñoz E<sup>2</sup>, Llagostera MJ<sup>1</sup>, Armenter C<sup>1</sup>, Capel MJ<sup>1</sup>, Gonzalez M<sup>1</sup>, Beneitez D<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Vall de Hebron, <sup>2</sup>Banco central de sangre y tejidos de Cataluña

**Introducción:** La Coutarea latiflora es una planta medicinal conocida como Colpachi, la cual se ha utilizado de manera popular como adyuvante en el control de la diabetes. La anemia hemolítica inmune es una entidad poco común y aún más las producidas por fármacos. Es una entidad heterogénea cuya clínica dependerá de la clase de anticuerpo implicado y la presencia o no de comorbilidades. La anemia hemolítica inducida por drogas, frecuentemente es debida a anticuerpos calientes y hay más de 100 drogas que pueden estar relacionadas.

**Caso Clínico:** En nuestro centro se presentó un caso de una mujer de 83 años con diabetes mellitus en tratamiento con insulina, quien acudió a urgencias por astenia y disnea siendo diagnosticada de anemia hemolítica con datos de laboratorio Hb 5.7gr/dl, reticulocitos 224.900/L, Bilirrubina total de 3.22 mg/dl a expensas de directa de 3.14 mg/dl, LDH 1215UI/L, además prueba de antiglobulina directa positiva en gel sol; pero cuando fue remitida para ampliar estudio esta fue negativa para IgG y C. Reinterrogada por causas desencadenantes, refirió haber iniciado tres semanas previas tratamiento con fitoterapia Colpachi por malos controles de glicemias. Se inició tratamiento con corticoides a 1mg/kg/d y ante la sospecha de anemia hemolítica inducida por fármacos ya que existen diversos avisos de farmacovigilancia a nivel nacional e internacional, se realizó la prueba de anticuerpos droga-dependiente los cuales resultaron positivos, siendo reactiva por inmunocomplejos, y negativo por mecanismo autoinmune y por absorción, lo que quiere decir que cuando se puso en contacto del serum de la paciente con el fármaco se observó una clara reacción con los hematíes. Una vez confirmado el diagnóstico se inicia retirada de tratamiento corticoide de manera progresiva, presentando normalización del hemograma con Hb 12gr/dl, reticulocitos 61.800/L, haptoglobina 1.73 gr/L, bilirrubina total de 0.35 mg/dl y LDH 400UI/L.

**Discusión:** Aunque poco frecuentes, siempre hay que reinterrogar sobre fármacos nuevos ante la presencia de una AHL, y recordar que para intentar confirmar la etiología debe enfrentarse el suero del paciente ante el fármaco, aunque no siempre reaccionan *in vitro* por lo que la negatividad del estudio no excluye del todo la sospecha. Recordar que el uso de medicamentos sin control médico incluidos los productos de herboristería, puede suponer riesgo para la salud de la población, llegando a presentar toxicidad grave. Hasta ahora se han notificado y publicado 14 casos que describen efectos adversos hepáticos y 2 casos hematológicos graves (ambos con hemólisis) atribuidos al consumo de Colpachi, por lo que es importante sensibilizar sobre los peligros de la fitoterapia sin control médico, no solo por la toxicidad que puede ocasionar, sino por la influencia negativa en el control de las enfermedades que pueda generar.

**PB-036**

**DIFERENTES FORMAS DE HB LE LAMENTIN. HALLAZGOS INESPERADOS EN LA CUANTIFICACIÓN DE LA HbA1c**

Ropero Gr P<sup>1</sup>, Martínez R<sup>2</sup>, De la Fuente-Gonzalo F<sup>1</sup>, Nieto Jorge M<sup>1</sup>, González Fernando A<sup>1</sup>, Villegas A<sup>1</sup>, Martínez R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H. Clínico San Carlos, <sup>2</sup>H. G. de Albacete. Análisis Clínicos

**Introducción:** La hemoglobina glicada (HbA1c) es aceptada como el marcador más fiable para el seguimiento de control de la glucosa a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus y evaluar el riesgo para el desarrollo de complicaciones crónicas asociadas a la diabetes. La cromatografía líquida de alta resolución de intercambio iónico (HPLC) es el método más utilizado para su determinación. La inspección cuidadosa del cromatograma obtenido permite sospechar y detectar variantes de hemoglobina (Hb) debido a los cambios que ocasionan en el patrón normal. La presencia de una variante de Hb o hemoglobinopatía puede interferir en la cuantificación de HbA1c existiendo en estos casos una discrepancia con el resto de datos analíticos y clínicos, siendo necesarios otros análisis para aclarar la imprecisión de los resultados. Presentamos dos hallazgos de Hb Le Lamentin que, aun siendo la misma variante, por el porcentaje se pensó que podrían corresponder a hemoglobinopatías distintas. El primero se corresponde con el primer caso de homocigotidad y el segundo con la primera asociación de Hb Le Lamentin heterocigota y Hb City of Hope, siendo esta última la primera vez que se identifica en España.

**Material y Métodos:** El primer caso es un hombre de 51 años de edad, natural de Albacete capital, el segundo se trata de un varón de 46 años, natural de Madrigueras (Albacete). En ambos casos durante un control rutinario de diabetes se les detectó, mediante HPLC de intercambio iónico (Variant<sup>TM</sup> II Turbo), un pico anómalo entre la HbA1c y la HbA<sub>0</sub> a un tiempo de retención (RT) de 0.614 min y 0.703 min respectivamente. Los datos hematológicos fueron obtenidos en un Advia. Los niveles de HbA<sub>2</sub> y HbF así como las diferentes hemoglobinas se midieron por HPLC de intercambio iónico (VARIANT<sup>TM</sup> II). Las hemoglobinas fueron estudiadas mediante electroforesis capilar zonal con el sistema de Sebia y las cadenas de globina por HPLC de fase reversa. El análisis genético mediante secuenciación automática de los genes α2 y β.

**Resultados:**

**Tabla 1**

	(1)	(2)
Sexo/Edad	M/51	M/46
Hb (g/dL)	17.5	16.0
Hto. (%)	52	49.2
VCM (fl.)	92.5	95.9
HCM (pg)	31.1	31.2
RDW (%)	13.7	15.6
Hb A2 (%)	1.1	1.8
Hb F (%)	1.1	0.9
Hb Le Lamentin (%)	54.5	28.9
Hb A <sub>0</sub> (%)	38.2	59.5
Electroforesis Capilar (Sebia)	Hb A; Hb A2	Hb A; Hb A2
HPLC (Variant II)	Hb F; Hb A; Hb A2	Hb F; Hb A; Hb A2
HPLC fase reversa	β; α; α <sup>x</sup>	β <sup>A</sup> ; β <sup>S</sup> ; α y α <sup>x</sup>
Secuenciación gen α2	CD20 CAC>CAA His>Gln Hb Le Lamentin*	
Secuenciación gen β	CD20 CAC>CAA His>Gln Hb Le Lamentin**	CD69 GGT>AGT Gly>Ser Hb City of Hope

\* Hb Le Lamentin homocigota

\*\* Hb Le Lamentin heterocigota

**Discusión:** En España la Hb Le Lamentin había sido descrita sólo en las Islas Canarias, siendo ésta la primera vez que es referida en la península. En estado heterocigoto es una variante clínica y biológicamente silente, condición que no se ve alterada aún en estado homocigoto ni asociada a otra hemoglobinopatías, ya que en los parámetros hematológicos no se advierten anomalías. Hay que tener en cuenta que aunque la presencia de estas variantes no conlleva anomalía clínica ni se traduce en sus parámetros hematológicos, si tiene una repercusión en la determinación de sus hemoglobinas glicosiladas por HPLC de intercambio iónico ya que el RT en el que aparecen interfiere con el tiempo de elución de la HbA1c obteniéndose un valor falsamente disminuido. Por tanto es necesario o bien recalcular su resultado o utilizar otro método de medida. De ahí el creciente interés en la revisión de los cromatogramas, con el fin primero de detectar estas variantes, y segundo evitar dar un falso resultado.

**PB-037**

**HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES DETECTADAS A RAÍZ DE SEGUIMIENTO DE PATOLOGÍA DIABÉTICA**

Yébenes Ramírez M<sup>1</sup>, Marí Jiménez P<sup>1</sup>, Díez López G<sup>1</sup>, Sánchez García J<sup>1</sup>, Pérez Carrera T<sup>2</sup>, Ortiz García C<sup>3</sup>, Arquerros Martínez V<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H. U. Reina Sofía (Hematología y Hemoterapia), <sup>2</sup>H. U. Reina Sofía (Análisis Clínicos), <sup>3</sup>H. U. Reina Sofía (Análisis Clínicos)

**Introducción:** El control y seguimiento evolutivo de la diabetes, se realiza mediante la determinación de la fracción c de la hemoglobina A1 o "hemoglobina glicosilada (HbA1c). La técnica *gold standard* para la detección y cuantificación de las distintas fracciones de hemoglobina es la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de intercambio iónico. Esta técnica nos permite identificar variantes anómalas de hemoglobina que, habitualmente, cursan de forma asintomática, y que de otra forma no se hubieran puesto de manifiesto. Actualmente se conocen unas 800 variantes de la hemoglobina humana, de las cuales la gran mayoría no afectan al individuo en estado heterocigoto.

**Objetivo:** Determinar las posibles variantes estructurales de hemoglobina que existen y pudieran interferir en la determinación de HbA1c de la población diabética de Córdoba

**Pacientes y métodos:** Los pacientes con edades comprendidas entre 21 y 83 años (el 69,2% >65 años, mediana 74), fueron remitidos por detección de un pico anómalo en la determinación de HbA1c en un control rutinario realizado en el servicio de Análisis Clínicos. Primeramente la cuantificación de HbA2 y HbF, así como el análisis de las hemoglobinas, se llevó a cabo por HPLC de intercambio iónico con el programa corto para el Variant<sup>TM</sup> II de Bio-Rad (Short Program; Bio-Rad, Hercules, CA.). Una vez detectados los picos anómalos de hemoglobinas, estas muestras son remitidas a un laboratorio externo (Hospital Clínico San Carlos, centro de referencia), donde se realiza estudios de secuenciación de las cadenas de globina, identificando así el tipo de hemoglobinopatía

estructural que ha sido detectada de forma fortuita. Los datos hematológicos fueron obtenidos en un contador automático hematológico ABX-Pentra (Horiba®).

**Resultados:** Del total de determinaciones de HbA1c que se realizaron en los últimos 17 meses, se detectaron 13 hemoglobinopatías estructurales que no habían sido identificadas previamente en estos pacientes, aunque el 53.8% ya se habían realizado anteriormente una determinación de HbA1c (fig 1). Se detectó: un caso de hemoglobinopatía de Indianápolis, 5 casos de hemoglobinopatía S en estado heterocigoto, 2 individuos con delta-beta talasemia heterocigota, 2 casos de hemoglobinopatía Beziers heterocigota, hemoglobinopatía D-Los Ángeles heterocigota en 2 ocasiones y 1 detección de hemoglobinopatía J-Pontoise heterocigota. Todos ellos no habían consultado hasta el momento por algún problema relacionado con sintomatología justificable a su patología eritroide. (Tabla 1).

Tabla 1.

Pacientes	Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)	VCM (fL)	HCM (pg)	HbA2 (%)	Hb F (%)	HbA1c (%)	Hemoglobinopatía
paciente 1	14.1	42.8	84	27.7	2.1	0.4	6.3	J-Pontoise
paciente 2	10.5	31.5	89	29.9	2.2	1.5	5.4	Beziers
paciente 3	13.8	40.4	93	31.5	2.1	0.4	5.3	Beziers
paciente 4	14.2	42.3	86	28.9	3.5	0.2	6.7	Hb S
paciente 5	11.4	34.6	98	30	4.3	0.4	5.4	Hb S
paciente 6	13.7	42.1	99	32.3	3.4	0.2	5.9	Hb S
paciente 7*	7.5	22.2	86	29.3	2.1	0.6	5.8	Hb S
paciente 8	12.4	35.5	89	31.2	3.1	0.6	4.0	Hb S
paciente 9	11.1	34.9	77	24.5	3.2	10.2	6.5	α-β 0 Talasemia
paciente 10	13.2	38.9	76	25.7	2.3	17.5	5.8	α-β 0 Talasemia
paciente 11	12.4	38.5	81	26.1	3.4	0.8	4.0	Indianápolis
paciente 12	13.0	39.9	101	32.8	2.2	0.2	5.6	D-Los Angeles
paciente 13	14.1	41.7	90	30.4	1.2	0.5	7.1	D-Los Angeles

Tabla 1. Resultados analíticos, hemograma, cadenas de Hb e identificación de hemoglobinopatía. \*La paciente se encontraba hospitalizada por hemorragia digestiva.

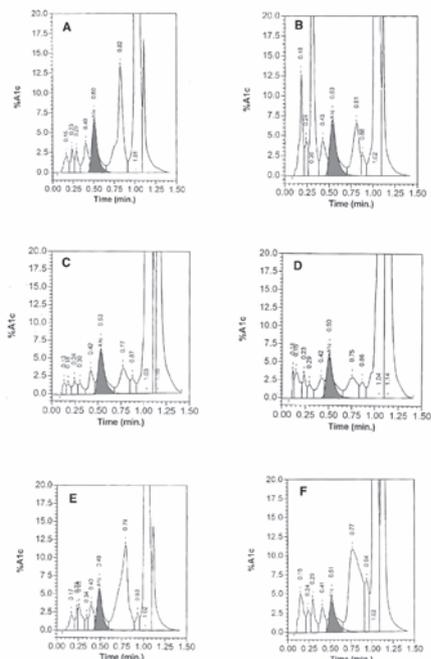


Figura 1: HPLC cromatogramas de Hb glucosilada en OMI con las siguientes variantes: A) Hb J-Pontoise; B) Hb Delta-Beta 0 talasemia heterocigota; C) Hb S heterocigota; D) Hb D-Los Angeles; E) Hb Beziers; F) Hb de Indianápolis. ■■ Hemoglobina glucosilada

Figura 1.

**Conclusiones:** Se ha visto que la HPLC de intercambio iónico es la mejor técnica para la cuantificación de la HbA1c, utilizada para el control y evolución de la diabetes mellitus. Dado que es la técnica *gold standard* para la separación de las distintas fracciones de hemoglobina, nos es útil para la identificación de nuevas variantes de hemoglobina, así como de las ya conocidas en la literatura. Como se ha determinado, estas hemoglobinopatías detectadas no implican ninguna alteración funcional en la Hb, desde el punto de vista clínico son asintomáticas. A consecuencia

de esto, los parámetros hematológicos no se ven afectados y su detección es casual y tardía en muchos casos, lo que nos hace pensar que la frecuencia de hemoglobinopatías estructurales es desconocida en la población general.

**PB-038**

**ANEMIA HEMOLÍTICA IG-A SELECTIVA RELACIONADA CON LINFOMA NO HODGKIN: RARO EPIFENÓMENO AUTOINMUNE**

Pérez Núñez J, Barrios Decoud D, Espeso de Haro M

Unidad de Gestión Clínica de Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional de Málaga.

**Introducción:** La Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI) constituye la causa más frecuente de hemólisis adquirida en la práctica clínica. Es habitualmente idiopática, aunque puede ser secundaria a otras enfermedades. Dentro de las asociadas a linfomas, en Linfomas No Hodgkin (LNH) ocurren en un 0.6%, algo más en Linfoma No Hodgkin Difuso de Células Grandes B (LDCGB), en un 0.8%. Se caracteriza por hemólisis extravascular de intensidad variable con detección de Igs mediante la prueba de Coombs Directo (CD). Un 70-80% de los casos de AHAI se producen por anticuerpos (Acs) calientes, más frecuentes los IgG. La presencia exclusiva de IgA es excepcional, con una incidencia de un 0,2-2,7%.

Tabla 1. Niveles de hemograma y bioquímica al ingreso y seguimiento.

	2.10.14 Ingreso	9.10.14 Alta	27.01.15	17.02.15	17.03.15	18.05.15
<b>Hemograma</b>						
Hb (g/dl)	6.2	11.0	12.5	12.8	13.2	13.5
VCM (fL)	134.6	121.3	107.8	110	106.6	106.1
Leuc (x10 <sup>9</sup> /L)	18.9	17.0	12.0	12.4	6.9	9.2
Plq (x10 <sup>9</sup> /L)	319	274	315	281	254	225
Reticulocitos (%)			6.13	5.49	5.14	4.24
Reticulocitos abs (x10 <sup>9</sup> /L)			219	192	182	153
<b>Bioquímica</b>						
Glucosa (mg/dL)	140	132	105	107	105	106
Urea (mg/dL)	48	39	17	24	24	28
Creatinina (mg/dL)	0.66	0.51	0.53	0.62	0.6	0.64
LDH (U/L)	1646	1227	229	205	267	173
PCR (mg/dL)	11	< 2.9	< 2.9	< 2.9	< 2.9	< 2.9
Bilirrubina total (mg/dL)	4.5	3.5	1.38	1.23		1.22
Bili indirecta (mg/dl)	4.1	3.1	1.07	0.93		0.26

**Desarrollo:** Varón de 53 años, diagnosticado en Septiembre de 2005 de LDCGB, estadio IVs-B (pleura, bazo y abdomen), IPI 3. En remisión completa (RC) desde autotransplante de progenitores hematopoyéticos (4/12/2007). Último PET-TAC (1/10/2014) en RC. Ingresó el 2/10/2014 por astenia, cefalea, disnea de mínimos esfuerzos, febrícula, ictericia y coluria. En análisis, anemia macrocítica severa con hemoglobina (Hb) 6.2 g/dl, LDH, bilirrubina indirecta elevadas (tabla1) y CD positivo IgA (tarjeta de gel DiaMed-ID Micro Typing System; Fig 1). Con diagnóstico AHAI IgA selectiva, inicia soporte hemoterápico y metilprednisolona intravenosa (1 mg/Kg/día), con muy buena respuesta. Biopsia de médula ósea sin infiltración por linfoma. No se evidenciaron datos de otra enfermedad subyacente. Dada la buena evolución clínica, con elevación progresiva de las cifras de Hb, y desaparición de ictericia y coluria, es dado de alta el 9/10/2014, continuando con prednisona oral a dosis de 1,5 mg /Kg, con descenso progresivo hasta su retirada (24/12/ 2014). El tratamiento se complementa con Rituximab semanal x4 finalizando el 19/11/2014 por persistir con hemólisis 3 semanas tras inicio de corticoterapia. El paciente no ha presentado recaídas y en último control (18/05/2015; 7 meses tras diagnóstico), permanece asintomático, sin signos clínicos ni biológicos de hemólisis (Tabla1), y en RC del LDCGB. No obstante se seguirá control estrecho del linfoma.

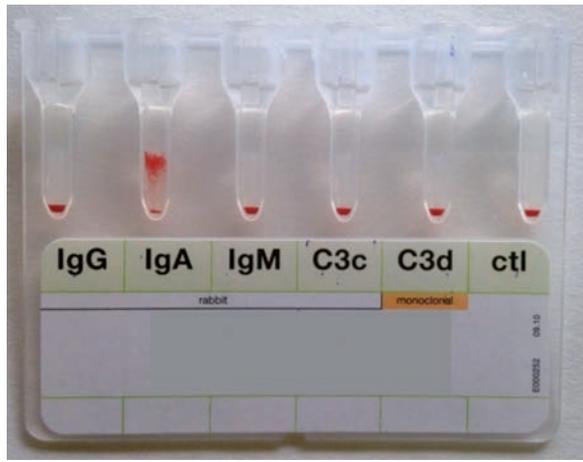


Figura 1

**Conclusiones:** 1.- La AHAI mediada sólo por IgA y la asociación de hemólisis con LNH son situaciones infrecuentes. Se requiere alto índice de sospecha para realizar Coombs Directo dirigido, con sueros monoespecíficos. 2.- Existen descritos casos de hemólisis selectiva IgA con Linfoma de Hodgkin aunque no con LNH, nuestro paciente es de una rareza extraordinaria. 3.- Tanto manejo como respuesta al tratamiento es similar a AHAI por Acs calientes. A considerar efectividad de Rituximab, que puede evitar intervención quirúrgica mayor como la esplenectomía.

**Bibliografía**

Dacie JV. Autoimmune hemolytic anemia. Arch Intern Med 1975; 135:1293-300.  
 Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Autoimmune haemolysis: An 18-years study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. Br Med J 1981; 282:2023-27.  
 Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R, Booth JR, Hook V. IgA red cell autoantibodies and autoimmune hemolysis. Transfusion 1997; 37:175-81.  
 Smedby K. E. et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. Blood 2008; 111 (8): 4028-38.  
 Göstche B, Salama A, Mueller-Eckhardt C. Autoimmune hemolytic anemia associated with an IgA autoanti-Gerbich. Vox Sang 1990; 58:211-4.  
 Kowal-Vern A, Jacobson P, Okuno T, Blank J. Negative direct antiglobulin test in autoimmune hemolytic anemia. Am J Pediatr Hematol Oncol 1986; 8:349-51.  
 Bardill B, Mengis C, Tschopp M, Wuillemin WA. Severe IgA-mediated auto-immune haemolytic anemia in a 48-year-old woman. Eur J Haematol 2003; 70: 60-3.  
 Clark DA, Dessypris EN, Jenkins DE Jr, Krantz SB. Acquired immune hemolytic anemia associated with IgA erythrocyte coating: investigation of hemolytic mechanism. Blood 1984; 64:1000-5.  
 Reusser P, Osterwalder B, Burri H, Speck B. Autoimmune haemolytic anaemia associated with IgA. Diagnostic and therapeutic aspects in a case with long-term follow-up. Acta Haematol 1987; 77:53-56.  
 Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A (2003) Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. Mayo Clin Proc 78:1340-1346

**Gammopatías Monoclonales**

**PB-039**

**TRATAMIENTO CON CICLOFOSFAMIDA, BORTEZOMIB Y DEXAMETASONA (CYBORD) DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE CANDIDATOS A TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO**

Capote Huelva FJ, Moran Sanchez J, Capote Garcia J, Martin Reina MV, Fernandez Valle MC, Marchante Cepillo I, Paz Coll A

UGC Intercentros Hematología-Inmunología HHUU Cádiz-Puerto Real

**Introducción:** La combinación de tres drogas como tratamiento de inducción previo al trasplante hematopoyético es de elección en la actualidad, debido tanto a su tasa de respuestas como a la calidad de las mismas. Ciclofosfamida-Bortezomib-Dexametasona (CyBorD) es una de las tripletas que consigue mejores resultados.

**Objetivo:** Evaluar los resultados de eficacia, tolerancia y seguridad obtenidos con el esquema CyBorD en nuestra Unidad.

**Metodo:** Estudio retrospectivo de los pacientes con mieloma múltiple sintomático candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) tratados con quimioterapia CyBorD en nuestra unidad desde febrero de 2012 hasta abril de 2015, y que han recibido al menos un ciclo de tratamiento con CyBorD. **TRATAMIENTO:** 1.- Esquema CyBorD: CICLOFOSFAMIDA: 300 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8, 15 y 22; BORTEZOMIB: 1.3 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 4, 8 y 11; DEXAMETASONA: 40 mg los días 1-4, 9-12 y 17-20 de cada ciclo de 28 días, como inducción, en un total de 4 ciclos (en caso de retraso del TPH hasta 6 ciclos). 2.- Movilización de progenitores hematopoyéticos: con G-CSF+ciclofosfamida (1.5 g/m<sup>2</sup>) ó con G-CSF (10 µg/kg/día). 3.- TPH: melfalán (200 mg/m<sup>2</sup>). **EVALUACION DE LA RESPUESTA:** Se realizó mediante IMWG Uniform Response Criteria, después de CyBorD y a los 100 días del TAPH. **TOXICIDAD:** Se evaluó con NCI-CTC, v 4.0. **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se utilizó IBM SPSS Statistics, v 21.

**Resultados:** **PACIENTES:** Se han incluido 27 pacientes, 13 hombres y 14 mujeres, con una mediana de edad de 59 años (entre 38-67), 23 de nuevo diagnóstico y 4 en recaída; 19 de tipo IgG, 4 de tipo IgA y 4 de cadena ligera, con ISS-I (55.9%), ISS-II (48.1%) y ISS-III (25.9%). Se ha completado TPH en 17 pacientes y 3 están pendientes de realización. En 3 pacientes no se han obtenido progenitores (un paciente en recaída post-TAPH y una paciente que había recibido quimioterapia con anterioridad por neoplasia ovárica). Un paciente rechazó el procedimiento, 2 progresaron y otro fue exitus durante la inducción. La mediana de ciclos administrados a cada paciente fue de 4 (entre 1-6). **EFICACIA:** Con la inducción con CyBorD el 92.6% de los 27 pacientes ha obtenido respuesta objetiva, siendo en el 59.2% VGPR o superior. El 92,3% de los pacientes trasplantados ha obtenido VGPR o superior. **TOXICIDAD Y REDUCCION DE DOSIS:** Se produjo neuropatía o neutropenia de grado 3-4 en el 7.4% de los pacientes. Se redujo la dexametasona en el 29.6% de los pacientes. **SEGUIMIENTO:** Después de una mediana de seguimiento de 12 meses (1-37) desde el inicio del tratamiento con CyBorD, sólo un paciente, con antecedentes de arritmia y EPOC, ha fallecido (6.3%), debido a complicaciones cardio-respiratorias después del ciclo 3º. La probabilidad de supervivencia global y supervivencia libre de progresión a los 2 años es de 95.7% y 79.9%, respectivamente.

**Conclusiones:** El tratamiento con CyBorD se ha mostrado eficaz en nuestros pacientes, con resultados similares a los obtenidos tanto en estudios fase 2 como de práctica habitual. Este esquema de 3 drogas, además de su eficacia tiene una toxicidad y un coste económico que le convierten en un tratamiento de primera elección en pacientes jóvenes candidatos a TAPH.

**PB-040**

**PARES ESPECÍFICOS DE CADENAS PESADA/LIGERA DE INMUNOGLOBULINAS (HEVYLITE) EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE SINTOMÁTICO**

Cárdenas Fernández MC<sup>1</sup>, Benavente Cuesta C<sup>2</sup>, Iglesias del Barrio A<sup>1</sup>, Torres Jiménez W<sup>2</sup>, Martínez Martínez R<sup>2</sup>, Arroyo Fernández M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Análisis Clínicos.Hospital Clínico San Carlos, <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos

**Introducción:** Recientemente se han introducido los pares específicos de cadenas pesada/ligera de inmunoglobulinas (HLC) para la monitorización de la proteína monoclonal (PM) en pacientes con mieloma múltiple sintomático (MM). Se ha propuesto el cociente entre los diferentes pares (rHLC) como marcador de monoclonalidad e indicador precoz de progresión biológica de la enfermedad.

**Objetivo:** estudiar la utilidad de los HLC y el rHLC en el seguimiento de pacientes con MM y su comparación con los test de laboratorio habituales.

**Material y métodos:** Se realizó un seguimiento a 26 pacientes con MM (15 IgG, 10 IgA, 1 IgAK-GK), mediana 37.5 meses, rango 21-67. Se obtuvieron muestras de suero al diagnóstico y tras el tratamiento, 263 muestras, mediana 9.5, rango 6-19. En todas se realizó el estudio habitual y los HLC. La electroforesis de proteínas séricas (EPS) e inmunofijación (IF) se realizaron en los sistemas Capillarys e Hydrasys (Sebia). Las inmunoglobulinas totales se midieron en un Immage 800 (Beckman Coulter), los HLC y las cadenas ligeras libres en suero (Hevylite, Freelite, Binding Site) en un BN proSpec (Siemens).

**Resultados:** Diagnóstico: todos los pacientes presentaron el rHLC alterado, acorde con la PM identificada. Seguimiento: un 97.4% de las muestras con PM por EPS tenían el rHLC alterado, un 83.5% el par específico involucrado (iHLC) elevado y un 80.7% el par opuesto suprimido. La correlación entre la PM medida por EPS (x) y la concentración del iHLC (y) fue:  $y = 0.46 + 1.06x$ ,  $r = 0.943$ . En 25/42 muestras con IF positiva y en 5/54 con IF negativa el rHLC estaba alterado. El índice de concordancia fue de 0.51 (0.35-0.68, IC 95%). 11 pacientes alcanzaron remisión completa, 3 de ellos con posterior recaída. En 6 hubo concordancia entre los rHLC y la EPS e IF. En un paciente AK el rHLC indicó recaída 3 meses antes que apareciera la PM en la IF. En 4 pacientes (IgG, 3 IgA) el rHLC se normalizó 2-5 meses antes de la desaparición de la PM por IF. En 5 pacientes con respuesta parcial muy buena y en 10 con respuesta parcial, los rHLC coincidieron con los test convencionales, a excepción de 9 muestras de tres pacientes IgG, donde se observaron bandas oligoclonales y PM en baja concentración (<0.3 g/dL) y los rHLC fueron normales.

**Conclusiones:** Los resultados muestran que el rHLC es un marcador de monoclonalidad y podría ser un indicador precoz del grado de respuesta obtenido. La presencia de bandas oligoclonales y PM en baja concentración puede afectar el resultado. La medida de los HLC es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento como complemento a los test habituales y aportan información sobre la supresión de la inmunoglobulina no involucrada.

**PB-041**

**TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON CYBORD Y TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES EN MIELOMA MÚLTIPLE SINTOMÁTICO EN MENORES DE 70 AÑOS**

Eusebio Ponce E<sup>1</sup>, De Ramon Sanchez C<sup>2</sup>, Cantalapiedra Díez A<sup>1</sup>, García de Coca A<sup>2</sup>, Angomas Jimenez E<sup>1</sup>, Zato Hernández E<sup>2</sup>, Cidoncha Morcillo B<sup>1</sup>, Cuello García R<sup>2</sup>, De la Fuente Graciani I<sup>1</sup>, Fernández Fernández E<sup>1</sup>, Peñarubia Ponce MJ<sup>2</sup>, García Frade J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Río Hortega, <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario Valladolid

**Introducción:** Los buenos resultados de diferentes esquemas de inducción en el paciente con mieloma múltiple (MM) subsidiario de trasplante, hacen difícil su elección. La combinación de bortezomib, ciclofosfamida dexametasona (CyBORD) ha demostrado ser altamente eficaz en ensayos fase 2. Revisamos nuestra experiencia con este esquema.

**Material y métodos:** Durante los años 2012-2014 en nuestro área sanitario se desarrolló tratamiento de inducción en primera línea según esquema CyBORD (Craig et al *Leukemia*. 2009 July 23(7): 1337-1341) en todos los pacientes menores de 70 años con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a ensayos clínicos; en número de 4-6 ciclos y posterior intensificación con Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo en su mayoría con acondicionamiento Busulfan (8 mg total) Melfalan (BU8MEL).

**Resultados:** 18 pacientes 14 varones y 4 mujeres, con una edad media de 60,1 años (46-69) diagnosticados de MM sintomático (10 Ig G; 6 Ig A; 1 Ig D; 1 Bence-Jones kappa) en estadios de Durie- Salmon 2 IB; 6 IIA; 9 IIIA y 1 IIIB con IPSS 1 (3) 2(10) y 3 (5) con citogenética normal excepto en 3 con alteraciones en P53, uno con t(14,16) y otro con t(4,14), recibieron tratamiento de inducción CyBORD en un número de ciclos de 4 (7) o 6 (11) obteniendo respuesta objetiva en todos (Respuesta parcial (RP) 5%; Muy buena Respuesta parcial (MBRP) 33%; Respuesta completa (RC) 61%) en general con buena tolerancia y escasa toxicidad. Se realizó intensificación con TPH autólogo en todos los casos, con acondicionamiento BU8MEL en 15 y por comorbilidad, Melfalan 200 (ME200) en 2 y melfalan 140 (ME140) en 1 con buena tolerancia y una media de 12 días para el injerto leucoplaquetar. No se objetivaron datos de síndrome de obstrucción sinusoidal en el seguimiento. Tras el TPH autólogo 8 no recibieron ningún tratamiento, 6 recibieron consolidación

con 2 ciclos de Bortezomib-Talidomida-Dexametasona (VTD). Se realizó mantenimiento con interferon a 2 pacientes. Un paciente de muy alto riesgo p53+recibió consolidación VTD y mantenimiento con bortezomib posteriormente. Un segundo paciente p53+ante el alto riesgo se decidió realizar a los 6 meses en situación de MBRP un segundo TPH (ME200). Con una mediana de seguimiento de 28 meses desde el diagnóstico y 21 meses desde el trasplante, la supervivencia global es 94,4%, mantienen respuesta 15 pacientes (83,3%), 12 RC, 10 con EMR negativa por citometría. Se han producido 3 recaídas, falleciendo un paciente p53+ con progresión a los 4 meses postrasplante tras rescate con esquema Lenalinomida-ciclofosfamida-dexametasona. Otros dos recayeron 21 y 25 meses postrasplante recibiendo rescate con Lenalidomida-dexametasona, ambos tras consolidación VTD.

**Conclusiones:** Aunque el seguimiento no es largo, el esquema de primera línea CyBORD seguido de trasplante autólogo con acondicionamiento BU8MEL en nuestros enfermos ofrece altas tasa de respuesta y supervivencia libre de tratamiento con una aceptable toxicidad.

**PB-043**

**NUESTRA EXPERIENCIA CON ESQUEMA VCD (BORTEZOMIB, CICLOFOSFAMIDA Y DEXAMETASONA) COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE CANDIDATOS A AUTO-TRASPLANTE**

Askari E, Prieto E, Lopez Lorenzo JL, Perez MA, Soto C, Villaescusa MT, Arquero T, Sanchez MS, Yuste M, Gomez MJ, Teran C, Plaza C, Rodriguez MV, Monsalvo S, Llamas P

Fundacion Jimenez Diaz

**Introducción:** El tratamiento de Mieloma Múltiple (MM) de primera línea en pacientes candidatos a trasplante autólogo está basado en combinaciones con bortezomib en forma de tripletes. Sin embargo no hay un esquema claramente superior a otros. En nuestro centro, en el año 2011 se ha protocolizado el esquema VCD como inducción pretrasplante. Tras 3 años del uso de VCD, se analiza la respuesta previo y post trasplante.

**Material Y Metodos:** Se ha incluido todos los pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple a los que se les ha realizado un trasplante autólogo como tratamiento de primera línea tras recibir inducción con esquema VCD x6 durante los años 2012-2014. El esquema VCD utilizado consistió en; Bortezomib 1.3mg/m<sup>2</sup>, subcutáneo (Días 1,4,8,11)+Ciclofosfamida 300m/m<sup>2</sup>, intravenoso (Días 1,8)+Dexametasona 40mg, vía oral (Días1-4) - (9-12). Hemos analizado un total de 30 casos y se ha valorado la respuesta obtenida pre y post trasplante según los criterio de IMWG 2011.

**Resultados:**

**Tabla 1. La respuesta al tratamiento de inducción (VCD), pre trasplante y la respuesta post trasplante Autólogo.**

Respuesta	Pre - trasplante	Post-trasplante
Respuesta completa	21%	50%
Muy Buena Respuesta Parcial	36%	33%
Respuesta Parcial	38%	17%
Respuesta Mínima	6%	0%

**Conclusiones:** Nuestros datos no son inferiores a los resultados obtenidos con otros esquemas de combinación con bortezomib. La suma de la respuesta completa+muy buena respuesta parcial pasa de un 55% pretrasplante a un 82 % post trasplante. La tolerancia al tratamiento ha sido muy buena. No se ha observado ninguna toxicidad grado III-IV. En todos los casos, se realizó la movilización de células progenitoras con éxito. Este esquema no requiere profilaxis antitrombotica, dato importante a considerar. Para optimizar nuestros resultados, hemos decidido aumentar la dosis de Ciclofosfamida a 3 días en cada ciclo. (Días1,8,15) y próximamente se valoraran los resultados.

**PB-044**

**ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LA EFICACIA DE BORTEZOMIB COMO RETRATAMIENTO EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE EN 1ª RECAIDA: EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO**

Llamas Poyato MJ, García Torres E, Martín Calvo C, Chic Acevedo C, Álvarez Rivas MA

Hospital Universitario Reina Sofía

**Introducción:** La posibilidad de retratar en la recaída de mieloma múltiple (MM) con una droga empleada anteriormente se contempla en las guías si dicha recaída ocurre tras  $\geq 6$  meses de finalizar el tratamiento. Varios estudios han demostrado la viabilidad del retratamiento con Bortezomib en líneas posteriores de terapia, pero hay pocos datos sobre su empleo en 1ª recaída.

**Objetivo:** Evaluar la tasa de repuesta y toxicidad asociada al empleo de Bortezomib como retratamiento en pacientes con MM en 1ª recaída en nuestro centro.

**Pacientes y Métodos:** Hemos analizado retrospectivamente 21 pacientes en recaída de MM tratados con Bortezomib como 2ª línea en nuestro centro desde Abril de 2008 a Enero de 2015. Todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido únicamente una sola línea de tratamiento previa, basada ésta en Bortezomib también (en 1 de ellos asociado a un inmunomodulador, talidomida). Bortezomib se administró en dosis estándar de 1,3 mg/m<sup>2</sup> (salvo en los pacientes que requirieron reducción de dosis por toxicidad) dentro de los esquemas de tratamiento empleados que fueron: MPV (n=10), VD (n=10), VTD (n=1) y CyBorD (n=2).

**Tabla 1. Características basales de los pacientes.**

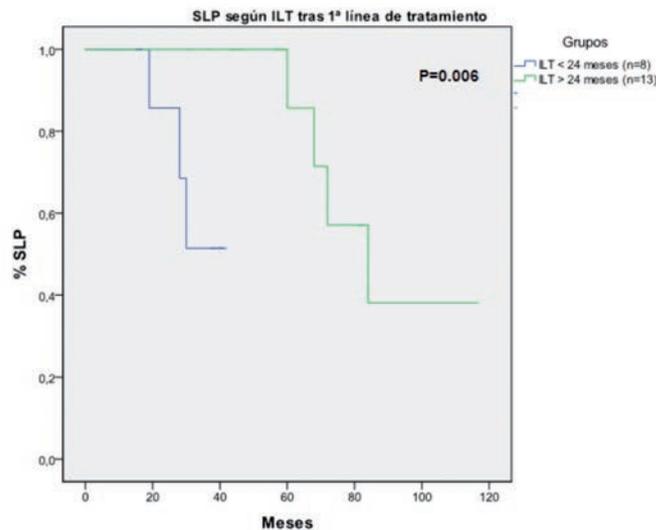
CARACTERÍSTICAS BASALES	% (N)
Mediana edad, años(rango)	68 (50-83)
Sexo femenino	42.9 (9)
Tipo MM: IgG/IgA/B-J	13/5/3
Esquema tratamiento inicial	
MPV	10
VD	10
VTD	1
Nº ciclos previos, mediana y rango	6 (4-12)
Efectos adversos en 1ª línea	5
Neuropatía periférica	2
Infecciones	5
Reducción dosis 1ª línea	4
Respuesta tras 1ª línea	
RC	9
MBRP	4
RP	8
Vía de administración 1ª línea	
IV	8
SC	10
IV/SC	3
Auto-TPH previo a recaída	7

**Tabla 2. Efectos adversos en el retratamiento.**

Efectos adversos	N (%)
Neuropatía periférica	3
Gastrointestinal	4
Hematológica	6
Trombosis	1
Infecciones	3

**Resultados:** Las características basales de los pacientes se detallan en la tabla 1. La mediana de edad al retratamiento fue de 68 años (50-83). El tiempo libre de progresión (TTP) tras finalizar el tratamiento de primera línea es de 25 meses (2-69) y la mediana de tiempo libre de tratamiento (ILT) de 26 meses (6-76). La recaída ocurrió en 3 pacientes entre 6-12 meses; 5 entre los 12-24 meses y 13 con >24 meses. 7 pacientes (33.3%) habían recibido Auto-TPH previo a la recaída. La mediana de ciclos recibidos en el retratamiento fue de 12 (1-13). Las respuestas obtenidas tras la segunda línea de tratamiento fueron: 1 RCs, 3 RC, 3 MBRP, 7 RP, 3 EE, 1 no valorable (éxitus tras 1º ciclo por perforación intestinal), y 3 progresión. Así, 14 pacientes (66.6%) obtuvieron respuesta de buena calidad ( $\geq$  RP). La supervivencia global a los 5 años de esta serie es del 71.4% (mediana no alcanzada). 6 pacientes han fallecido: 3 por recaída, 2 por infección y 1 por otra causa. Tras el retratamiento, 3 pacientes progresaron intratratamiento y 4 de los pacientes que presentaban respuesta de calidad ( $\geq$  RP) han recaído, con una mediana de ILT de 5 meses. La mediana de TTP de los pacientes que han recaído tras el retratamiento ha sido de 10 meses (4-22 m) y la mediana de TNT ha sido de 6 meses (4-26 m). Tres pacientes requirieron disminución de dosis por efectos adversos. Los principales efectos secundarios se detallan en la tabla 2.

La respuesta al retratamiento se asocia con la respuesta al tratamiento inicial (61.5% pacientes que obtuvieron respuesta  $\geq$  MBRP al tratamiento inicial han respondido al retratamiento) y al ILT tras tratamiento inicial (< o >24 meses; p=0.006) (gráfico 1).



**Gráfico 1. SLP según ILT tras 1ª línea de tratamiento.**

**Conclusión:** Bortezomib es una buena opción de tratamiento para pacientes en recaída tras una 1ª línea basada en dicho inhibidor del proteosoma, sobre todo si el ILT es >24 meses, con un perfil de toxicidad aceptable.

**PB-045**

**GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO RENAL (GMSR). RÁPIDA RESPUESTA COMPLETA HEMATOLÓGICA Y RENAL AL TRATAMIENTO CON BORTEZOMIB**

Arriero García ÁV<sup>1</sup>, Alegre A<sup>2</sup>, Delgado R<sup>3</sup>, Aguado B<sup>2</sup>, Jiménez E<sup>2</sup>, Aláez C<sup>3</sup>, Sánchez-Ramírez JM<sup>3</sup>, Martínez-Chamorro C<sup>3</sup>, Figuera Á<sup>2</sup>

<sup>1</sup>H.U. La Princesa, <sup>2</sup>H.U. La Princesa, <sup>3</sup>Hospital Quirón

**Introducción:** La Gammapatía Monoclonal de Significado Renal (GMSR) es un término propuesto para definir entidades que presentan componente monoclonal (CM) con afectación renal asociada sin datos de MM ni de Amiloidosis renal. Se diferencia de la GMSI de carácter benigno y sin indicación de tratamiento, porque la GMSR tiene mayor riesgo de comorbilidades y mortalidad. Esta entidad es controvertida y probablemente esté infradiagnosticada existiendo consenso de instaurar terapia precoz basada en esquemas eficaces anti-MM para erradicar la clona de células B productoras del CM (1,2). Presentamos un caso de GMSR con dificultad diagnóstica inicial y características clínicas especiales.

**Métodos:** Varón de 58 años que presenta tras RTU por HBP proteinuria y edemas maleolares siendo valorado por Nefrología. Hemograma sin alteraciones. Creatinina 1,6 mg/dl. ClCreat 61 ml/min VSG 24 mm. Proteínograma e IEF en suero con CM de 0.5 gr/dl IgL e IEF en orina con CM lambda 0.4 g/24 h. Proteinuria 5.4 g/24 h, albúmina 95% y CM L asociado. B2microg 4.1 micrg/dl. Aspirado MO normal sin plasmocitosis significativa. Pruebas radiológicas sin alteraciones. AL negativos en PAAF de grasa abdominal, biopsia rectal y de MO. Biopsia renal: Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo 1. (GNMP 1) con depósitos de IgG y C3 detectados por inmunofluorescencia directa (IMFD) y de C3. (Figura 1 y 2) Negativa para material amiloide. Con el diagnóstico de GMSR comienza tratamiento con Bortezomib (Bz) 1,3 mg/m<sup>2</sup> sc días 1, 4, 8, 11 +Dexametasona 20 mg por día de Bz y siguiente, ciclos cada 21 días. Control analítico y en consulta previo a cada ciclo.

**Resultados:** Tolerancia al tratamiento favorable, disminución de la proteinuria de 24 horas a 1,2g/dL con el segundo ciclo, normalización de función renal y desaparición de edemas. Evaluación completa al finalizar 6 ciclos: IF en suero y orina negativas, función renal normal y proteinuria negativa. Nueva biopsia renal: desaparición de las lesiones de GNMP y de los depósitos de IgG y C 3. Nueva PAAF de grasa abdominal: negativa para amiloidosis El paciente alcanzó criterios de RC hematológica y or-

gánica renal con rápida respuesta al tratamiento, estable 10 meses tras el diagnóstico.

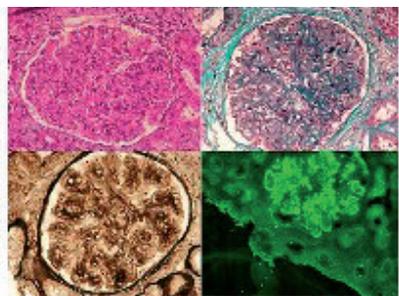


Figura 1.

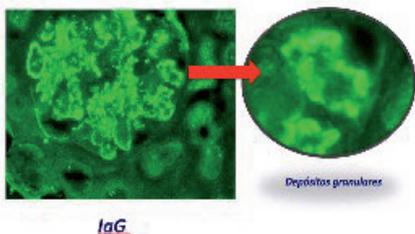


Figura 2.

**Conclusiones:** Diagnosticar GMSR es esencial para instaurar tratamiento precoz basado en erradicar el CM para prevenir un fallo renal irreversible que podría suponer la indicación de trasplante renal. El papel de los nuevos agentes, (como Bz), puede suponer un mejor manejo y pronóstico de esta entidad. Se precisa mayor experiencia y ensayos clínicos para definir el mejor tratamiento y evaluar el papel de la intensificación con TASPE, la consolidación o el mantenimiento de esta intrigante patología que seguro que será mejor descrita en un futuro próximo.

**Bibliografía**

1. Leung, N., Bridoux, F, Hutchinson, C *et al.* on behalf of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood. 22 nov 2012 Vol 120 (22) 4292-4295
2. Femand, JP., Bridoux, F, Kyle, R *et al.* How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). Blood 2013; vol 122: 3583-3590

**PB-046**

**NUEVOS CRITERIOS ANATOMOPATOLÓGICOS DEFINITORIOS DE MIELOMA MÚLTIPLE (MM)-NO QUIESCENTE: IMWG 14**

Escalante F, Cerda S, Ballina B, Escribano P, Villalobos L, Sanchez-Real J, Fuertes M, De Las Heras N, Rodriguez-Garcia J-A

Complejo Asistencial Universitario De Leon

**Introducción:** los criterios diagnósticos de Mieloma Múltiple Sintomático (MMs) publicados en 2003 por la International Myeloma Working Group (IMWG) establecía para el diagnóstico la presencia de una infiltración medular por células plasmáticas de cualquier porcentaje y/o la presencia de un componente monoclonal (CM) de cualquier cuantía junto con la presencia de signos o síntomas de daño orgánico (CRAB) atribuibles a la proliferación de células plasmáticas. Estos criterios apenas han variado en la última década (2004-13) hasta la reciente revisión de criterios diagnósticos y de tratamiento publicados por la IMWG a finales de 2014, que propone un requisito anatomopatológico inicial (>10% de infiltración medular por células plasmáticas y/o la demostración de un plasmocitoma) como condición sine qua non previo a la potencial indicación de tratamiento (“CRAB” redefinido y/o marcadores de rápida progresión a MM sintomático)

**Material y Métodos:** analizamos de forma retrospectiva todos los casos valorables con diagnóstico de MMs según los criterios IMWG 03 desde el año 1998 hasta diciembre de 2014 y comparamos con los nuevos criterios diagnósticos iniciales (infiltración medular y/o demostración de plasmocitomas) indispensables para su consideración posterior de tra-

tamiento según la IMWG 14 Se realiza una comparativa para correlacionar los datos de laboratorio según los actuales criterios de la IMWG publicados en el último trimestre de 2014 para valorar las posibles dificultades y potenciales soluciones en el diagnóstico utilizando estos nuevos criterios.

**Resultados:** se identificaron todos los pacientes con y sin infiltración medular por células plasmáticas superior (>) al 10% por citología y/o demostración de un plasmocitoma óseo o extramedular independientemente de la tasa del CM. Todos los pacientes presentaban datos CRAB-clásico según los criterios de 2003. Se analizan los criterios citológicos de 234 pacientes. La mediana de infiltración medular por células plasmáticas de todos los pacientes fue de 24.5 (rango: 2,2-99%). Flow-Chart (figura 1).

**Análisis de datos:** La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en el análisis por Citología Hematológica convencional. De los 35 pacientes con infiltración medular <10%, 27 pacientes se diagnosticaron en el Servicio de Anatomía Patológica (11 plasmocitomas y 16 por biopsia medular). Sólo 5 de los 234 pacientes analizados (2,1%) no cumplirían ninguno de estos dos criterios, aún en presencia de criterios clínicos CRAB-clásicos.

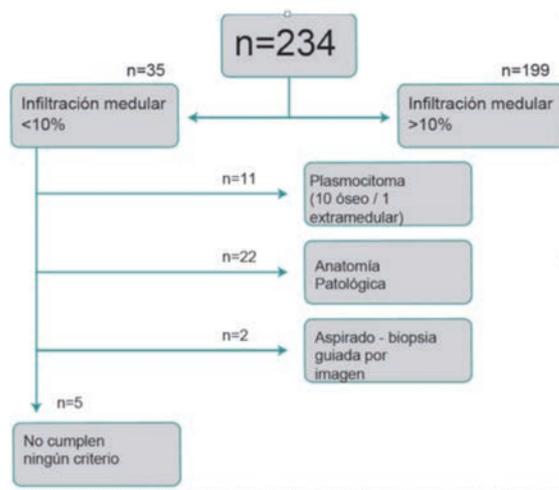


Figura 1.

**Conclusiones:** Los nuevos criterios básicos anatomopatológicos para el diagnóstico de MM con necesidad de tratamiento probablemente no supongan un cambio sustancial en el diagnóstico de MM de nueva aparición. Un 97,9% presentaban alguno de los 2 criterios anatomopatológicos “*indispensables*” (infiltración medular y/o plasmocitoma) para el diagnóstico de un MMs. La mayoría de los pacientes se podrán diagnosticar con un aspirado de MO convencional. Los casos dudosos se pueden beneficiar de completar el estudio con nuevas biopsias dirigidas según pruebas de imagen (plasmocitomas óseos o extraóseos) y/o la realizar una biopsia de MO para conseguir una mejor definición del grado de infiltración plasmocelular. En un porcentaje mínimo de pacientes (alrededor del 2%) no conseguimos alcanzar estos criterios indispensables para establecer el diagnóstico de MM-*no-quiéscente*. En estos casos dudosos con clínica CRAB evidente deben valorarse otras pruebas “no-definitivas” (Citometría de Flujo, FLC...) y/o la repetición de pruebas de imagen o biopsias dirigidas.

**PB-047**

**ANÁLISIS DE RESULTADOS TRAS IMPLANTACIÓN DE PROTOCOLO VTD EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE CANDIDATOS A TAPH. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Hernández Pérez P, Notario Mc Donnell C, Breña Atienza J, Ríos Rull PJ, Oliva Hernández AY, Lorenzo Hernández Y, Figueroa Paternina A, González Méndez H, Cabello Rodríguez AI, Hernanz Soler N, Marrero Santos CM, Ríos de Paz MA, León Mendoza AM, Afonso Ferrández V, Jover Sagarra S, Sánchez Quintana A, Marín Saucedo A, Mesa Lorenzo MC

H. U. Nuestra Señora de Candelaria

**Introducción:** En la actualidad se ha generalizado el uso de esquemas de tratamiento con tres fármacos para el tratamiento en inducción de

mieloma múltiple en pacientes candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

**Objetivos:** En el Hospital \*\*\* se decide implantar el protocolo VTD (Bortezomib, Talidomida y Dexametasona) como estándar de tratamiento en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple candidatos a trasplante a partir de enero 2014. Se decide evaluar los resultados obtenidos en los pacientes tratados según este protocolo.

**Material y Métodos:** Se realiza un estudio observacional retrospectivo en los enfermos tratados con VTD en nuestro centro (n=10), 8 hombres y 2 mujeres, con una edad media de 53 años (36-64). Se incluye a aquellos diagnosticados entre enero de 2014 y febrero de 2015. Se evalúa la respuesta y las complicaciones clínicas asociadas.

**Resultados:** La respuesta previa al TAPH se evalúa en seis pacientes (el resto no ha completado el tratamiento de inducción), obteniendo una respuesta completa estricta, una respuesta completa, tres muy buena respuesta parcial (MBRP) y uno respuesta parcial (profundiza respuesta a MBRP tras TAPH). Como complicaciones relevantes, dos pacientes han presentado trombosis venosa profunda (TVP) (uno pulmonar y otro en miembro inferior). El paciente que presenta la TVP pulmonar se encuentra con respuesta mínima tras tres ciclos de VTD y antiagregado con AAS, y presenta en el momento de la trombosis signos radiológicos de infección pulmonar. El otro paciente presentó la TVP en contexto de encamamiento prolongado y estando en profilaxis con enoxaparina 60 mg/24 horas, con respuesta parcial tras el segundo ciclo. Tras la anticoagulación se resuelve el episodio trombótico de ambos sin secuelas. Un tercer paciente fallece en el contexto de una infección respiratoria complicada (con antecedentes personales de tuberculosis pulmonar y afectación del parénquima de forma residual).

**Conclusiones:** De los diez pacientes que inician tratamiento con protocolo VTD, se detectan tres casos de eventos secundarios adversos graves. Los episodios de trombosis venosa están muy bien descritos en pacientes con mieloma tratados con Talidomida, y se debe hacer profilaxis. A pesar de la misma, dos pacientes presentan trombosis, sin tener antecedentes personales ni familiares sugerentes de trombofilia. Otro paciente fallece por infección respiratoria, teniendo antecedentes de neumopatía. Todos los pacientes han conseguido respuesta con el tratamiento. No hemos detectado casos de neuropatía ni toxicidad hematológica que limitaran la dosis de tratamiento administrada. Como conclusión final, siempre que se implante un nuevo protocolo es importante el seguimiento para detectar posibles eventos adversos y optimizar su prevención.

**PB-048**

**NUESTRA EXPERIENCIA EN LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS**

García Fernández G, Baena Cubero Á, Almagro Torres F, Martínez Quesada MJ, López López JA, Durán Nieto MS

Complejo Hospitalario Ciudad De Jaen

**Introducción:** La Leucemia de células plasmáticas (PCL) es una variante rara y agresiva de mieloma múltiple caracterizado por la presencia de células plasmáticas circulantes (plasmocitosis >20% del recuento leucocitario y/o presencia de células plasmáticas en número superior a 2.000/ul en sangre periférica). Pueden ser Primarias si se diagnostican dentro del cuadro inicial de Mieloma Múltiple ó Secundarias si aparecen en la fase aguda terminal del mieloma múltiple. El curso clínico es agresivo con remisiones poco duraderas y con una mediana de supervivencia <6 meses (Primarias) y <1 mes (Secundarias).

**Objetivo:** Analizar y evaluar los diagnósticos de Leucemia de Células Plasmáticas (LCP) en nuestro centro.

**Material y Método:** Presentamos una serie de 4 pacientes con diagnóstico de Leucemia de Células Plasmáticas (LCP) entre 2009 y 2014. La LCP fue diagnosticada en éstos mediante estudio de citomorfología y citometría de sangre periférica. El 25% presentó LCP Primaria con MM BJ Lambda y el 75% LCP Secundarias (1 MM no secretor y 2 MM IgG Kappa). La terapéutica utilizada en nuestros pacientes fue diversa y personalizada, recibiendo el paciente con LCP Primaria esquemas con Bortezomib (25%) más Trasplante autólogo de Progenitores hematopoyéticos y los LCP Secundarias Dexametasona en monoterapia (75%).

**Resultados:** En nuestra serie la distribución por sexos fue de 3 varones y 1 mujer. La edad media del diagnóstico fue 61 años (51-72). Todos presentaban valores de b2-microglobulina y LDH elevados. En el 75% de nuestros pacientes existían niveles de creatinina por encima de 2 mg/dl.

Presentaban todas las LCP secundarias trombocitopenia y Hb <10 g/dl. La LCP primaria presentaba un 43% de células plasmáticas en sangre periférica y las LCP secundarias oscilaban entre un 26% y un 68% de CP. En médula ósea existía una infiltración >20% en todos los casos, siendo muy superior en la LCP primaria (60% de plasmocitosis). Los pacientes con LCP secundaria presentaban en el 66% lesiones líticas y 33% esplenomegalia; y en el caso de LCP primaria se evidenció esplenomegalia, plasmocitoma paravertebral e infiltración con CP cutánea, testicular y derrame pleural. La mortalidad fue del 100% en los primeros 20 días desde el diagnóstico en las LCP secundaria. En LCP primaria se instauró tratamiento precoz con Bortezomib-Dexametasona alcanzándose RP, posteriormente se trató con Bortezomib-IFE y se realizó Trasplante Autólogo de Sangre Periférica alcanzando RC, haciendo recaída precoz a los 90 días y utilizándose DT-PACE como rescate sin obtener respuesta, siendo éxitus a los 11 meses tras el diagnóstico.

**Tabla 1.**

Sexo	Varones (75%)
Edad	> 65 años (75%)
Componente Mieloma	BJ Lambda (25%) IgG Kappa (50%); MM no secretor (25%)
Infiltración SP	26% - 68%
Infiltración NC > 20%	100%
Elevación b2-Microglobulina y LDH	100%
Hb < 10 g/dl	75%
Trombocitopenia	75%
Creatinina > 2 mg/dl	75%
Lesiones Líticas	66%
Esplenomegalia	33%

**Conclusiones:** 1. El pronóstico de LCP en los pacientes de nuestro centro es similar a los de la literatura revisada, siendo desfavorables con medias de supervivencia de 6 meses. 2. Confirmamos que en la actualidad no se conoce un tratamiento curativo, pero el tratamiento debe comenzar de inmediato para conseguir un rápido control de la enfermedad en un esfuerzo por minimizar el riesgo de muerte temprana con regímenes de poliquimioterapia basados en Bortezomib intensificados con trasplante de células hematopoyéticas, cuando la edad y el estado general del paciente lo permite. 3. Destacamos también que la mayoría de nuestros pacientes presentan insuficiencia renal y esplenomegalia.

**PB-049**

**MANEJO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN ESPAÑA: REUNIONES DE EXPERTOS DE 41 HOSPITALES**

Mateos Manteca M<sup>a</sup>V<sup>1</sup>, De la Rubia J<sup>2</sup>, Martínez J<sup>3</sup>, Pérez Simón JA<sup>4</sup>, Garrido T<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Salamanca, Salamanca, <sup>2</sup>Hospital Dr. Peset, Valencia, <sup>3</sup>Hospital 12 de Octubre, Madrid, <sup>4</sup>Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, <sup>5</sup>Amgen, S.A.

**Fundamento y objetivos:** El tratamiento (tto) del mieloma múltiple (MM) ha mejorado significativamente gracias al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y a los nuevos fármacos. Sin embargo, en España no hay guías nacionales de tto. El objetivo fue obtener información actualizada acerca de las pautas más utilizadas en España, fuera del ámbito de los ensayos clínicos.

**Métodos:** Se realizaron 5 reuniones de expertos con 43 hematólogos entre Nov-Dic 2014. Para las discusiones se partió de los algoritmos de tto de Ludwig *et al.* (The Oncologist 2014). Se interrogó sobre 3 escenarios: 1) 1ª línea en candidatos a TAPH, 2) 1ª línea en no candidatos a TAPH, y 3) 1ª recaída.

**Resultados:** La mayoría de pacientes (pts) no son candidatos a TAPH (50-70%). Los regímenes de inducción pre-trasplante (4-6 ciclos) más utilizados son triples terapias (86%), siendo bortezomib/talidomida/dexametasona (VTD) el esquema más frecuente (79%), seguido de bortezomib/doxorubicina/dexametasona (PAD,36%), bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona (VCD,32%), lenalidomida/bortezomib/dexametasona (RVD,14%), y ciclofosfamida/talidomida/dexametasona (CTD,4%). Cuando por restricciones de acceso o características del pt

no se puede utilizar triple terapia, se utiliza bortezomib/dexametasona (VD). Tras el TAPH, la mayoría de centros (53%) no administran consolidación; si lo hacen, usan el mismo esquema que en inducción. El mantenimiento, en casos y centros seleccionados, se suele realizar con lenalidomida 2 años (47%) (excepcionalmente hasta progresión), talidomida 1 año (26%), o bortezomib (21%). En no candidatos a TAPH, el tto de 1ª línea más frecuente es bortezomib/melfalán/prednisona (VMP,97%). No se suele administrar mantenimiento. Tras la 1ª recaída, se considera 2º trasplante si la remisión es  $\geq 18m$  y en pts con buen estado funcional. El retratamiento con el mismo esquema inicial (20-60% casos) se reserva para pts con intervalo libre de tto >12-18 meses o en los que la SLP > mediana del esquema. En caso contrario, se prioriza la inclusión en ensayos clínicos, o se utilizan fármacos autorizados con distinto mecanismo de acción, como lenalidomida y dexametasona (50-60%). Si en inducción no se utilizaron nuevos fármacos (8%), se suelen administrar esquemas con bortezomib (77%).

**Conclusiones:** Aunque existe una considerable variabilidad inter-centro e inter-región en el manejo del MM en España, explicada parcialmente por características de los pts o restricciones de acceso, los ttos de inducción pre-TAPH y 1ª línea sin TAPH presentan bastante uniformidad, y los ttos tras 1ª recaída son más variables e individualizados.

#### PB-050

#### MIELOMA MÚLTIPLE Y MIELOFIBROSIS, ¿QUÉ VIENE ANTES?

Bolaños Calderón E, Medina Salazar F, Fontanes Trabazo E, Manubens Guarch A, García Roa M, Polo Zarzuela M, Mateo Morales M, Peña Cortijo A, Pérez López C, González Fernández FA, Martínez Martínez R

Hospital Clínico San Carlos

A pesar de que la asociación entre discrasias de células plasmáticas y Mielofibrosis primaria (MFP) y otras neoplasias mieloproliferativas es conocida, esta coexistencia es rara: un 8.8% de pacientes con Mieloma Múltiple presentan MFP y un 4.3% de pacientes con MF primaria desarrollan MM. Además, no está clara qué enfermedad precede a la otra. La MF se presenta en la mayoría de casos de forma primaria como un trastorno mieloproliferativo, aunque en ocasiones la fibrosis medular es secundaria a otros procesos, tanto hematológicos como no hematológicos como neoplasias, infecciones e incluso asociada a tratamientos. Se caracteriza por presentar cuadro leucoeritroblástico en sangre periférica, esplenomegalia y fibrosis medular. Se describen 2 casos de MM asociados a mielofibrosis: CASO1: mujer de 84 años con pancitopenia y esplenomegalia. Datos analíticos: leucocitos 3800, Hb 10.1 g/dL, 20000 plaquetas, pico monoclonal sérico  $\lambda$ FLC 0.28 g/dL, IgG 455 mg/dL,  $\lambda$ FLC 2950 mg/l,  $\beta$ 2m 24.3 mg/L y LDH 748 U/L y pico monoclonal en orina  $\lambda$ FLC 6740 mg/d. CASO2: varón de 57 años con bicitopenia y esplenomegalia. Datos analíticos: leucocitos 5400, Hb 10.4, plaquetas 128000, pico monoclonal sérico  $\lambda$ FLC 3.71 g/dL, IgG 5010 mg/dL,  $\lambda$ FLC 5.3 mg/l,  $\beta$ 2m 3.5 mg/L y LDH 560 U/L. Las series óseas presentaban múltiples lesiones líticas en los dos casos. En ambos casos el frotis de sangre periférica mostraba cuadro leucoeritroblástico con dacriocitos. Se realizó biopsia ósea y determinación de JAK-2 para excluir MF. CASO1: aspirado de médula ósea con infiltración por células plasmáticas del 50%. La biopsia ósea mostraba fibrosis reticulínica moderada. JAK-2 negativo. Recibió tratamiento con Melfalán, Bortezomib y prednisona, alcanzando remisión con resolución de los datos de fibrosis en sangre periférica y de la esplenomegalia. CASO2: aspirado de médula ósea con infiltración por células plasmáticas del 70%. La biopsia ósea mostraba infiltración >90% de células plasmáticas con fibrosis reticulínica intensa. Pendiente de resultado del JAK-2. Ha iniciado tratamiento con Lenalidomida, Bortezomib y dexametasona. A día de hoy, la patogénesis subyacente a la coexistencia de ambas patologías aún no está del todo esclarecida: bien podría deberse a la presencia de dos clones neoplásicos diferentes o bien a la presencia de una única célula madre pluripotente neoplásica capaz de diferenciarse en células linfoides y mieloides. Además, es importante diferenciar aquellos pacientes que desarrollan una fibrosis medular en el seno del MM, de aquellos en los que coexista con una MFP. En nuestros casos, según los criterios diagnósticos de la WHO, se trataría de una fibrosis secundaria al MM dada la infiltración por células plasmáticas en la biopsia. Respecto a los marcadores clonales, como el JAK-2, hay que recordar que hasta un 60% de las MFP son JAK-2 negativas y, además, esta determinación tampoco es diagnóstica. Pero el problema

en estas situaciones es establecer qué patología precede a la otra, en el caso en que se considerase la coexistencia de ambas: estos pacientes podrían presentar una MFP y haber desarrollado posteriormente el MM, pudiendo atribuir la fibrosis medular a la propia enfermedad mieloproliferativa y no a la producida por la infiltración de células mielomatosas. Tampoco está claro el manejo óptimo en estas situaciones. Fármacos que se han demostrado eficaces en el tratamiento de SMPc y MM deberían considerarse en estas situaciones, como la Talidomida o Lenalidomida. En nuestro caso, el tratamiento con Melfalán, Bortezomib y prednisona mejoró simultáneamente el MM y la MF.

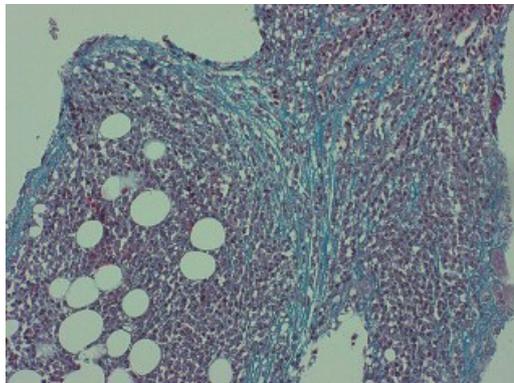


Figura 1.

## Gestión y organización

PB-051

### SISTEMA DE ALMACENAJE DE LAS SONDAS FISH SIGUIENDO LA METODOLOGÍA 5S

Montalt M, Villamón E, González T, Such E, Sanz MA, Cervera J  
Hospital Universitario y Politécnico la Fe

**Introducción:** La adecuada gestión del espacio de trabajo puede mejorar la productividad y la eficiencia y disminuir los errores en el uso de las sondas FISH afectar a la calidad del diagnóstico y a la seguridad clínica.

**Objetivos:** Mejorar la eficiencia en la gestión de las sondas FISH y evitar el uso de reactivos no apropiados o en mal estado.

**Métodos:** Aplicamos el método de las 5S al almacenaje de las 31 sondas FISH usadas en el laboratorio de citogenética hematológica. Las sondas se almacenaban en dos cajones de un congelador a -20°C. Uno dedicado a sondas en uso y otro a sondas en stock sin ningún orden especial. Con el fin de mejorar la gestión de las sondas se siguieron las pautas de las 5S que permite gestionar los elementos de un área de trabajo siguiendo principios que facilitan el buen uso de los materiales.

**Resultados:** Lo primero que se hizo fue separar lo innecesario, se eliminaron del cajón de sondas en uso aquellas que ya no estaban en la cartera de servicios. A continuación situamos lo necesario, con el fin de minimizar el número de descongelaciones preservando la fluorescencia, las sondas en uso se alicuotaron y guardaron en cajas de congelación numeradas, clasificadas por diagnósticos más frecuentes. También se aplicaron técnicas de gestión visual, delimitando el espacio en cada caja para las alícuotas de una sonda y rotulándolo con su nombre abreviado y la referencia como marcador de identificación unívoca. Las sondas que se reconstituyen antes de su uso, se ubicaron en un lateral y las de uso directo en otro para distinguir las a golpe de vista. Las sondas en stock, se almacenaron en otro cajón, en sus envases originales y se ordenaron con un sistema paralelo al de las sondas en uso. En la tercera fase, suprimir la suciedad, la disposición de las sondas en ubicaciones rotuladas permitió mantener el cajón sin envases o sondas en desuso, manteniendo el espacio de almacenaje ordenado y limpio. En la cuarta fase, señalar anomalías, se hizo evidente la cantidad de alícuotas disponible de cada sonda delimitando el espacio. Siguiendo el mismo principio de gestión visual, en las cajas de stock se etiquetó el lugar asignado a cada sonda de manera que realizar el inventario fuera tan fácil como comprobar la correspondencia entre etiquetas y sondas disponibles. También se puso un listado en la puerta del congelador con la relación de sondas de cada caja y su referencia, de manera que pudiese localizarse antes de abrirlo. Por último en la fase cinco; seguir mejorando, se estableció un procedimiento para garantizar el mantenimiento del sistema, con pautas para hacer el inventario y solicitar reposición de stock, corregir las desviaciones y actualizar referencias.

**Conclusiones:** La implantación de las 5S ha facilitado la gestión del almacenamiento de las sondas FISH, minimizando las descongelaciones y evitando tanto las roturas como las duplicidades de stock. Por otra parte potenciar el uso de la referencia de la sonda como código unívoco y la aplicación de técnicas de gestión visual para indicar si deben reconstituirse, reduce las confusiones en el uso de sondas al mínimo.

*Estudio financiado por Fundación Española de Hematología (FEHH); Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RD12/0036/0014); Instituto de Salud Carlos III PI12/01047, PI12/01087, PI13/01640, PT13/0010/0026 y PIE13/00046.*

PB-052

### DERIVACIONES A CONSULTA DE HEMATOLOGIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DURANTE SEIS MESES DE SEGUIMIENTO

Anguita Arance M, Tallón Pérez JD, Cano Godino A, Avellaneda Molina C

Hospital San Agustín Linares

**Introducción:** El número de derivaciones a consulta de Hematología (CH), y consecuentemente las revisiones sucesivas, se incrementan exponencialmente año tras año. Se establece como proyecto de mejora potenciar la consulta de acto único y establecer la consulta no presencial, revisando las solicitudes de derivación y ampliando el estudio analítico previo a la visita de los pacientes, con el objetivo de reducir demora y saturación de la consulta.

**Material y Métodos:** Analizamos motivos de consulta, idoneidad y origen de las derivaciones, por especialidad médica y por centros de salud, analizando también el número de derivaciones por profesionales. Según el motivo de derivación se valora analítica, completando si es necesario el estudio y generando informe con recomendaciones de tratamiento y seguimiento. Se permite así aumentar la consulta de acto único. Por otro lado, identificamos profesionales con altos índices de derivación no indicada, permitiendo realizar un plan de formación dirigido.

**Resultados:** Se revisan 306 derivaciones nuevas remitidas a CH durante 6 meses (junio a diciembre de 2014). El 54,9 % proceden de atención primaria (AP), y 45,1 % de especialidades hospitalarias (EH). En AP, el 54% no tienen indicación. Además, el porcentaje de derivación en cada centro de salud es bastante mayor que la tasa media marcada por el SAS (1.75). Se identifican profesionales responsables de hasta el 26,3% de las derivaciones de su centro, principalmente en aquellos centros con mayores tasas de derivación. En EH, el 46% de las derivaciones no estaban indicadas. Las mayores tasas de derivación corresponden a Medicina Interna (52.17%) y Urgencias (12.32%). En AP los principales motivos de consulta corresponden a alteraciones del hemograma -leucopenias y trombopenias- (26.1%), y estudios de anemia (24.4%). En EH, la consulta sobre anticoagulantes supone un 38.4% del total, y los estudios de anemia un 21.7%.

**Conclusiones:** Más de la mitad de las derivaciones procedentes de AP se corresponden con alteraciones en el hemograma (anemia, leucopenia, trombopenia). Por su parte, las complicaciones relacionadas con anticoagulantes son el principal motivo de derivación en EH. La tasa estandarizada de derivación en todos los centros de salud de nuestro área es mayor que la media andaluza. Se identifican médicos con un índice de derivación bastante mayor que la media de su centro. Es imprescindible establecer protocolos consensuados, definiendo criterios de derivación, mejorar la accesibilidad a Hematología y aumentar las sesiones de formación continuada. Debe establecerse la *consulta no presencial*, valorando los informes de derivación, resultados analíticos de los pacientes e incluso ampliando los realizados, a fin de poder emitir informe que resuelva la consulta sin necesidad de asistir a la misma.

PB-053

### SISTEMA DE TRABAJO PARA LA DOCUMENTACIÓN DE PROCEDIMIENTOS E INSTRUCCIONES DE TRABAJO EN LA UNIDAD DE DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO

Montalt M, Sellés A, González T, Melendez M<sup>o</sup>C, Quejigo L, Molins C, Macian M<sup>o</sup>J, Bayona A, Murcia I, Ibáñez M, Such E, Senent L, Cordón L, Sempere A, Cervera J, Gomis F, Sanz MA

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

**Introducción:** La Unidad de Diagnóstico Hematológico (UDHEM) se encuentra inmersa en la implantación de un sistema de gestión de calidad basado en la ISO 9001:2008. En este contexto se inició la documentación de los procedimientos e instrucciones de trabajo de las técnicas de laboratorio, con el fin de disminuir la variabilidad en la realización de las mismas y someterlas a una actualización científica y técnica. Para ello se estableció un sistema de trabajo que permitiese estandarizar la revisión.

**Objetivos:** Establecer un sistema estandarizado de revisión de los procedimientos e instrucciones de trabajo de la UDHEM.

**Métodos:** Para documentar los procedimientos e instrucciones de trabajo de la UDHEM, se estableció un flujo de trabajo por etapas que facilitaba la revisión crítica del contenido y la introducción de mejoras por los diferentes estamentos implicados en las técnicas de laboratorio. Se monitorizó el estadio de revisión en el que se encontraba en el registro de control de documentación de la UDHEM.

**Resultados:** La Comisión de Calidad, formada por los facultativos responsables de las distintas áreas de la unidad estableció y priorizó las distintas técnicas de laboratorio a documentar. La responsable de calidad, recogió información sobre las técnicas a través de los facultativos y de los técnicos de laboratorio (TEL), se consultó documentación previa, bibliografía y observación directa. Con toda esta información se redactó un borrador de los procedimientos e instrucciones de trabajo, que se proporcionó al personal TEL para su revisión. Con las mejoras introducidas por el personal técnico se proporcionó al personal facultativo para que lo revisaran. Una vez finalizado el ciclo de revisiones-actualizaciones y alcanzada la versión final, el procedimiento se aprobó en la Comisión de Calidad, iniciándose su difusión a todo el personal de la UDHEM para su conocimiento. Se estableció un responsable para cada docu-

mento, de manera que se asegurara que cualquier cambio en la técnica se actualizase y se pusiese en marcha de nuevo el circuito de difusión.

**Conclusiones:** Este sistema de trabajo participativo para la documentación de procedimientos posibilitó la actualización y puesta a punto de las técnicas, y garantizó que el personal a quien estaba destinado se implicaba en su realización y se encontraba cómodo con el formato. Disponer de los procedimientos e instrucciones de trabajo documentados es fundamental para disminuir la variabilidad y el impacto del “estilo de trabajo” de cada persona en los resultados de las técnicas, pero tan importante como esta estandarización es asegurarnos que esta documentación se mantendrá actualizada y que se ha sometido a una revisión científica por parte de los facultativos y práctica por parte del personal TEL. Estudio financiado por Fundación Española de Hematología (FEHH); Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RD12/0036/0014); Instituto de Salud Carlos III PI12/01047, PI12/01087, PI13/01640, PT13/0010/0026 y PIE13/00046.

## Insuficiencia medular

### PB-054

#### ELTROMBOPAG COMO TRATAMIENTO DE APLASIA MEDULAR SEVERA EN PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C

Cerdá Rodríguez S, Ramos F, Escalante F, Martínez-Robles V, Ballina B, Rondón F, Ahmadi A, Vidal MJ, Rodríguez-García JA

Complejo Asistencial Universitario de León

**Introducción:** La aplasia medular se caracteriza por pancitopenia con una médula ósea marcadamente hipocelular. El estándar de tratamiento consiste en terapia inmunosupresora o trasplante alogénico.

**Métodos:** Presentamos un caso de aplasia medular severa tratada con agonistas del receptor de la trombopoyetina (Eltrombopag) por la falta de disponibilidad de donante familiar histocompatible y la conveniencia de evitar un tratamiento inmunosupresor. Varón de 45 años, fumador, ex consumidor de drogas por vía parenteral, con antecedentes de Infección por el Virus de la Hepatitis C (VHC) diagnosticada en 2011, que permaneció en abstención terapéutica hasta 4 meses previos al ingreso, en el que se inició tratamiento con Interferón pegilado y Ribavirina. El paciente ingresa en septiembre de 2013 por síndrome febril de foco urinario y pancitopenia leve. A pesar de la buena evolución del mismo, desarrolla citopenias de forma progresiva por lo que finalmente se realiza estudio medular, compatible con aplasia medular muy severa. Inicialmente, se decidió iniciar tratamiento con G-CSF y Metilprednisolona, sin respuesta. También recibió Inmunoglobulinas. Se decidió, tras discusión en sesión clínica, iniciar tratamiento con Eltrombopag, dado que no era candidato a alo trasplante por carecer de donante histocompatible familiar y que el tratamiento inmunosupresor podría condicionar una reactivación de su hepatopatía de base, además de suspender el tratamiento antiviral por las citopenias. Tras el alta hospitalaria sigue revisiones en consultas de hematología, con recuentos celulares normales y estables hasta la actualidad, con tratamiento continuado con Eltrombopag (dosis máxima de 75 mg/día) con excelente tolerancia al mismo y observándose únicamente una discreta alteración de pruebas de función hepática transitoria como efecto secundario al tratamiento.

**Discusión:** Eltrombopag es un agonista de segunda generación del receptor de trombopoyetina que induce la proliferación y diferenciación de los megacariocitos desde las células progenitoras de la médula ósea. Está indicado, entre otros, en el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con infección crónica por VHC cuando el grado de trombopenia es el principal factor limitante para el inicio o mantenimiento de un tratamiento óptimo basado en interferón, como el caso de nuestro paciente. En una reciente serie de pacientes tratados con este fármaco, se observó respuesta hematológica en al menos una línea en el 40%, evidenciándose respuesta trilineal en un tercio de los pacientes respondedores. En algunos casos, se han comunicado respuestas mantenidas con la discontinuación del fármaco. En cuanto al perfil de toxicidad, destacan alteraciones en la función hepática hasta en un tercio de los pacientes y complicaciones tromboembólicas en un 4%. Otros efectos incluyen: fibrosis reticulínica en la médula ósea, cefalea, cataratas o dolor abdominal.

**Conclusiones:** La hepatitis C crónica representa un problema de salud pública a nivel mundial. Desafortunadamente, los pacientes no pueden beneficiarse del tratamiento antirretroviral cuando surgen citopenias, con potencial aumento de la morbimortalidad debido a complicaciones infecciosas, hemorrágicas, o de reactivación de carga viral. En estos casos, el tratamiento con agonistas de la trombopoyetina constituye una buena opción terapéutica, con notables cifras de respuestas hematológicas, buena tolerancia y un perfil de seguridad aceptable.

### PB-055

#### LINFOPENIA CD4+ IDIOPÁTICA: A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Moreno Risco MB<sup>1</sup>, Suárez-Varela Pineda S<sup>1</sup>, Campano Val J<sup>1</sup>, Toro Barahona J<sup>1</sup>, Crespo Núñez C<sup>1</sup>, Hernández Sánchez E<sup>1</sup>, Delgado Casado E<sup>1</sup>, Corbacho Hernández A<sup>1</sup>, Elduayen Izaguerri R<sup>1</sup>, Alonso Escobar N<sup>1</sup>, Fuentes Gutiérrez I<sup>1</sup>, Groiss Buiza J<sup>1</sup>, Rincón Ferrari R<sup>1</sup>, Vagace Valero JM<sup>2</sup>, De la Maya Retamar MD<sup>2</sup>, García Domínguez M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Infanta Cristina, <sup>2</sup>Hospital Materno Infantil

**Introducción:** la linfopenia CD4+ idiopática es un síndrome raro y heterogéneo de etiología desconocida definido por la presencia de una linfopenia de células T CD4+ persistente en ausencia de infección por VIH tipo 1 u otra causa de inmunodeficiencia. Los pacientes pueden desarrollar infecciones oportunistas, neoplasias y procesos autoinmunes. Para el diagnóstico, que es de exclusión, el recuento de linfocitos T CD4+ debe ser inferior a 300 células por microlitro o menos del 20 por ciento del total de linfocitos en más de una determinación, generalmente separadas dos o tres meses.

**Desarrollo:** presentamos 2 casos de linfopenia CD4+ idiopática. La paciente 1 es una mujer de 60 años con antecedentes personales de hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica y glomerulonefritis focal y segmentaria. Presenta linfopenia con una cifra de CD4+ de 284 células/microlitro y normalidad del resto del hemograma. En la última determinación de subpoblaciones linfocitarias la cifra de linfocitos CD4+ era de 183 células/microlitro por lo que se inició profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol. Por el momento no ha desarrollado infecciones oportunistas ni neoplasias. La paciente 2 es una mujer de 52 años con antecedentes personales de carcinoma de parótida indiferenciado de tipo linfopitelial tratado con cirugía, quimioterapia (cisplatino) y radioterapia. Presentaba linfopenia previa al diagnóstico de la neoplasia, con el resto de hemograma y bioquímica normal. Al inicio del estudio, previo al diagnóstico de la neoplasia, la cifra de linfocitos CD4+ era de 247 células/microlitro y en la última determinación 159 células/microlitro, por lo que recibe profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol. Durante el seguimiento ha desarrollado anticuerpos antinucleares, anti tiroglobulina y anti TPO. En ambos casos en el estudio inicial la PCR, estudio de autoinmunidad inicial, factor reumatoide, vitamina B12, ácido fólico, serología virus hepatitis y VIH, inmunoglobulinas y proteinograma fueron normales.

**Conclusiones:** en ambos casos el diagnóstico se estableció por exclusión. Las manifestaciones clínicas que se pueden desarrollar dependen de la duración e intensidad de la inmunodeficiencia, de tal forma que en la paciente 2, que parece tener una linfopenia más prolongada, han aparecido fenómenos autoinmunes. Dado que no existe tratamiento específico se aconseja profilaxis de infecciones oportunistas en recuentos inferiores a 200 células/microlitro. Es posible que este proceso sea más frecuente de lo que parece de tal forma que haya más pacientes con trastornos autoinmunes y linfopenia que presenten este cuadro.

**PB-056**

**APLASIA AMEGACARIOCITICA PURA ADQUIRIDA TRAS DIAGNÓSTICO DE PTI**

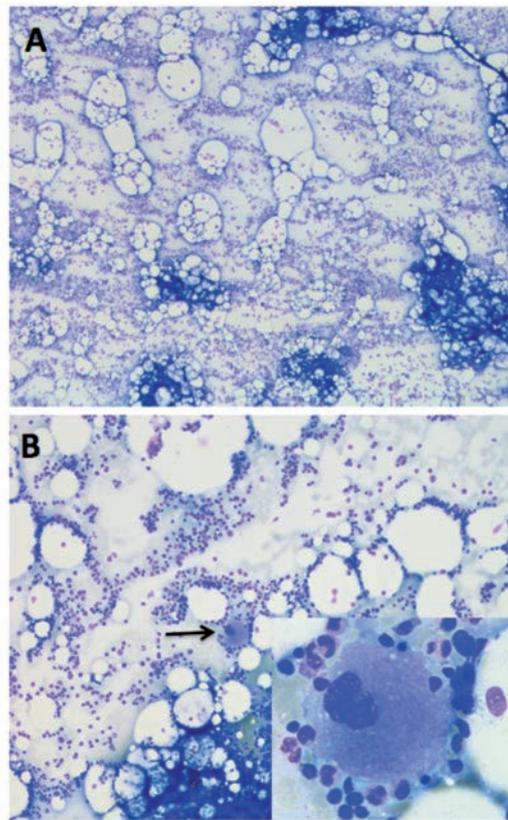
Argüello Junquera M, Bernardo A, Solano J, Zanabilli J, Corte JR, Fernandez A, Llorente R, Soto I

HUCA

**Introducción:** La aplasia pura megacariocítica adquirida es una enfermedad rara y con una alta mortalidad caracterizada por una trombocitopenia severa, sin otras alteraciones hematológicas, debida a la ausencia o disminución de megacariocitos en la médula ósea. Más comúnmente se asocia a otras anomalías como macrocitosis o diseritropoyesis, que podrían predecir la evolución hacia un síndrome mielodisplásico o una anemia aplásica. Existen varios mecanismos que podrían provocar su aparición: anomalías citogenéticas clonales, infecciones víricas, citotoxicidad o inducida por drogas. También ha sido descrita asociada en enfermedades de tipo autoinmune, cuyas posibles causas podrían ser la inhibición de producción de megacariocitos por medio de células T y/o anticuerpos. Algunas propuestas de tratamiento han sido inmunosupresores como corticoides, inmunoglobulina o ciclosporina, globulina anti-timocítica y esplenectomía. Ha sido descrito un caso de tratamiento con eltrombopag.

**Caso clínico:** varón de 73 años que presentaba como comorbilidades una diabetes tipo II a tratamiento con antidiabéticos orales y una fibrilación auricular anticoagulada con sintrom, sin antecedentes de patologías neurológicas de interés que ingresa en nuestro hospital derivado desde un centro periférico donde acude por un cuadro de desorientación de varias horas de evolución, detectándose en TC de cráneo un hematoma subdural crónico - subagudo con áreas de resangrado, sin otra clínica de diátesis hemorrágica. En la analítica se detectó una trombocitopenia severa ( $9 \times 10^3$ /microl), y ante la sospecha de una trombopenia inmune se inició tratamiento con corticoide (1 mg/kg/24h) e inmunoglobulinas (1 mg/kg repartido en dos días), sin respuesta a los 10

días de tratamiento; por lo que se realiza estudio de médula ósea. El mielograma muestra una médula con celularidad normal, hipoplasia de megacariocitos con series roja y mieloides normales, compatible con una aplasia amegacariocítica pura adquirida (figura 1). El inmunofenotipo y estudio citogenético en MO fueron normales. Se descartaron otras causas de trombocitopenia como la presencia de anticoagulante lúpico, hepatopatía y causas infecciosas (VHB, VHC, VIH y LUES negativas). Ante estos hallazgos se decide el inicio de tratamiento con danazol 200 mg/12h y eltrombopag 75 mg/24h, pero ante la falta de respuesta se añade ciclosporina. Tras cuatro semanas de tratamiento, aumentó la cifra de plaquetas hasta niveles de  $23 \times 10^3$ /microl con reducción importante en TC de cráneo de control. Durante su estancia hospitalaria presentó como complicaciones una bursitis de codo izquierdo complicada con un shock séptico que requirió drenaje por parte de traumatología y una neumonía extensa en pulmón derecho con derrame pleural bilateral que se trataron con antibioterapia de amplio espectro con evolución favorable.



**Figura 1. Médula ósea. (A) Celularidad normal y disminución marcada de megacariocitos. (B) Megacariocitos descendidos. Se muestra un megacariocito a mayor aumento con características morfológicas normales.**

**Discusión:** La aplasia pura megacariocítica es una entidad excepcional con pocos casos descritos en la literatura y con un curso clínico variable cuyo diagnóstico se puede confundir con una trombopenia inmune, por lo que ante la ausencia de respuesta al tratamiento nos debe hacer sospechar sobre esta patología. Asimismo la eficacia de drogas inmunosupresoras sugieren un trasfondo inmune en la etiopatogenia de esta enfermedad precisando en ocasiones de combinaciones de inmunosupresores como en nuestro caso clínico.

## Laboratorio básico y automatización en hematología

### PB-057

#### IMPORTANCIA DEL ESTUDIO ETIOLÓGICO ANTE UNA LINFOCITOSIS CRÓNICA POLICLONAL

Suarez Varela Pineda S, Moreno Risco B, Campano Val J, Toro Barahona J, Crespo Nuñez C, Delgado Casado E, Corbacho Hernandez A, Alonso Escobar N, Fuentes Gutierrez I, Elduayen Izaguerri R, Rincon Ferrari R, Vagace Valero JM, De la Maya retamar MD, Garcia Dominguez M, Bajo Gomez R  
*Hematología, Complejo Hospitalario de Badajoz*

**Introducción:** La linfocitosis se define como un recuento de linfocitos mayor de 4000/mm<sup>3</sup> en individuos mayores de 12 años. Las neoplasias hematológicas entran dentro de las posibilidades etiológicas, pero han de tenerse en cuenta multitud de causas de linfocitosis crónica reactiva en aquellos casos en los que descarte clonalidad: infecciones, hipersensibilidad a fármacos, estrés, procesos autoinmunes, endocrinológicos, otras neoplasias, etc. Una evaluación inicial exhaustiva incluyendo historia clínica, exploración física (EF) y valoración de frotis con estudio por citometría de flujo (CMF) de sangre periférica (sp), para valorar clonalidad en los casos indicados, resulta imprescindible para realizar una buena aproximación diagnóstica.

**Métodos:** Se describen dos casos remitidos recientemente al servicio de Hematología por linfocitosis mantenida. El primero es una mujer de 28 años, fumadora con antecedentes personales (AP) de pseudohermafroditismo con hipogonadismo hipogonadotrófico y ovariectomía bilateral hace 14 años. Desde 1998 linfocitosis mantenida de 5000-7000/mm<sup>3</sup> y trombocitosis de 550000-660000/mm<sup>3</sup>. El segundo caso es una mujer de 57 años con AP de hipercolesterolemia y osteoporosis que presenta linfocitosis de 5000-6000/mm<sup>3</sup> desde 2012. Ambos pacientes se encuentran asintomáticos y con EF sin hallazgos significativos.

**Resultados:** En el frotis de sp del primer caso se observa poiquilocitosis con dianocitos y cuerpos de Howell-Jolly, linfocitosis con elementos maduros y trombocitosis con anisotrombia, se decide por tanto realizar una gammagrafía esplénica con hematíes desnaturalizados en la que se describe la presencia de un bazo hipoplásico e hipofuncionante. En el frotis de sp del segundo paciente también se observó linfocitosis a expensas de elementos maduros. En la radiografía de tórax se advierte un discreto enschamamiento mediastínico, por lo que se realizó TAC de tórax que confirma masa en mediastino anterior de 5 cm de diámetro de densidad irregular y con poca captación de contraste, muy sugestiva de timoma. En ambos casos en el análisis por CMF de sp las proporciones de las diferentes poblaciones linfocitarias están conservadas, sin alteraciones inmunofenotípicas en ninguna de ellas y sin rasgos de clonalidad B. El estudio de autoinmunidad y las serologías víricas para virus Hepatitis A, B y C, Citomegalovirus, Epstein Bar y virus Inmunodeficiencia Humana también fueron negativos. En cuanto a la evolución, la paciente número uno ha iniciado programa de vacunaciones aplicados a pacientes esplenectomizados y la segunda paciente será intervenida con toma de biopsia de la masa para confirmación anatomopatológica.

**Conclusiones:** Tanto el hipoesplenismo como el timoma constituyen dos causas de linfocitosis policlonal. En aquellos casos de linfocitosis crónica en los que se descarte clonalidad han de tenerse en cuenta las diferentes causas de linfocitosis reactiva y ampliar el estudio etiológico, ya que se pueden derivar actuaciones terapéuticas.

### PB-058

#### DIAGNÓSTICO DE LINFOCITOSIS ATÍPICAS MEDIANTE EL CANAL DE PRECURSORES INMADUROS DEL SYSMEX XN (WPC)

Marull Arnall A<sup>1</sup>, Pérez del Campo D<sup>2</sup>, Ruiz Fernández M<sup>3</sup>, Tejerina Fontaña P<sup>1</sup>, Sagües Serrano M<sup>2</sup>, Morales-Indiano C<sup>1</sup>, Puig-Pey Comas I<sup>2</sup>, Serrando Querol M<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Clínic ICS, <sup>2</sup>Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, <sup>3</sup>Laboratorio Clínic ICS, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, <sup>4</sup>Laboratorio Hematología, <sup>5</sup>Hospital Dr. Josep Trueta, ICO. Girona a

**Introducción:** Los analizadores hematológicos Sysmex XN utilizan citometría de flujo para el diferencial leucocitario; registran para cada célula luz dispersada hacia delante (FSL; tamaño celular), luz dispersada

lateralmente (SSL; complejidad interna) e intensidad de fluorescencia (SFL; contenido del DNA/RNA). Dispone de dos canales para la población leucocitaria: WNR para dispersión de células nucleadas (leucocitos y eritroblastos, FSL-SFL); WDF para el diferencial leucocitario (SFL-SSL). El canal WPC (*white precursor cell*) permite detectar en el hemograma células inmaduras mieloides y/o linfoides (SFL-SSL). La combinación de alarmas (*flags*) y los criterios de revisión del frotis de sangre periférica es fundamental en laboratorios de rutina en los que se analizan poblaciones de pacientes muy heterogéneas. Herramientas como el canal WPC es muy útil en la selección de pacientes con posible patología hematológica.

**Objetivo:** Detección de poblaciones linfocitarias atípicas mediante el canal WPC.

**Material y Métodos:** En nuestro centro realizamos el hemograma con tubos EDTA K3; usamos el analizador Sysmex XN. La detección de poblaciones de linfocitos atípicos se realiza mediante la elaboración de reglas expertas que combinan las alarmas de *Linfocitos atípicos y/o blastos* y población linfocitaria absoluta >5.0x10<sup>3</sup> µl. En estos casos se realiza el test WPC. En casos en los que persisten las alarmas, analizamos los frotis de sangre periférica mediante microscopía digital (CellaVisionDM96). En los casos patológicos el diagnóstico de certeza se realiza por inmunofenotipo. Hemos seleccionado 4 pacientes en los que el uso del canal WPC fue determinante en su diagnóstico precoz.

**Resultados:** Detectamos linfocitosis absoluta (9,4x10<sup>3</sup>/µl leucocitos con 4,7x10<sup>3</sup>/µl linfocitos) en un paciente varón de 35 años. En el WDF, distribución anómala de las poblaciones linfomonocitarias y alarma de blastos y linfocitos atípicos. La citología mostró linfocitos de gran tamaño, hiperbasófilos reactivos. Diagnóstico Mononucleosis infecciosa. El segundo caso, mujer de 82 años, diabética en control ambulatorio, linfocitosis absoluta de 8,7x10<sup>3</sup>/µl (16,3x10<sup>3</sup>/µl leucocitos); alarma linfocitosis, blastos y linfocitos atípicos. En el frotis de sangre periférica se observaron linfocitos pequeños, núcleo de contorno irregular y cromatina condensada. Abundantes centrocitocitos y alguna célula inmadura. Diagnóstico: Linfoma Folicular. En el tercer caso analizamos una linfocitosis absoluta de 12,7x10<sup>3</sup>/µl en una varón de 78 años de edad con antecedentes de eritema popular en abdomen. Se observó alarma de linfocitos anormales. En la citología, linfocitos de tamaño pequeño y escaso citoplasma, núcleo irregular y cromatina con marcadas circunvoluciones, morfología *cerebriforme*. Diagnóstico Síndrome Sezary. En el último caso, mujer de 41 años observamos 8,0 x10<sup>3</sup>/µl leucocitos con 2,5x10<sup>3</sup>/µl linfocitos. Alarma de blastos; citomorfológicamente, células de estirpe linfoide de mediano tamaño, cromatina laxa y nucleolo sugestivos de linfoblastos; diagnóstico: Leucemia Aguda Linfoide.

**Conclusión:** El diagnóstico de los procesos linfoproliferativos es complejo ya que las alarmas de los autoanalizadores tienen moderadas sensibilidad y especificidad junto con la dificultad en la identificación citomorfológica de este tipo de células. El canal WPC Sysmex XN permite mejorar la especificidad de las alarmas de detección de linfocitos atípicos y/o blastos y mejora la rapidez en el diagnóstico inicial usando estos valores críticos con la elaboración de reglas expertas para estas patologías.

### PB-059

#### CONTRIBUCIÓN DE LAS FORMAS ERITROCITARIAS ANÓMALAS DENOMINADAS "FISH CELLS" AL DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO DE LA $\alpha$ O $\beta$ -TALASEMIA

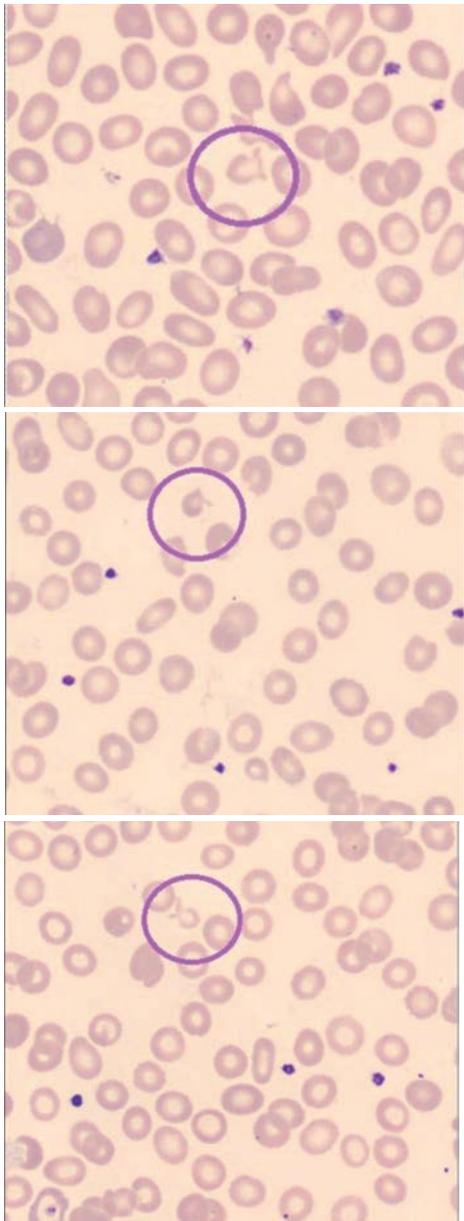
Merino González A, Bigorra López L  
*Hospital Clínic de Barcelona*

**Introducción y Objetivo:** Parámetros eritrocitarios proporcionados por los analizadores tales como microcitosis e hipocromía son característicos tanto de la deficiencia de hierro como de la talasemia (T). La morfología eritrocitaria de sangre periférica (SP) en la  $\alpha\alpha$   $\beta$ T muestra un grado variable de anisocitosis, poiquilocitosis, microcitosis, hipocromía, dacriocitos, esquistocitos y punteado basófilo. El objetivo de este estudio es valorar la presencia de "hematíes en forma de pez" (*fish cells* o FC previamente descritos por *Barbara Bain*) en pacientes homocigotos o heterocigotos para  $\alpha\alpha$  o  $\beta$ T.

**Métodos:** Se analizó la morfología eritrocitaria del frotis de SP para la detección de FC en un total de 25 pacientes, 14 de ellos diagnosticados de  $\beta$ T menor, 1  $\alpha$ T menor y 1  $\beta$ T mayor. Además se incluyeron frotis de 9 pacientes en los que se sospechó una  $\alpha\alpha$  o  $\beta$ T heterocigota por los parámetros eritrocitarios proporcionados por el analizador Advia 2120. Para el análisis morfológico se utilizaron los frotis de SP teñidos con MGG y las imágenes digitales proporcionadas por el Cellavision DM96

para la valoración de las plaquetas (x1000). Para la cuantificación de las hemoglobinas (Hb) se utilizó HPLC.

**Resultados:** El recuento de hematíes mostró valores medios de  $5.9 \times 10^{12}/L$  en los pacientes heterocigotos, en los que la Hb mostró valores medios de 119 g/L, hematocrito de 0,39 L/L y volumen corpuscular medio (VCM) de 66.4 fL. Los anteriores parámetros eritrocitarios mencionados mostraron valores más bajos en el paciente con  $\beta T$  mayor. Con respecto a la morfología eritrocitaria, en las imágenes digitales de SP se observó, junto a las clásicas anomalías características de este tipo de hemoglobinopatías, la presencia de FC en todos los casos diagnosticados de  $\alpha$  o  $\beta T$  (Figuras 1 a 3). Respecto a los 9 pacientes incluidos en el estudio en los que se sospechó una T heterocigota, en todos ellos la morfología eritrocitaria mostró FC. En 6/9 pacientes se demostró un incremento de la HbA2 (valores medios de 5,5%) sugiriendo una forma heterocigota de  $\beta T$ . En los 3 restantes, la HbA2 mostró valores disminuidos (1,9- 2,1%) sugiriendo una posible  $\alpha T$ .



**Figuras 1 a 3. "fish cells" en sangre periférica señaladas con un círculo.**

**Conclusión:** La detección de "fish cells" en la valoración de la morfología eritrocitaria mediante las imágenes digitales proporcionadas por el CellaVision DM96 puede orientar, junto a los parámetros eritrocitarios, al diagnóstico morfológico de la  $\alpha$  o  $\beta$ -talasemia heterocigota y ayudar en el diagnóstico diferencial con respecto a la deficiencia de hierro.

**PB-060**

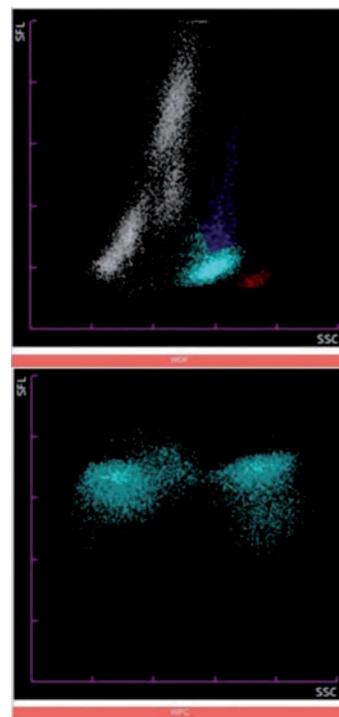
**DIAGNÓSTICO INTEGRADO DE SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO (LINFOMA ALTO GRADO): A PROPÓSITO DE UN CASO**

Cruz García D<sup>1</sup>, Pérez D<sup>1</sup>, Díaz J<sup>1</sup>, Díaz M<sup>2</sup>, Puig-Pey I<sup>1</sup>, Serrando M<sup>1</sup>, Sagüés M<sup>2</sup>, Santos N<sup>2</sup>, Bustins A<sup>2</sup>, Coll R<sup>2</sup>, Guàrdia R<sup>2</sup>, Gallardo D<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Doctor Josep Trueta de Girona, <sup>2</sup>Institut Català d'Oncologia, Girona

La detección de patología hematológica puede realizarse por sospecha clínica y/o por selección del hemograma en el laboratorio de hematología. La elaboración de reglas expertas en los autoanalizadores (combinación de alarmas en el hemograma y criterios de revisión del frotis de sangre periférica) nos permite detectar aquellas muestras sugestivas de patología. El correcto cribado de hemogramas para su valoración citológica, proporciona una elevada sensibilidad y especificidad en el proceso de validación del hemograma. Los procesos linfoproliferativos pueden cursar con linfocitosis absoluta (linfocitos  $>5.000/mcL$ ) con o sin leucocitosis. Dada la dificultad diagnóstica es de vital importancia su revisión citomorfológica.

**Objetivo:** exponer un caso de linfoma de alto grado en un paciente sin antecedentes de patología hematológica.



**Figura 1.**

**Descripción del Caso:** Varón de 56 años, sin hábitos tóxicos conocidos. Antecedentes patológicos de hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus tipo 2, psoriasis y lumbociatalgia. Ingresó en medicina interna por fiebre  $>38^{\circ}C$ , diaforesis vespertina, dolor en extremidades inferiores, hiperalgesia severa, parestesias mentonianas (Síndrome de Numb Chin) y dolor lumbar intenso de dos semanas de evolución. Ante la sospecha de un síndrome linfoproliferativo (SLP) se realizó una TC toracoabdominal que mostraba engrosamiento mural de asa yeyunal, adenopatías mesentéricas y retroperitoneales. La Analítica de ingreso-destacaba un incremento de LDH y discreta mieleemia; ausencia de leucocitosis y linfocitosis. La analítica de control a los 5 días del ingreso mostraba linfocitosis (5.700/mcL) y monocitosis (1.100/mcL) (sin leucocitosis). El analizador observó alarmas de blastos y linfocitos atípicos. En el frotis de sangre periférica: detección de 7-10% de células linfoides atípicas de tamaño grande, elevada relación núcleo/citoplasma, núcleo de cromatina laxa con nucléolo evidente, citoplasma hiperbasófilo y vacuolado, datos sugestivos de proceso linfoproliferativo de alto grado. El mielograma mostraba una celularidad aumentada y disminución de la grasa. La megacariopoyesis estaba conservada. La eritropoyesis estaba disminuida. La granulopoyesis estaba muy disminuida, desviada a la izquierda y

mostraba refuerzo de la granulación. Destacaba una infiltración difusa por linfocitos atípicos de aspecto blástico, y mismas características morfológicas que las descritas en la sangre periférica. El mielograma era compatible con infiltración medular por linfoma de alto grado tipo linfoma/leucemia de Burkitt. La citometría de flujo detectó un 61% de linfocitos B patológicos CD20++/CD10++/IgM+, negativos para CD5/CD23 fenotípicamente compatible con linfoma de Burkitt. La citogenética mostró una t(8;22)(q24;q11) y reordenamiento del gen c myc con la cadena ligera lambda de las inmunoglobulinas.

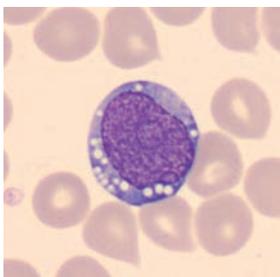


Figura 2.

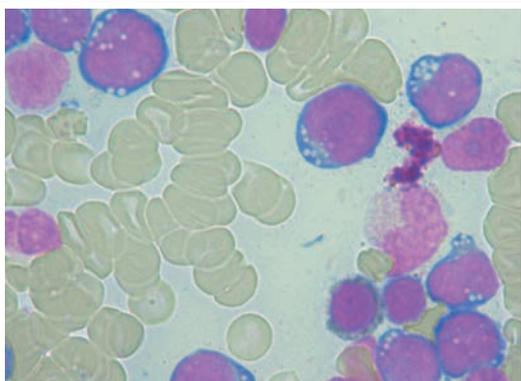


Figura 3.

**Discusión:** La detección de patología hematológica maligna, como el linfoma de Burkitt del presente caso, suele ser fruto de la integración de diferentes etapas diagnósticas. La precoz detección de alarmas cualitativas y/o cuantitativas en el hemograma junto con el análisis citomorfológico de sangre periférica es el primer paso del algoritmo diagnóstico en este grupo de enfermedades. Mediante el inmunofenotipo, el mielograma y el análisis citogenético llegamos al diagnóstico de certeza. En este caso se sospechó de un SLP de alto grado, de rápida progresión y urgente instauración terapéutica.

## Leucemias agudas

### PB-061

#### LEUCEMIAS AGUDAS DE LINAJE AMBIGUO EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Landeta Callejo E, Amarika Ibarondo I, Ancin Arteaga I, Piñan Francés MA, García Naveda L, Lopez Ariztegui MA, Olivares Beobide N, Maruri Machado N, Riñon Martínez-Gallo M, García-Ruiz JC

Hospital Universitario Cruces

**Introducción:** Las leucemias agudas de linaje ambiguo (LALA) se consideran un tipo de leucemias que no muestra una clara diferenciación hacia una única estirpe. Incluyen las leucemias indiferencias y las de fenotipo mixto (clásicamente denominadas bifenotípicas y bilineales) y representan un subgrupo heterogéneo poco frecuente con un pronóstico adverso que afecta tanto a adultos como a niños. Suponen menos del 4% del total, siendo aún menor la incidencia en la población pediátrica (1.2-1.8%).

**Material y Métodos:** Se realiza un estudio retrospectivo de todos los casos de leucemias agudas diagnosticadas en nuestro hospital desde enero 2011 hasta mayo 2015. Se han revisado datos demográficos, fenotípicos, citogenéticos, moleculares y supervivencia global de las leucemias agudas por subgrupos (mieloide, linfoide y LALA). Estos datos han sido analizados en el programa estadístico SPSS v22.0 y se han comparado las supervivencias globales entre los tres grupos.

Tabla 1. Características clínicas de todas las leucemias al diagnóstico (n 149).

Edad media	43 años	
Menores de 14 años	26,8%	
Tipos leucemia	Mieloide	63,8%
	Linfoide	32,9%
	LALA	3,4%

Tabla 2. Características clínico-biológicas de las LALA (n 5).

	Edad (años)	Inmunofenotipo	Cariotipo	Biología molecular
Caso 1	15	Bilineal T/mieloide: mieloide (citMPO, CD33, CD117, CD34) y linfoide T (cCD3, sCD3, CD5, nuTdT, TCRyδ).	Normal	Negativa
Caso 2	0,7	Bilineal: Monoblastos (CD45, MPO, CD33, CD15, HLA-DR, NG2, CD64, CD4, CD11c) y Linfoblastos (CD34, CD19, DR)	46,XY, t(4;11) (q21;q23) [30]	FISH nuc ish (MLLx2) (5' MLL sep 3' MLLx1) Reordenamiento MLL-AF4 t(4;11) (q21;q23) positivo
Caso 3	49	Bifenotípica T/mieloide: CD34, CD33, MPO, citCD3, TdT, CD7, CD38.	Normal	Negativa
Caso 4	33	Bifenotípica B/mieloide: CD45, CD19, CD34, citCD79a, sCD22, CD10, CD38, CD20, CD123, CD13, CD22, nuTdT, citMPO, CD15, CD32, HLA-DR, cd71.	Complejo	Negativa
Caso 5	64	Bifenotípica mieloide/NK: CD45, CD34, CD7, CD33, CD56.	46,XY,inv(9)(p11q13) [30]	Negativa

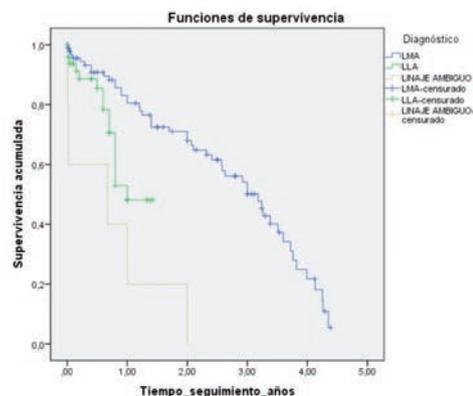


Figura 1.

**Resultados:** En nuestra serie se recogen cinco casos de LALA (3.4% del total), de los cuales dos son pacientes menores de 15 años. El 60% presentaron anomalías citogenéticas y la supervivencia global fue muy pobre, siendo la peor de los tres subgrupos estudiados.

**Conclusiones:** Nuestros datos confirman lo referido en la literatura en cuanto a los hallazgos citogenéticos y moleculares, así como el pronóstico adverso y supervivencia global de las leucemias agudas de linaje ambiguo.

**PB-062**

**MUTACIONES DEL DOMINIO ABL QUINASA EN LCR EN DOS PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOLÁSTICA PHI+ CON RECAÍDA EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Sánchez Pérez R<sup>1</sup>, Ayala Díaz R<sup>1</sup>, Alonso Fernández RA<sup>1</sup>, Martínez Sánchez P<sup>1</sup>, Grande C<sup>1</sup>, Ribera J<sup>2</sup>, Ribera Santasusana JM<sup>2</sup>, Martínez López J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Investigación Hospital 12 Octubre, Hematología Traslacional, Madrid, <sup>2</sup>ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Barcelona.

**Introducción:** El sistema nervioso central (SNC) constituye con cierta frecuencia un reservorio donde diferentes células tumorales pueden sobrevivir ocultas al tratamiento. Se estima que 8-17% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) *BCR-ABL1* positivo desarrollan una recidiva en SNC<sup>1</sup>. De este modo, junto a la quimioterapia intensiva, imatinib ha representado el tratamiento de primera línea en LLA *Philadelphia* (+). No obstante, la concentración que alcanza en SNC es muy baja comparada con otros inhibidores de tirosina quinasa (ITQ)<sup>2</sup>, lo cual puede facilitar la recidiva. Nuestro principal objetivo es la búsqueda de variantes en el dominio quinasa de la proteína *BCR/ABL1* patogénicas ó de significado incierto, a partir del ADN copia de células blásticas de LLA en líquido cefalorraquídeo (LCR), buscando una evolución clonal de médula ósea (MO) a LCR que justifique el cambio de ITQ basado en datos objetivos.

**Desarrollo:** Se han revisado los pacientes con LLA *Philadelphia* positivos tratados de acuerdo con los protocolos de los grupos *PETHEMA LAL-Ph-2008* y *PETHEMA LAL-OPh-2007*, identificando 4 casos de recidiva leucémica en SNC (en cada ensayo) de 52 (7,7%) y 46 pacientes (8,7%), respectivamente. En dos casos fue posible estudiar el ADNc, detectándose la expresión del transcrito *BCR/ABL1* p190, con la variante patogénica c.1159 T>A, p.L387M en el ARN extraído de blastos en LCR en la recaída. Esta variante no fue encontrada en blastos de MO por métodos de secuenciación clásica en el momento de la recaída, en ninguno de los dos casos. Además, para uno de los casos, se han hecho estudios de secuenciación masiva profunda del dominio quinasa de la proteína quimérica, sin detectarse dicha alteración en los blastos procedentes de MO al diagnóstico ni en la recidiva. Se ha descrito que dicha mutación confiere resistencia a imatinib, y es sensible a dasatinib y nilotinib. También se ha encontrado la variante de significado incierto c.733A>G, p.K245E presente únicamente en la muestra de médula ósea al diagnóstico. En ambos pacientes se inició tratamiento con dasatinib más quimioterapia con una respuesta adecuada, estando en la actualidad en remisión continuada tras 8 meses de evolución.

**Conclusiones:** Se ha encontrado la variante patogénica c.1159 T>A, p.L387M en células de LCR en 2 pacientes con LLA-*Philadelphia* positiva y con recidiva en SNC, pero no en las células procedentes de MO. El tratamiento de la recaída con infiltración en SNC precisó la rotación a dasatinib, con mayor penetración a nivel central y sensibilidad conocida a la mutación descrita en *BCR/ABL1*. Basado en los resultados obtenidos, se debe introducir en el protocolo de tratamiento de estos pacientes un estudio mutacional del dominio quinasa de *BCR/ABL1* en blastos de LCR, con el objetivo de adaptar el ITQ adecuado en función de la mutación de la proteína quimérica.

**Bibliografía**

Isolated CNS relapse in two patients with *BCR-ABL*-positive acute leukemia while receiving a next-generation TKI. Gaur, S *et al. in vivo* 2014, 28(6):1149-53.  
Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system *Philadelphia* chromosome-positive leukemia. Porkka, K *et al. Blood* 2008, 112(4):1005-12.

**PB-063**

**ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD PRECOZ Y DURANTE EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA NO PROMIELOCÍTICA**

Vera Goñi JA<sup>1</sup>, Muñoz García C<sup>1</sup>, Kestler Gonzalez K<sup>1</sup>, Borrego Costillo M<sup>1</sup>, Perez Simon JA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospitales Virgen Macarena - Virgen del Rocío, <sup>2</sup>Hospitales Virgen del Rocío - Virgen Macarena

**Introducción:** Estudios previos muestran que las tasa de mortalidad precoz en pacientes con LMA oscilan del 12 al 27% (1). Con el fin de comparar y evaluar nuestra tasa de mortalidad precoz en un intento de mejorar la atención y disminuir la mortalidad, se analizaron las causas de la muerte durante el tratamiento de inducción a la remisión para la LMA en pacientes adultos de nuestro centro.

**Pacientes y Métodos:** Se analizaron la tasa y causa de mortalidad, de forma retrospectiva, de 42 pacientes que recibieron quimioterapia intensiva de inducción a la remisión por LMA NO PROMIELOCÍTICA (LMA - NM3) de nuevo diagnóstico durante el periodo de tiempo del 1 de Enero de 2010 al 2014 en el Hospital Virgen Macarena.

**Resultados:** De un total de 65 pacientes diagnosticados de LMA-NM3 durante el periodo de análisis, 42 pacientes (64,6%) fueron seleccionados para recibir tratamiento de inducción, según esquema Idarubicina - Citarabina (3+7). Un total de 4 (9,5%) pacientes fallecieron antes o durante las primeras 6 semanas después del diagnóstico (muerte prematura). Dos pacientes fallecieron por leucostasis pulmonar asociada a hiperleucocitosis y otros dos por sepsis de origen pulmonar.

**Conclusiones:** Este análisis confirma que la tasa de mortalidad precoz en pacientes en inducción a la remisión por LMA-NM3 en nuestro centro está dentro de los límites aceptados. La leucostasis pulmonar con hiperleucocitosis y la infección respiratoria han sido las causas de mortalidad precoz en nuestro centro. Para intentar mejorar la supervivencia de los pacientes en inducción por LMA-NM3 proponemos la revisión del protocolo de actuación en casos de hiperleucocitosis y revisar medidas terapéuticas y/o profilácticas frente a infecciones de origen pulmonar.

**Bibliografía**

Leuk Res. 2015 May; 39 (5): 505-9

**PB-064**

**IMPACTO PRONÓSTICO DE LA EXPRESIÓN DEL GEN LEF1 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA**

Malatesta R<sup>1</sup>, Vega-García N<sup>1</sup>, Rives Solà S<sup>2</sup>, Català Temprano A<sup>2</sup>, Berruero Moreno R<sup>2</sup>, Torredell Burriel M<sup>3</sup>, Estella Aguado C<sup>1</sup>, Alonso Saladrígues A<sup>4</sup>, Trabazo del Castillo M<sup>4</sup>, Mesegué Meda M<sup>4</sup>, Ruiz-Llobet A, Bigas Salvans A<sup>5</sup>, Camós Guijosa M<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Hematología. Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona, <sup>2</sup>Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBER ER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, <sup>3</sup>Laboratorio de Hematología. Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBER ER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, <sup>4</sup>Laboratorio de Hematología y Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona, <sup>5</sup>Cancer and Stem Cells Research Group. Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona

**Introducción:** la activación aberrante de la vía Wnt/beta-catenina tiene un papel importante en la leucemogénesis. Se ha descrito un impacto pronóstico de la expresión del factor de transcripción *LEF1* (*Lymphoid enhancer binding factor 1*) en diferentes tipos de leucemia con resultados contradictorios. La sobre-expresión de *LEF1* se ha asociado con factores de riesgo como la t(9;22) y peor pronóstico en la leucemia aguda linfoblástica (LAL) en pacientes adultos, mientras que en la LAL pediátrica y en pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LAM) parece conferir un pronóstico favorable.

**Objetivo:** analizar la expresión de *LEF1* y su impacto pronóstico en una serie de pacientes pediátricos con leucemia aguda.

**Métodos:** estudiamos pacientes pediátricos diagnosticados de leucemia aguda en nuestro centro (2003-2015), tratados según protocolos de la Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica. Analizamos la expresión de *LEF1* mediante RT-PCR cuantitativa según método 2<sup>-ddCt</sup>, utilizando muestras no-neoplásicas como calibrador. Dividimos la expresión de *LEF1* en cuartiles y definimos dos grupos: pacientes con expresión elevada de *LEF1* (*LEF1*<sup>high</sup>, Q4), y el resto (*LEF1*<sup>low</sup>, Q1-Q3). Correlacionamos la expresión de *LEF1* con variables clínico-biológicas utilizando los test estadísticos habituales mediante SPSS 22.0 (valores significativos p<0,05).

**Resultados:** analizamos 73 pacientes (48 niños/25 niñas, edad mediana 4,8 años (0–16,7)). El 52% de casos (n=38) eran LAL-B precursoras (todos los subtipos genéticos representados), 22 casos LAL-T y 13 pacientes LAM. La expresión de *LEF1* fue superior en LAL respecto a la de células CD34+ normales y a la expresión en LAM (7,21 vs 1,20 vs 0,09, respectivamente,  $p < 0,0001$ ). En las LAL no encontramos correlación entre la expresión de *LEF1* y el sexo o la afectación de SNC, pero sí con la edad de los pacientes. Así, ninguno de los 10 lactantes incluidos en la serie expresó niveles elevados de *LEF1*. Por el contrario, los casos con *LEF1*<sup>high</sup> incluían mayor proporción de niños >10 años, así como menor cifra de leucocitos y menor porcentaje de blastos en sangre periférica (pNS). La expresión de *LEF1* varió según el subtipo genético, siendo más elevada en pacientes con t(1;19) (pNS). La supervivencia global (SG) a los 5 años difirió según el linaje (LAL-B 95±4%, LAL-T 78±10%, LAM 54±14%,  $p = 0,001$ ). En los pacientes con LAL, el grupo *LEF1*<sup>high</sup> presentó mejor SG (100% vs 86±5% en *LEF1*<sup>low</sup>, pNS). El bajo número de casos de LAM impidió obtener resultados concluyentes en cuanto a la supervivencia según la expresión de *LEF1*.

**Conclusiones:** en nuestra serie de pacientes pediátricos con LAL, la sobre-expresión de *LEF1* se asoció a mayor edad, menor cifra de leucocitos, menor porcentaje de blastos y mejor SG. Estos resultados concuerdan con series pediátricas descritas previamente y difieren de lo reportado en LAL en adulto. Estas discrepancias podrían deberse a diferencias en la biología subyacente en los dos grupos de edad. Actualmente estamos ampliando la serie para confirmar estos resultados.

Trabajo financiado por el proyecto P112/2417, Plan Nacional de I+D+I, cofinanciado por ISCIII -SGE y FIS- y el FEDER, por la Fundación AECC-Convocatoria-Cáncer-Infantil-2012, la Fundación Sandra Ibarra, la Fundación Cris contra el cáncer y los proyectos "Força Miquel" y "Candela, pulsera solidaria".

**PB-065**

**EXPERIENCIA CON 5-AZACITIDINA (AZA) EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS MIELOPROLIFERATIVOS (SMD/MP)**

Javier Gonzalez KP, Ortiz S, Villegas C, Orero MT, Collado R, Roig M, Pérez P, Luna I, Ivars D, Linares M, López M  
Hospital General Universitario de Valencia

**Introducción:** Aunque AZA ha demostrado efectividad en pacientes con síndrome mielodisplásico, en los SMD/SMP la experiencia es más limitada por incluir los estudios escasos pacientes con SMD/MP y sin ningún randomizado exclusivo para ellos. Revisamos nuestra experiencia con 5-aza en pacientes con Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) y otros SMD/MP.

**Métodos:** Entre 2010-2015 hemos tratado con AZA según esquema 5+2, 11 pacientes diagnosticados de SMP/MD en nuestro servicio. Valoramos los datos al diagnóstico de hemograma, citogenética, score pronóstico de LMMC (según el GESMD), la respuesta al tratamiento y la supervivencia, comparándolos con un grupo control (GC) de 22 pacientes diagnosticados entre 1998-2010 tratados con terapia convencional.

**Tabla 1.**

	EDAD Años	SEX O	HB (g/L)	LEUCOCITOS X10 <sup>9</sup> /L	MONOCITOS X10 <sup>9</sup> /L	PLAQUETAS X10 <sup>9</sup> /L	BMO %	CPSS* (solo LMMC)
GC	74	H:1 7 M:5	105	14	1.9	194.5	3	Int1 6 Int2 11 Alto 1
GAZ	75.5	H:3 M:8	98	10.5	2.2	68	7.5	Int1 2 Int2 5 Alto 1
p	0.823		0.22	0.261	0.532	0.002	0.083	

\*Int1: intermedio 1, Int2: intermedio 2.

**Resultados:** La mediana de ciclos de AZA fue 5 (intervalo 1-11). En el GC 8 pacientes recibieron hidroxiurea y 2 agentes eritropoyéticos. La distribución por subtipo de la OMS en el grupo de pacientes tratados con AZA (GAZ) fue de 4 LMMC-1, 4 LMMC-2 y 4 otros SMD/MP y en el GC 13, 4 y 5 respectivamente. No se observan diferencias significativas en los niveles de hemoglobina, leucocitos, monocitos y blastos en médula ósea (BMO) entre los dos grupos. La cifra de plaquetas fue superior en el GC. No hay diferencias significativas en la distribución por score pronóstico entre los dos grupos (ver tabla). La respuesta a AZA es valorable en

9 pacientes (dos pendientes), obteniéndose 2 respuestas parciales y 1 completa. Con una mediana de seguimiento de 10 meses en el GAZ y 18 en el grupo control, se observó transformación a leucemia aguda (LA) en 4 de 22 pacientes del GC frente a 4 de 11 del grupo tratado, sin diferencias significativas en el tiempo hasta progresión (Log Rank  $p = 0,083$ ). No se observan diferencias significativas en la supervivencia global, con una mediana de 16 meses en GAZ y 18 en GC (Log Rank  $p = 0,74$ ). Analizando exclusivamente los pacientes con LMMC tampoco se observan diferencias en la supervivencia entre los dos grupos.

**Conclusiones:** Con la limitación del reducido número de pacientes, nuestros resultados cuestionan el beneficio del tratamiento con AZA en pacientes con SMD/MP, tanto en lo que respecta a supervivencia como en transformación a LA. Se requiere de un estudio randomizado antes de adoptar esta terapia como estándar en SMD/MP.

**PB-066**

**LEUCEMIA AGUDA CON AMPLIFICACIÓN GÉNICA ABL1. EPISOMAS NUP214-ABL1**

Perez-Juana A<sup>1</sup>, Hernández-Charro B<sup>1</sup>, Aristu M<sup>1</sup>, Hurtado G<sup>1</sup>, Calavia J<sup>2</sup>, Valiente A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Genética, Complejo Hospitalario De Navarra, Pamplona, <sup>2</sup>Hematología, Hospital Reina Sofía, Tudela

**Introducción:** El gen *ABL1* se reordena al menos con otros 7 genes, produciendo distintas proteínas quiméricas: BCR-ABL1, NUP214-ABL1, ETV6-ABL1, ZMIZ1-ABL1, EML1-ABL1, SFPQ-ABL1 y RCSD1-ABL1, responsables de la aparición de diferentes patologías hematológicas. La fusión génica más frecuente es BCR-ABL1, siendo la siguiente más común NUP214-ABL1. En este caso para la transformación neoplásica de la célula, es necesaria la amplificación génica de la fusión NUP214-ABL1, ya que la proteína quimérica NUP214-ABL1 tiene que competir con otras nucleoporinas para activar a la quinasa ABL1. Esta amplificación se lleva a cabo tras la formación de episomas, que son material génico extracromosómico con capacidad de replicación autónoma, libres en el citoplasma celular o integrados en cromosomas y siendo replicados con ellos. Este gen de fusión NUP214-ABL1 se ha observado en un 6% de LLA-T y también en LLA-B, dado que la aparición de la leucemia está directamente relacionada con la activación de ABL1 quinasa, estos pacientes son sensibles a terapias con inhibidores de tirosina quinasa (ITK)

**Desarrollo:** Paciente de 79 años que ingresa de urgencia por aparición de hematomas espontáneos, astenia/anorexia de mes y medio de evolución, leucocitosis en sangre de 90x10<sup>9</sup>/L y blastos de aspecto mielode. Estudio de médula ósea (medulograma y citometría de flujo): infiltración medular por más de un 55% de blastos con expresión de marcadores mieloides, basofilia importante y escasa presencia granulocítica. Cariotipo normal, el estudio de BCR-ABL1, para descartar una LMC previa por FISH con LSI BCR/ABL, no detecta el reordenamiento, sin embargo se evidencia que el gen *ABL1* está AMPLIFICADO (entre 5 y más de 15 veces por núcleo) en el 66% de las células. A falta de más datos se diagnóstica al paciente de leucemia mielode aguda con basofilia y eosinofilia. No se le considera candidato a quimioterapia intensiva y entra en ensayo CYCLACEL. Se trata durante tres meses, empeorando progresivamente con repunte de blastosis, anemia y caída brusca de cifra plaquetaria, se decide entonces tratamiento paliativo domiciliario y soporte transfusional. Durante esos meses se fueron diseñando distintos ensayos BAC-FISH para caracterizar el reordenamiento/amplificación del gen *ABL1*. Comprobándose, que la amplificación era debida a la fusión NUP214-ABL1, con los BACs: fracción 3 del gen ABL1 (RP11-733E16) y fracción 5 del gen NUP214 (RP11-83J21)

**Conclusiones:** Tras cuatro meses, del debut de la enfermedad, el paciente comenzó tratamiento con Nilotinib partiendo de 78x10<sup>9</sup>/L leucocitos en S.P., que a la semana habían descendido hasta 16x10<sup>9</sup>/L llegando a las cinco semanas a 4,1x10<sup>9</sup>/L., normalizándose también la cifra plaquetaria y mostrando una franca mejoría general.

**PB-067**

**MUCORMICOSIS RINOCEREBRAL EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO**

De Rueda Ciller B, Costilla Barriga L, Godoy Molías AC, Rezusta A, Sanz MA, Lapresta C, Huarte R, Delgado Beltrán P  
Hospital Universitario Miguel Servet

**Introducción:** La mucormicosis es una infección originada por un hongo

saprófito, de la familia de los Mucorales que generalmente aparece en el paciente inmunodeprimido. Dentro de esta familia, los géneros más frecuentemente aislados son *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia* y *Rhizomucor*. Puede afectar a varias localizaciones, siendo las más frecuentes cerebral, cutánea y pulmonar.

**Material y Métodos:** Presentamos 2 casos clínicos de mucormicosis acontecidos en el último año en nuestro centro. CASO 1: Varón 32 años. LAM-M5a en recaída, en tratamiento de rescate con esquema FLAG-IDA. Profilaxis de la IFI con posaconazol jarabe. Cuadro febril con TAC tórax sugestivo de IFI y GMN positivo en lavado broncoalveolar, por lo que se inicia amfotericina B liposomal. Persistencia de la fiebre y aparición de lesión ulcerada en paladar blando con crecimiento de *Rhizopus*. Se añade caspofungina y se realiza TAC cerebral, objetivándose ocupación de senos, con afectación de la grasa intraorbitaria y suelo orbitario. Ante el mal estado general y la extensa afectación, se desestima intervención quirúrgica. Rápida progresión de la lesión, con protusión de hemisfera izquierda, siendo finalmente éxitus. CASO 2: Varón 52 años. SMD hipoplásico en tratamiento con 5-Aza. Profilaxis de la IFI con posaconazol jarabe. Síndrome febril y cefaleas muy intensas con mala respuesta a tratamiento analgésico por lo que se realiza TAC cerebral, objetivándose ocupación de seno esfenoidal derecho, celdillas etmoidales y cavum. No úlceras necróticas en el área ORL. Ante la sospecha de mucormicosis rinocerebral, se inicia tratamiento combinado con amfotericina B liposomal y caspofungina y se procede a realizar desbridamiento quirúrgico. En biopsia de cavum, crecimiento de *Rhizopus* por lo que se mantiene tratamiento antifúngico combinado. Fracaso renal e importantes alteraciones iónicas secundarias a tratamiento con amfotericina. En agranulocitosis en todo momento a pesar de G-CSF. Empeoramiento clínico y progresión de la lesión, requiriendo nueva limpieza quirúrgica. En días sucesivos, recuperación progresiva con desaparición de la fiebre. En TAC de reevaluación, resolución de la lesión con inflamación residual.

**Conclusiones:** El diagnóstico de mucormicosis se basa en el cuadro clínico, el estudio microscópico directo (hifas anchas no tabicadas con ramificaciones en ángulo recto), la histología y el cultivo. A día de hoy, la mucormicosis rinocerebral tiene una mortalidad del 67%. Ante la sospecha clínica se inició de forma precoz tratamiento antifúngico combinado con amfotericina B liposomal que actúa uniéndose al ergosterol presente en la membrana del hongo y caspofungina que actúa sobre 1-3-beta-glucanosintetasa, enzima responsable de formar polímeros de glucano, esenciales en la estructura de la pared fúngica. Además de antifúngicos, el desbridamiento quirúrgico es parte esencial del tratamiento. La asociación de caspofungina con Amfotericina B se ha mostrado sinérgica *in vitro*. En ambos casos, la profilaxis para la IFI se realizó con posaconazol solución oral y el tipo de mucoral aislado fue *Rhizopus*. ¿Podría la profilaxis con posaconazol seleccionar hongos de la familia de los mucorales? Serán necesarios más estudios para poder sacar conclusiones al respecto.

#### PB-068

##### DESCRIPCIÓN CITOMORFOLÓGICA DE LEUCEMIAS AGUDAS MIELOIDES (LAM) NMP1+/FLT3- CON CARIOTIPO NORMAL. EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO

Redondo Velao S<sup>1</sup>, Pérez Sánchez I<sup>1</sup>, Martínez Laperche C<sup>1</sup>, González Arias E<sup>1</sup>, Navarro Bailón A<sup>1</sup>, Ballesteros Andrés M<sup>1</sup>, Rodríguez Macías G<sup>1</sup>, Díez-Martín JL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Hospital Gregorio Marañón. Instituto De Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo ha sido describir las características citomorfológicas de las LAM NMP1+/FLT3- con cariotipo normal diagnosticadas en nuestro centro en los últimos 6 años.

**Materiales y Métodos:** Realizamos un estudio retrospectivo en un grupo homogéneo de pacientes adultos con diagnóstico de LAM NMP1+/FLT3- con cariotipo normal, tratados en nuestro centro entre el 2008 y el 2014. Revisamos la citomorfolología al diagnóstico en sangre periférica (sp) y aspirado de médula ósea.

**Resultados:** Se incluyeron 15 pacientes, 7 varones y 6 mujeres, con mediana de edad 55 años (rango 18-75). Al diagnóstico, ninguno tenía esplenomegalia, solo 1 presentó bicitopenia 6 meses antes y en 12/15 en los que se determinaron los niveles de vitamina B12 y ácido fólico fueron normales. 11/15 recibieron tratamiento de inducción con esquema IA 3x7 (Idarrubicina y Ara-C) y consolidación con Ara-C a dosis altas (en

algunos casos ajustado a la edad), 3/15 se consolidaron con TASPE (trasplante autólogo) y 1/15 con ALO-TPH (alo-trasplante de progenitores hematopoyéticos). 5/15 recayeron (33,3%), 5/15 (33,3%) fallecieron (4 por enfermedad y 1 por infección en 1ª remisión) y 10/15 (66,7%) siguen vivos en remisión. Según la clasificación FAB, 11/15 eran M4 (73,3%), 2/15 M1 (13,3%) y 2/15 M2 (13,3%). Las medianas hematimétricas en sp fueron: Hb 9,7 g/dL (7,0-12 g/dL), leucocitos 7x10<sup>9</sup>/L (3,6-281x10<sup>9</sup>/L), recuento absoluto de neutrófilos 7,6x10<sup>9</sup>/L (0-15,9x10<sup>9</sup>/L), 11/15 pacientes presentaron un recuento absoluto de neutrófilos elevado y plaquetas 70x10<sup>9</sup>/L (36-281x10<sup>9</sup>/L). La mediana de blastos en sangre periférica fue 24% (0-67%), en médula 60% (21-90%) y el 93,3% tenían bastones de Auer. En sp destacaba la presencia de neutrófilos hipogranulados e hipersegmentados con 6 o más segmentos en 13/15 (92,9%), escasos macrooculocitos en 14/15 (93,3%) manteniendo un VCM normal o ligeramente elevado y plaquetas grandes bien granuladas en 11/15 (73,3%). En médula ósea destacaba la presencia de metamielocitos grandes en 15/15 (100%), rasgos megaloblásticos en la serie roja en 13/15 (92,9%), megacariocitos grandes e hipersegmentados en 13/15 (92,9%) y ausencia de sideroblastos en anillo.

**Conclusión:** La mayoría de estos 15 pacientes mostraban rasgos morfológicos bastante homogéneos entre sí: predominio de la clasificación de la FAB M4 con blastos mieloides con bastones de Auer y blastos monocitoides, recuento absoluto de neutrófilos elevado, rasgos morfológicos similares a los megaloblásticos en las 3 series mieloides y ausencia de sideroblastos en anillo. La homogeneidad de los datos citológicos podría apoyar el concepto de que la LMA NMP1+/FLT3- con cariotipo normal fuese una entidad única y no una mezcla de varias entidades diferentes en las que coinciden estas mutaciones. Estos hallazgos citológicos son diferentes a los rasgos displásicos severos vistos en la LMA con cambios relacionados con mielodisplasia.

#### PB-069

##### PRIMOINFECCIÓN CON ENFERMEDAD CITOMEGÁLICA EN NIÑA CON LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA EN FASE DE INDUCCIÓN

Lopez Pereira B, López-Duarte M, Colorado M, Bermúdez A, Yáñez L, Richard C, Conde E

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

**Introducción:** En pacientes inmunocompetentes la infección por citomegalovirus (CMV) suele ser asintomática y permanecer latente toda la vida. Sin embargo, en inmunodeprimidos tanto la primoinfección como la reactivación pueden causar una infección sintomática grave que requiere un diagnóstico y un tratamiento precoz. Clásicamente dicha infección se ha descrito en trasplante de órgano sólido y hematopoyético, prematuros y VIH.

**Material y Métodos:** Se presenta el caso de una niña de 7 años diagnosticada en enero de 2014 de una Leucemia Aguda Promielocítica de riesgo intermedio. Inició tratamiento de inducción con Idarrubicina y ATRA (protocolo PETHEMA LPA 2012). Durante la aplasia permaneció aislada en habitación con filtro HEPA. En el día +15 de la inducción y en fase de neutropenia profunda comienza con un síndrome febril persistente acompañado de tiritona intensa y gran afectación del estado general (Lansky 60) que no responde a diferentes antibióticos ni a antifúngicos. A las 72 horas del inicio de la fiebre se constató un exantema maculopapular pruriginoso generalizado. En la exploración física destacaba una hepatomegalia dolorosa de 1 cm por debajo del reborde costal. Analíticamente presentaba una pancitopenia severa y en la bioquímica elevación de transaminasas (GPT 768 U/L, GOT 444 U/L, GGT 242 U/L), hiperferritinemia (ferritina 16000 ng/dl) y LDH 1055 U/L.

**Resultados:** Se inició el estudio con hemocultivos seriados, urocultivo y monitorización de galactomanano, resultando todo negativo. Sospechando una infección vírica se repitieron las serologías (Ig G e Ig M para CMV negativas), se solicitaron PCR para CMV, adenovirus, JC/BK, VHS ½, VEB y VHS-6 y antigenemia para CMV, todo resultó negativo. Se realizó estudio de imagen con radiografía de tórax, ecografía abdominal y ecocardiograma sin hallazgos relevantes. El día +25 de la inducción se repitió la PCR para CMV obteniendo una carga viral de 3.207.164 UI/ml. Se realizó un PET-TAC (imagen 1) objetivándose una neumonitis. Con el diagnóstico final de enfermedad citomegálica con afectación hepática y pulmonar en el contexto de una primoinfección por CMV se inicia tratamiento con ganciclovir que se mantuvo 23 días. La paciente evolucionó favorablemente con defervescencia del cuadro y seroconversión posterior.

Se investigaron las transfusiones de hemoderivados recibidas como posible origen de la infección sin hallar indicios de que ésta fuera la causa.

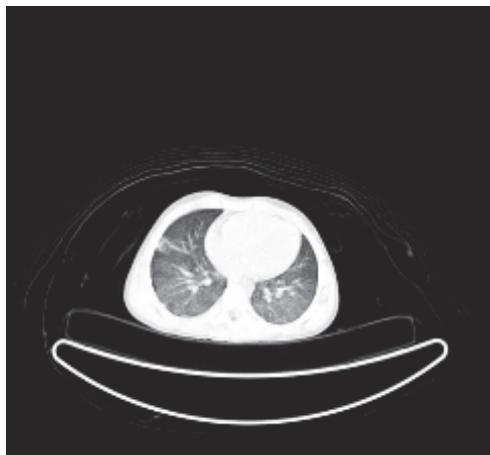


Figura 1.

**Conclusión:** Ante un síndrome febril persistente en un paciente inmunodeprimido se debe descartar una infección por CMV. Las serologías pre-tratamiento son importantes para distinguir primoinfección de reactivación. La PCR es clave para el diagnóstico, superando en sensibilidad a la antigenemia, que en situaciones de neutropenia es utilidad limitada.

#### PB-070

##### FACTORES ASOCIADOS A INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA: EXPERIENCIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD) EN NUESTRO CENTRO

Yus Cebrian F, Costilla Barriga L, Coello de Portugal Casana C, Tercero-Mora RM, Godoy Molias AC, De Rueda Ciller B, Delgado Beltran MP

Hospital Universitario Miguel Servet

**Introducción:** La Infección fúngica invasiva (IFI) es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en pacientes con leucemia aguda en tratamiento quimioterápico (QT) intensivo. El tratamiento antifúngico profiláctico y empírico son estrategias frecuentemente utilizadas, porque el diagnóstico de IFI es a veces difícil de establecer y se ve retrasado.

**Objetivos:** Describir la frecuencia de IFI en nuestro medio y los agentes etiológicos implicados. Determinar si existe relación estadística entre IFI y diversas variables (tabla1). Valorar la utilidad de las técnicas de diagnóstico precoz: TAC de tórax y antígeno de galactomano (AGA).

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo desde Enero de 2013 a Diciembre de 2014. Incluye 78 episodios de Leucemia aguda y SMD en QT. Catorce casos (17,94%) de IFI (10 probados, 4 posibles/probables) definidos de acuerdo con los criterios EORTC/MSG. En el estudio utilizaron medidas descriptivas y se realizó un análisis inferencial con SPSS versión 22.0.

Tabla 1. Relación entre IFI y variables de los pacientes

VARIABLES	IFI				TOTAL		p=
	NO		SI				
	n	%	n	%	n	%	
DIABETES	3	60	2	40	5	100	0,217
FUMADOR	9	81,81	2	18,19	11	100	1,000
NEOPLASIA PREVIA	27	87	4	13	31	100	0,521
QT PREVIA	23	88,4	3	11,6	26	100	0,363
TRATAMIENTO INTENSIVO	42	82,35	9	17,65	51	100	1,000
EPISODIOS DE FIEBRE	56	81,15	13	18,85	69	100	1,000
NEUTROPENIA	45	81,81	10	18,19	55	100	1,000
TAC ALTERADO COMPATIBLE CON IFI	12	50	12	50	24	100	0,000
AGA POSITIVO	2	18,19	9	81,81	11	100	0,000

**Resultados:** Un total de 78 episodios (24 ♀ y 54 ♂) de Leucemia aguda y SMD en QT, con edad media de 52 años ♀ y 58 ♂, y un riesgo alto de IFI. Diez IFI probadas: 1 *Fusarium* spp. 7 *Aspergillus fumigatus*, 2 *Rhi-*

*zopus* spp. De los 24 paciente con TAC sugestivo de IFI el 50% (n=12) presentaron IFI probada/probable p=0,00, del mismo modo se aprecia correlación significativa entre la detección de AGA positivo y desarrollo de IFI 81,81% (n=9) p=0,000. Se relacionó los valores séricos de ferritina y albúmina con IFI, determinando que existían diferencias significativas entre la presencia de sobrecarga férrica, hipoalbuminemia y el riesgo de IFI (p-valor=0,048 y p-valor=0,025). En el resto de variables analizadas no se objetivaron relaciones significativas. Los resultados del estudio se muestran en las tablas 1, 2 y 3.

Tabla 2. Relación entre IFI y valores séricos de ferritina

IFI	N	FERRITINA			p=
		Media	D.T	Mediana	
NO	64	1400,70	1125,57	1144,50	0,048
SI	14	3075,29	3411,91	2026,50	

Tabla 3. Relación entre IFI y valores séricos de albúmina

IFI	N	ALBÚMINA			p=
		Media	D.T	Mediana	
NO	64	3,32	0,56	3,30	0,025
SI	14	2,89	0,68	2,90	

**Conclusiones:** La IFI es un problema prevalente y frecuente en los pacientes con Leucemia aguda en nuestro centro. Al igual que lo descrito en numerosos estudios, se objetivó una eficacia en la detección de IFI valorada por TAC y AGA, lo cual confirma su importancia en el diagnóstico y pronóstico de IFI. La hiperferritinemia y la hipoalbuminemia severas también presentan una relación significativa con IFI, por lo que quizás sean parámetros a vigilar en nuestros pacientes. La ferritina es una proteína que se eleva frecuentemente ante infección, por lo que debería valorarse junto con otros parámetros de sobrecarga férrica. El tamaño de la muestra probablemente ha ocasionado que no se detectasen otras relaciones significativas a pesar de que se hayan descrito en la literatura.

#### PB-071

##### HEPATITIS AGUDA COLESTÁSICA COMO PRESENTACIÓN DE LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

Cadren K, Guedes Mesa S, Fernández Martín RdC, Caballero Gómez MdM

Hospital Insular de Gran Canaria

**Introducción:** La ictericia en pacientes con LMA puede presentarse debido al uso de fármacos con potencial hepatotóxico, nutriciones parenterales o transfusiones sanguíneas, pero es inusual como manifestación primaria de esta enfermedad. Reportamos el caso de un paciente con LMA cuya característica clínica principal era la presencia de ictericia intensa, acompañada de síndrome colestásico a consecuencia de una infiltración sinusoidal que regresó con la instauración del tratamiento quimioterápico.

**Descripción del caso:** Varón de 59 años sin antecedentes de hepatopatía que ingresa en el servicio de Hematología del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria con astenia progresiva asociada a dolor abdominal difuso, acolia, coluria, náuseas e ictericia de 15 días de evolución. Niega haber presentado fiebre, prurito, hematomas, exantemas o pérdida de peso. Al examen físico se objetivó una severa ictericia mucocutánea y una hepatoesplenomegalia de 2 cm sin presencia de adenopatías periféricas así como dolor a la palpación superficial en flanco izquierdo. En las determinaciones analíticas se constató una leucocitosis ( $34.5 \times 10^9/L$ ) a expensas de monocitosis (54%). Las exploraciones complementarias objetivaron una hiperbilirrubinemia mixta a predominio directo (bilirrubina total: 23.95 mg/dL que posteriormente llegó a aumentar hasta 48 mg/dL) con leve predominio de la fracción directa. La elevación de transaminasas (GOT: 186 U/L, GPT: 258 U/L), fosfatasa alcalina (516U/L), gamma-glutamyl-transpeptidasa (1426 U/L) y la serología para hepatitis víricas A, B y C negativas confirmaron la presencia de daño hepático difuso agudo siendo los hallazgos compatibles con un cuadro de hepatitis aguda colestásica. En el aspirado de médula ósea se observó una serie eritroide casi nula (<1%) y 98% de blastos de aspecto monocitoide y de aspecto mieloide. En el inmunofenotipaje por citometría de flujo en médula ósea destacaron dos poblaciones blásticas con diferenciación granulocítica y

monocítica. La expresión del antígeno sobre células CD4 (dim) fue positiva para CD34 en 83%, para CD117 en 87%, para CD33 en 95%, para CD13 en 99%. La expresión del antígeno sobre monocitos fue positiva para CD13 en 90%, para CD33 en 95%, para CD15 en 99%, para CD14 en 99%, para CD11b en 86%, para CD64 en 97%, para HLA-DR en 99% y para CD36 en 98%. La citogenética demostró inversión en uno de los cromosomas del par 16, siendo el cariotipo del paciente 46, XY, inv (16) (p13.1q22). El análisis por biología molecular confirmó la presencia de las siguientes alteraciones: INV-16, KIT D816V, MN1 (sobreexpresión), WT1 (sobreexpresión) e IDH EXON4. Estos resultados fueron compatibles con el diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda con inv (16) de la OMS, M4 Eo de la FAB. La Tomografía axial computarizada se informó como una hepatopatía difusa con hipertensión portal con imágenes de hepatoesplenomegalia y conductos biliares de tamaño normal. El diagnóstico anatomopatológico de la biopsia hepática transyugular fue de hepatitis aguda colestásica de origen no filiado aunque hay que tener en cuenta que se realizó tras inducción y en situación de remisión completa. El paciente recibió tratamiento de inducción según protocolo *PETHEMA-LMA2010* ajustado a función hepática recibiendo tratamiento quimioterápico con ARA-C (100 mg/m<sup>2</sup> durante 7 días) sin Idarubicina. Tras el mismo alcanzó una primera remisión citomorfológica completa (3% de blastos, cariotipo 46, XY; biología molecular Q-INV-16: 2.17 %). Las cifras de bilirrubina total aumentaron hasta valores de 48 mg/dL para iniciar descenso progresivo paulatino, siendo dado de alta con valores de bilirrubina total de 11,7 mg/dL coincidiendo con la finalización de tratamiento de inducción quimioterápico. El paciente reingresó para primera consolidación según protocolo *PETHEMA-LMA2010* con grupo de riesgo favorable. Al ingreso presentó valores de BT: 6.41 mg/dl (bilirrubina indirecta: 3.64 mg/dL, bilirrubina directa: 2.77 mg/dL) que se normalizaron finalizando la primera consolidación. Actualmente se encuentra ingresado para recibir segundo ciclo de consolidación con ARA-C a altas dosis, habiendo mantenido a lo largo de todos los ciclos remisión completa. Según evolución de la función hepática y evolución de la propia enfermedad y tolerancia del paciente se valorará la realización de Transplante Autólogo de Progenitores Hemopoyéticos extraídos de Sangre Periférica (TASPE). No obstante, por las características del caso (posible afectación hepática, KIT D816 e IDH1 EXÓN 4 positivo) y además por no contar con hermano HLA compatible se comentará el mismo al Hospital Marqués de Valdecilla de Santander, por si precisara de inicio de búsqueda de donante no emparentado en el momento actual.

**Discusión:** La Leucemia Mieloide Aguda con INV-16 de la OMS, M4Eo de la FAB es una enfermedad oncohematológica caracterizada por la presencia de blastos con diferenciación granulocítica y monocítica que representa alrededor de 5 a 8 % de las LAM. Puede manifestarse de forma muy heterogénea pero su forma habitual de presentación suele derivar de las citopenias en sangre periférica (síndrome anémico, infecciones asociadas con neutropenia, o diátesis hemorrágica asociada con trombocitopenia), y ocasionalmente se acompaña de hepatomegalia, esplenomegalia o linfadenopatías. Los hallazgos clínicos y hematológicos que encontramos en el caso descrito, coinciden con una forma de presentación atípica de LAM. Los niveles elevados de bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil-transpeptidasa fueron compatibles con un síndrome colestásico que fue estudiado extensamente por parte del servicio de digestivo descartándose procesos de tipo viral, metabólico o autoinmune y siendo interpretado como ictericia parenquimatosa secundaria a proceso infiltrativo por leucemia. Sin embargo si bien no se demostró infiltración leucémica en tejido hepático, no podemos descartar que el origen de la misma no fuese resultado de la leucemia puesto que en el momento de la realización de la biopsia el paciente tenía un hemograma prácticamente normal sin blastos y sin infiltración en medula ósea.

**PB-072**

**COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA EN ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOLÁSTICA AGUDA**

Morales Navarro C, Guillén Rienda C, Cachá Costa J, Jaro Arias E, Gómez Vázquez MJ

Hospital Universitario de Móstoles

**Introducción:** Existe alta incidencia de Coagulación Intravascular Diseminada (CID) en Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), relacionado con la liberación de factores procoagulantes de células leucémicas, pero hay informes contradictorios sobre su relevancia clínica y posibles consecuen-

cias como hemorragia o trombosis. Analizamos la incidencia, características y curso clínico de esta coagulopatía en nuestro grupo de pacientes.

**Metodos:** Revisamos las historias clínicas de todos los pacientes adultos (>18 años) con LLA entre 2006 y 2013 de nuestro centro. Se definió CID: hipofibrinogenemia (<150 mg/dL), elevación del dímero-D y ocasional TP prolongado.

**Resultados:** Describimos 12 pacientes con LLA, entre 21 y 85 años. Encontramos la media de leucocitos 38.9x10<sup>9</sup>/uL (rango 4.11–93.4), una media de hemoglobina 10,3 g/dl (rango 6,1-14,5), la media de plaquetas 68x10<sup>3</sup>/uL (rango 20-106) y la media de LDH fue 1 749 U/L (251 a 14 930). 3 casos fueron precursor de células T, 4 casos como Pre-B cromosoma Filadelfia (Ph) - y 5 casos como Pre -B Ph+ (translocación p190 en 3 casos y p210 en 2 casos, 1 de ellos transformado de síndrome mielodisplásico). Se estratificó por riesgo y tratados según el PETHEMA; la mayoría recibió Vincristina, Daunorubicina y Prednisona e Imatinib si Ph+. Sólo 1 paciente recibió corticosteroides, 1 no recibió tratamiento por comorbilidades, y otro murió antes de recibir tratamiento. L- asparaginase nunca fue utilizado como el agente quimioterápico inicial. La CID fue frecuentemente en LLA (10/12). 4 pacientes presentaron CID al momento del diagnóstico (2 en LLA células T y 2 en LLA células B Ph+) uno de ellos con trombosis venosa profunda, 3 de ellos fallecieron, 2 de hemorragia cerebral asociada a trombocitopenia grave (<20x10<sup>3</sup>/uL) y 1 de progresión de LLA. 6 pacientes desarrollaron CID después de comenzar la terapia de inducción a la remisión. En este caso la CID fue diagnosticado entre el día +4 y +10 (considerando día 0 como el primer día de la quimioterapia), y la duración media fue de 10 días (rango 6-16). 3 pacientes recayeron presentando CID asociado (al momento del diagnóstico en 2 de ellos y después del retratamiento en el tercero). Tan pronto como se diagnosticó la CID, se inició la terapia de reemplazo con concentrado de fibrinógeno para mantener los niveles de fibrinógeno >100.

**Tabla 1.**

DIAGNÓSTICO	EDAD (años)	HALLAZGOS DE LABORATORIO				TRATAMIENTO	COAGULOPATIA		COMPLICACIONES
		LEUCOCITOS (x10 <sup>9</sup> /L)	HEMOGLOBINA (g/L)	PLAQUETAS (x10 <sup>9</sup> /L)	LDH (U/L)		SÍNDROME AL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO O RECADA (días)	TRATAMIENTO	
LLA (Ph+)	81	9750	10.3	200 000	476	VCR, DNR, PDN	SI	Tratamiento (10-16)	Coagulopatía de Sangre
LLA (Ph+)	58	78 700	10.4	20 000	1 208	PDN	SI	Tratamiento (4-8)	Coagulopatía de Sangre
LLA (Ph+)	53	4 170	10.3	80 000	273	VCR, DNR, PDN	NO		
LLA (Ph+)	21	17 750	10.4	100 000	489	VCR, DNR, PDN	SI	Tratamiento (8-21)	Coagulopatía de Sangre
SMD LLA (Ph+)	88	18 200	8.8	30 000	446	VCR, DXM + HSA/ASA	SI	Diagnóstico (1-4)	Coagulopatía de Sangre
LLA (Ph+)	51	37 300	10	150 000	1 300	VCR, DNR, DXM + HSA/ASA	SI	Progresión (2-6)	Coagulopatía de Sangre TVP al diagnóstico; hemorragia cerebral; muerte en el contexto de trombocitopenia leve (17 000)
LLA (Ph+)	23	18 740	6.1	21 000	462	VCR, DNR, PDN + HSA/ASA	SI	Tratamiento (3-13) Recada (5-16)	Coagulopatía de Sangre
LLA (Ph+)	86	3 900	7.8	30 000	287	CFM, PDN + HSA/ASA	SI	Tratamiento (3-20) Recada (1-6)	Coagulopatía de Sangre
LLA (Ph+)	52	12 470	9	30 000	746	VCR, DNR, PDN + HSA/ASA	SI	Tratamiento (6-16) Recada (7-7)	Coagulopatía de Sangre
LLA-T	28	38 430	10.3	10 000	14 500	VCR, DNR, DXM	SI	Diagnóstico (1-6)	Muerte por progresión de enfermedad
LLA-T	80	8 900	6.8	10 000	207	No tratamiento (compromiso de función renal)	NO		
LLA-T	64	14 500	8.7	42 000	343	Diagnóstico	SI		Trá en el contexto de trombocitopenia leve (18 000) y hemorragia cerebral. Muerte.

LLA, Leucemia Linfoblástica Aguda; SMD, Síndrome mielodisplásico; VCR, Vincristina; DNR, Daunorubicina; PDN, Prednisona; L-ASA, L-asparaginasa; DXM, Dexametasona; CFM Ciclofosfamida; TVP, Trombosis venosa profunda; HSA, Hemorragia subaracnoidea.

**Conclusiones:** La CID se presentó al diagnóstico de LLA en 4 de 12 pacientes y fue predictor de mal pronóstico. También fue frecuente encontrarlo después de comenzar la quimioterapia de inducción a la remisión. El momento de aparición y duración de la coagulopatía fue variable e incluso puede ser muy prolongado. Se recomienda test diarios de coagulación (fibrinógeno, dímero D y TP) durante los primeros 10 días de quimioterapia. El tratamiento de reemplazo intensivo con concentrado de fibrinógeno para mantener niveles >100 mg/dl, así como transfusiones de plaquetas para mantener >20x10<sup>3</sup>/uL son medidas muy efectivas para prevenir complicaciones hemorrágicas.

**PB-073**

**LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE CON T(16;21)(P11;Q22): DESCRIPCIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

Atance Pasarías M<sup>1</sup>, Blas C<sup>1</sup>, Soto C<sup>1</sup>, López-Lorenzo JL<sup>1</sup>, Villaescusa MT<sup>1</sup>, Salido M<sup>2</sup>, Serrano C<sup>1</sup>, Mata R<sup>1</sup>, LLamas-Sillero P<sup>1</sup>, Salgado Rocío N<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. IIS-FJD. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, <sup>2</sup>Laboratori de Citogenètica Molecular. Servei de Patologia Hospital del Mar

Mujer de 36 años que acudió a urgencias por fiebre y astenia. Se realizó un hemograma con una hemoglobina de 5.7g/dL, plaquetas de  $102 \times 10^9/L$  y leucocitos de  $85.29 \times 10^9/L$ . En el aspirado de médula ósea (MO) se observó un 80% de blastos mieloides de gran tamaño, con ocasionales bastones de Auer y un 15% de formas madurativas compatible con una leucemia mieloide aguda (LMA), posible subtipo M2 según la FAB. Además, se observaron algunas imágenes de hemofagocitosis. El análisis por citometría de flujo de la MO reveló la presencia de un 62% de blastos con inmunofenotipo heterogéneo que presentaban marcadores de línea mieloide con pérdida de moléculas HLA tipo II. Se inició tratamiento de inducción con quimioterapia estándar alcanzando remisión completa. A los cuatro meses del diagnóstico, la paciente mostró recaída en sangre periférica.

**Métodos:** Citogenética convencional (CC): Se realizó un cultivo de 24 horas de MO en medio de cultivo RPMI sin mitógenos. Hibridación *in situ* fluorescente (FISH): Se hibridó la muestra procedente del cultivo de citogenética, con la sonda *Vysis RUNX1/RUNX1T1 DF FISH Probe* (Abbott Molecular) Kit y con la sonda no comercial de *break apart* para el estudio del gen *ERG*. RT-PCR y estado mutacional: Se realizó el análisis del reordenamiento *FUS/ERG* y el estudio mutacional de los genes *FLT3* y *NPM1*.

**Resultados:** La CC en MO reveló un cariotipo 45,XX,-16,der(21)t(21;2)(q22;q22) en las 20 metafases analizadas. Ante la sospecha de un reordenamiento variante del gen *RUNX1*, se realizó la técnica de FISH con la sonda *Vysis RUNX1/RUNX1T1 DF FISH Probe*, descartando su implicación. El estudio mediante FISH con la sonda no comercial del gen *ERG*, reveló un patrón variante 1F1R compatible con la presencia de *FUS/ERG* en el der(21) y la monosomía del cromosoma 16. La presencia del gen de fusión se confirmó mediante la técnica de RT-PCR. No se observaron mutaciones en los genes *FLT3* y *NPM1*.

**Discusión:** La LMA con la t(16;21)(p11;q22) es un subtipo muy poco frecuente cuyas características morfológicas y fenotípicas hacen difícil su clasificación. La t(16;21) genera una fusión entre los genes *FUS* y *ERG* localizados en 16p11 y 21q22, respectivamente. El gen de fusión *FUS/ERG* localizado en el der(21) es el responsable de la patogenia, aumentando la diferenciación mieloide y dando lugar a una acumulación de células inmaduras con capacidad autorregenerativa. La presencia de esta translocación se asocia a una resistencia al tratamiento con quimioterapia y a recaídas tempranas. En el presente caso, se identificó mediante CC un reordenamiento no balanceado en el cromosoma 21 y una monosomía del cromosoma 16. La aplicación de la FISH confirmó la implicación del gen *ERG* y la RT-PCR corroboró la presencia del gen de fusión *FUS/ERG*. La combinación de ambas técnicas permitió definir el cariotipo de la paciente como 45,XX,-16,der(21)t(16;21)(p11;q22). Hasta la fecha, no se había descrito la pérdida del cromosoma derivado 16. Actualmente, se encuentra en proceso la identificación del transcrito. El análisis molecular de más pacientes permitirá conocer su perfil mutacional.

tanto con el IPSS, como con el Grupo de Riesgo Citogenético.(p=0,4). De los 15 pacientes que presentan evolución clonal en el curso de la enfermedad, 8 se clasifican como Bajo riesgo en el IPSS. (53%). Existe una asociación estadísticamente significativa, entre la adquisición de anomalías citogenéticas y la transformación a SMD/LMA. (p=0,005).

Tabla 1.

Edad(media) 74(21-89)	IPSS,n(%)	
Sexo(varón/mujer) 97/65	Bajo 58(40,3)	
WHO, n (%)	Int-1 56(38,9)	
CRDU 14 (9,1)	Int-2 25(17,4)	
ARS 35(22,7)	Alto 5(3,5)	
CRDM 55(35,7)	IPSS-R,n(%)	
AREB-1 24(15,6)	Muy Bajo 34(24,3)	
AREB-2 19(12,3)	Bajo 5(39,3)	
SMDdel(5q) 5(3,2)	Int 24	
SMD inclasificable 2(1,3)	Alto 21	
De novo/sec(n) 127/35	Muy Alto 6	
MDS-CI, n(%)	Grupo R Citogenético(IPSS),n(%)	
Bajo 85(54,1)	Bueno 95(64,6)	
Int 60(38,2)	Int 29(19,7)	
Alto 12(7,6)	Malo 23(15,6)	
Transformación LMA n(%) 22(13,7)	Grupo R Citogenético(IPSS-R),n(%)	
Evoluc.clonal(n/%) 21(13)	Muy Bueno 5(3,4)	
TTO int. curativo(n/%) 41(53,9)	Bueno 95(65,1)	
Lenalidomida(n/%) 15(9,3)	Int 25(17,1)	
Azacitidina(n/%) 17(10,5)	Pobre 16(11,0)	
TMO(n/%) 17(10,5)	Muy Pobre 5(3,4)	

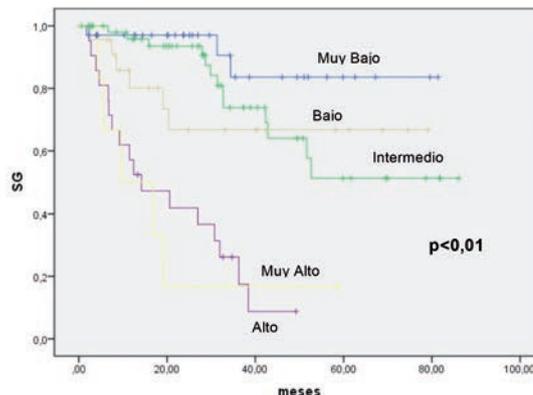


Figura 1.

**Conclusiones:** Validamos el impacto pronóstico del índice IPSS-R en la SG en nuestra serie de pacientes. Sin embargo, estos índices no son capaces de identificar a aquellos pacientes potenciales de adquirir nuevas anomalías citogenéticas. La evolución clonal en el curso de la enfermedad de los SMD, se asocia con un Mayor Riesgo de Transformación a LMA. Se necesitan otros marcadores biológicos que nos ayuden a caracterizar de una forma más adecuada a un subgrupo de pacientes de SMD que presentarán evolución clonal.

**PB-074**

**ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO, ¿SON SUFICIENTES LOS ÍNDICES PRONÓSTICOS ACTUALES?**

Fernández Escalada N, Martínez-Laperche C, Chicano Lavilla M, Font P, Buño I, Díez Martín JL

Hospital Universitario Gregorio Marañón.

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos(SMD) constituyen un grupo muy heterogéneo de pacientes, con marcadas diferencias clínico-biológicas, que hacen de esta patología, una de las más atractivas en cuanto al análisis y búsqueda de elementos biológicos diferenciadores, en un intento de estratificar de una forma más fidedigna a estos pacientes, para ofrecerles las mejores opciones terapéuticas de las que disponemos en la actualidad, de la forma más individualizada posible.

**Objetivo:** Revisar la validez de los índices pronósticos actuales en SMD en nuestra cohorte, en un intento de demostrar la necesidad de una caracterización biológica más amplia en un subgrupo de pacientes.

**Pacientes y Métodos:** Analizamos retrospectivamente 162 pacientes, diagnosticados de SMD en nuestro centro entre los años 2008-2015 (Tabla 1.). El análisis estadístico se realiza con IBM-SPSS utilizando el test de Mann-Whitney, test  $\chi^2$  o log rank test para el análisis univariante.

**Resultados:** El análisis estadístico de la SG muestra diferencias significativas en función del grupo de Riesgo (IPSS/IPSS-R) (p<0,01).Figura 1. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas para la evolución clonal, según el grupo de riesgo al que pertenezcan los pacientes,

**PB-075**

**REACTIVACIÓN DE AMEBIASIS INTESTINAL AL INDUCIR INMUNOSUPRESIÓN EN PACIENTE DIAGNOSTICADO DE LMA CON INV-16**

Iserte Terrer L, Rivero Arango ME, Garcia Guiñón A, Luaña Galan A, Marco Betés V, Ferrero Campos A, Garcia Cerecedo T

Hospital Universitario Arnau De Vilanova De Lleida

**Fundamentos y/o Objetivos:** Importancia de la reactivación de infecciones latentes, sus posibles complicaciones y la gravedad de las mismas, en pacientes provenientes de áreas endémicas parasitarias que han recibido tratamiento inmunosupresor.

**Material y Métodos:** Varón de 33 años, natural de Colombia, con antecedente de colitis amebiásica diagnosticada en 2014 tras estudio de dolor abdominal, tratada con Metronidazol. Acude a Urgencias refiriendo dolor abdominal, náuseas, vómitos y rectorragias, de una semana de evolución. A la exploración física: abdomen doloroso con hepatoesple-

nomegalia, así como petequias en espalda. Analíticamente presenta hemoglobina de 9g/dL y trombopenia de  $27 \times 10^3$  junto con leucocitosis de 172.690. En la fórmula manual: 56% de blastos (por CMF de hábito mielomonocítico). En el estudio medular se observa blastosis del 76%, con monocitos dismórficos y eosinofilia moderada con alguna atipia, diagnosticándose de una LMA-M4 con inv-16. Se inicia tratamiento quimioterápico de inducción según protocolo CETLAM-2012. El día 4 de tratamiento inicia dolor abdominal intenso y difuso con rectorragias francas. A la exploración, aumento del timpanismo y ruidos metálicos. Se inicia dieta absoluta y se solicita TAC abdominal que objetiva líquido libre y engrosamiento mural difuso del recto, marco cólico y asa de ileo terminal con marcado realce y burbujas aéreas en pared. En la colonoscopia se observan lesiones compatibles con colitis necrotizante, tomándose biopsias siendo éstas altamente sugestivas de infección por *Entamoeba histolytica*. El día +4 de tratamiento presenta clínica de insuficiencia respiratoria por lo que se traslada a UCI. Dado el empeoramiento de la clínica abdominal, asociando hiperbilirrubinemia de predominio directo, se realiza TAC en el que se observa abundante líquido intraabdominal. Se decide intervención urgente realizándose colectomía total e ileostomía parcial. El día +20, tras recuperación hemoperiférica, estando clínica y hemodinámicamente estable se realiza reevaluación medular post inducción objetivándose una respuesta completa citológica.

**Resultados:** *Entamoeba histolytica* es un protozoo parásito anaerobio. Es patógeno para el humano, causando amebiasis (colitis amébia y absceso hepático). La infección se transmite por ingesta de quistes infecciosos provenientes de heces contaminadas. El hábitat de *Entamoeba histolytica* es la pared y la luz del colon. Los quistes, son formas esféricas y resistentes, que pasan sin modificarse por el ambiente ácido del estómago, hasta el ciego, donde se transforman en metaquistes, los cuales se dividen en trofozoítos, que se adhieren a la mucosa, multiplicándose y causando sintomatología. Además de ello la ameba puede afectar al hígado en forma de absceso hepático amebiano. En África, Asia tropical y América latina, más de dos tercios de la población presenta estos parásitos intestinales, a pesar de que la mayoría son asintomáticas.

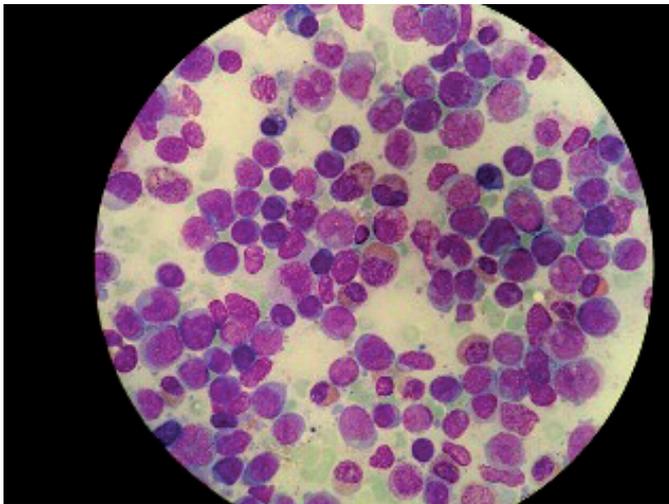


Figura 1.

**Conclusiones:** Dada la relevancia clínica, tanto por su pronóstico como por la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz, es importante sospechar posibles reactivaciones de infecciones latentes (en nuestro caso una amebiasis) en pacientes inmunodeprimidos tras esquemas de inducción de ciertas hemopatías en pacientes originarios de áreas endémicas. Destacar la importancia de la confirmación histológica en estos diagnósticos.

**PB-076**

**DETECCIÓN DE COLONIZACIÓN MEDIANTE FROTIS RECTAL. FACTORES DE RIESGO DE COLONIZACIÓN, RELEVANCIA EN LA DETECCIÓN Y PREVENCIÓN DE INFECCIONES POR GÉRMESES MULTIRESISTENTES EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS**

Costilla Barriga L, Espinoza Lara N, DeRueda Ciller B, Yus Cebrían F, Coello de Portugal C, Godoy Molías A, Dominguez Barrios P, Rezusta A, Lapresta C, Delgado Beltrán P

Hospital Universitario Miguel Servet.

**Introducción:** La presencia de gérmenes multiresistentes son con más frecuencia la causa de infecciones graves con opciones de tratamiento limitadas y elevada mortalidad en pacientes hematológicos. La detección de colonización en frotis rectal (FR) puede ser una medida preventiva eficaz para evitar su diseminación y disminuir su incidencia.

**Objetivos:** 1. Determinar la prevalencia de colonización por gérmenes resistentes. 2. Analizar las variables más relacionadas con colonización rectal (profilaxis antibiótica, tratamiento empírico, neutropenia, portador de CVC, corticoides, quimioterapia previa). 3. Valorar la relación entre colonización rectal por gérmenes multiresistentes y el desarrollo de infección. 4. Valorar la relevancia clínica de la determinación de FR seriados en todos nuestros pacientes.

**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo, realizado en la unidad de hospitalización de Hematología Clínica y Trasplante de Médula Ósea, durante un período de 12 meses, en un hospital de 4to nivel. Durante este período se incluyeron 139 pacientes ingresados, con un total de 505 determinaciones de FR realizados al ingreso y posteriormente una vez por semana a todos los pacientes; distribuidos en Grupo A: colonizados, Grupo B: no colonizados, con poblaciones comparables. Programa estadístico SPSS 18.0.

**Resultados:** De los 139 pacientes incluidos, edad media 62,26 años (rango 20-90), hombres n=84, mujeres n=55, con una media de ingresos por paciente de 1,35 (rango 1-6 ingresos), se registraron 36 pacientes 25,9% (231 determinaciones FR, media de ingresos por paciente: 1,6) colonizados con gérmenes multiresistentes. Las características de la población y factores de riesgo, se aprecian en la Tabla 1. El diagnóstico más frecuente en la población colonizada fue Leucemia aguda (n=12), seguido de SLPc (n=6), mieloma múltiple (n=6), Auto-TPH (n=3), Alo-TPH DE (n=3) dos de ellos con EICH crónica, SMD/SMPC (n=2), PTI (n=2), AHAI (n=1), aplasia medular (n=1). En su mayoría fueron colonizados por un sólo germen, y sólo 3 pacientes presentaron 2 gérmenes multiresistentes en FR. El germen más frecuente fue Pseudomona Aeruginosa MDR, XDR (n=23) seguido de E. Coli ESBL (n=13) y Klebsiella ESBL (n=3). Se aprecia una relación significativa entre el número de ingresos por paciente (p=0,006), antecedente de neutropenia (p=0,001) y profilaxis antibiótica (p=0,000) y colonización rectal por germen resistente. El 22,2% (n=8) de los pacientes colonizados, desarrollaron infección por el mismo germen (p=0,002). Bacteriemia asociada a catéter (n=2), Infección respiratoria (n=4), Absceso vulvar (n=2), Infección urinaria (n=2).

Tabla 1. Características de la población y factores de riesgo de colonización.

	Total	Colonizados	No colonizados	
Nº Episodios (FR)	n = 505	n = 231	n = 274	
Nº Pacientes	n = 139	n = 36	n = 103	
Sexo (M/H)	55/84	15/21	40/63	
Edad (media)	62,26 años	61,1 años (25-86)	62 años (20-90)	
<b>Factores de Riesgo</b>				
Leucemia Aguda	n = 30	n = 12	n = 18	
SLPc (LNH-LH-LLC)	n = 41	n = 6	n = 35	
Mieloma Múltiple	n = 27	n = 6	n = 21	
SMD	n = 4	n = 1	n = 3	
SMPC	n = 4	n = 1	n = 3	
Auto-TPH	n = 10	n = 3	n = 7	
Alo-TPH- DE	n = 12	n = 3	n = 9	
Otros	n = 11	n = 4	n = 7	
Media de Nº ingresos	1,35	1,6	1,27	<b>0,006</b>
Quimioterapia previa	n = 107	n = 32	n = 75	<b>0,6</b>
Neutropenia	n = 67	n = 26	n = 41	<b>0,001</b>
Profilaxis ATB	n = 66	n = 32	n = 34	<b>0,000</b>
ATB empírico	n = 103	n = 29	n = 74	<b>0,38</b>
CVC	n = 56	n = 20	n = 36	<b>0,48</b>
SV	n = 15	n = 8	n = 7	<b>0,24</b>
Corticoides	n = 42	n = 14	n = 28	<b>0,21</b>
<b>Infección por germen multiresistentes</b>	<b>n = 13</b>	<b>n = 8</b>	<b>n = 5</b>	<b>0,002</b>

**Conclusiones:** La colonización e infección por Pseudomona Aeruginosa MDR/XDR es un problema en nuestro centro. La determinación de FR seriados, ha mostrado ser una medida eficaz en la detección de colonización y prevención de infecciones (comparando con años previos) si se toman las medidas de aislamiento pertinentes. Los factores de riesgo mas relacionados con colonización son la neutropenia y profilaxis antibiótica previa, esto es mas frecuente en pacientes con LMA/LLA, Auto y Alo-TPH por lo que sería mas rentable realizarlo en estos pacientes.

**PB-077**

**INFECCIONES EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS EN TRATAMIENTO CON AZACITIDINA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Amores Contreras MG, Sanchez Fontarigo N, Diaz Goizueta M, Requena Rodríguez MJ, Condori Arenas M, Sanchez Godoy P

Hospital Severo Ochoa

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son desórdenes clonales de las células madres hematopoyéticas que se producen principalmente en paciente ancianos. Las infecciones son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con SMD. Los agentes hipometilantes, en especial la azacitidina (AZA), se han convertido en el tratamiento de referencia de primera línea de los pacientes de alto riesgo. Aunque la mielosupresión generada por estos fármacos es menor que con la quimioterapia, se observa un riesgo adicional de desarrollar infecciones. Existen otros factores de riesgo asociados al potencial desarrollo de infecciones, por ejemplo: sobrecarga de hierro, índices pronósticos, citopenias y el uso o no de profilaxis de los distintos tipos de infecciones. El objetivo de este estudio es dilucidar si existe una correlación entre el tratamiento con agentes hipometilantes como la AZA, y el desarrollo de episodios infecciosos (EI), así como el impacto de los distintos factores de riesgo en la aparición de estos eventos.

**Pacientes y métodos:** En un período de tiempo de tiempo comprendido entre el año 2005 y el año 2014, se estudiaron retrospectivamente 15 pacientes, con diagnóstico de síndrome mielodisplásico; IPSS: 5 intermedio-1 (33.3%), 9 intermedio-2 (60%) y 1 alto riesgo (6.66%), en tratamiento con AZA (75 mg/m<sup>2</sup>/ por 7 días cada 4 semanas), en el Hospital Severo Ochoa. De estos 4 eran mujeres y 11 varones, con una mediana de edad al inicio de tratamiento de 74 años (61-81).

**Resultados:** 11 (73.3%) pacientes desarrollaron 25 episodios infecciosos (EI). De estos 17 requirieron hospitalización, y 1 requirió ingreso en UCI. Los EI se produjeron principalmente durante los 4 primeros ciclos: 4 en el 1º ciclo, 3 en el 2º ciclo, 5 en el 3º y 4 en el 4º ciclo. La neutropenia febril (28%) y las infecciones de partes blandas (20%) fueron el tipo de infecciones más comunes, seguidos de infecciones del tracto urinario (12%), infecciones respiratorias de vías altas (12%) y neumonía (8%). De estos, 8% fueron bacteriemias. Se documentaron microbiológicamente 7 infecciones, que se muestran en la tabla 1. 7 (46.6%) pacientes recibieron profilaxis antifúngica primaria y 1(6.66%) secundaria. Ninguno recibió profilaxis antibacteriana ni antiviral. Se encuentran vivos 5 de 15 pacientes. Entre los pacientes que murieron, 7 casos se debieron a complicaciones infecciosas y ninguno de estos presentó respuesta al tratamiento con AZA (4 fallos y 3 progresiones). Se realizó una mediana de seguimiento de 35 meses (6-132). Mediante un análisis univariante evaluamos factores de riesgo (edad, profilaxis antibiótica, necesidades transfusionales, IPSS, SORROR, niveles de ferritina, número de plaquetas y neutrófilos). No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa, probablemente por el escaso número de pacientes.

**Conclusiones:** 73.3% de 15 pacientes presentaron infecciones durante el tratamiento con AZA, principalmente durante los 4 primeros ciclos, y con una mortalidad del 28 %. Creemos que aunque la mortalidad con este tratamiento no es tan alta como con la quimioterapia intensiva, es necesario valorar la administración de profilaxis antibiótica.

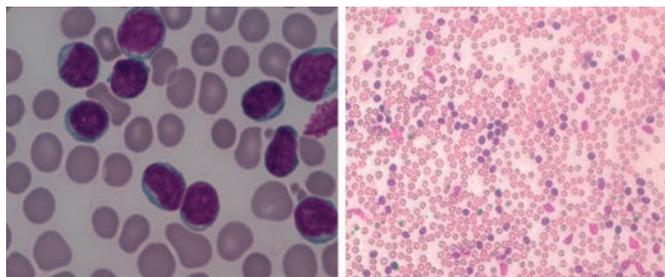


Figura 1.

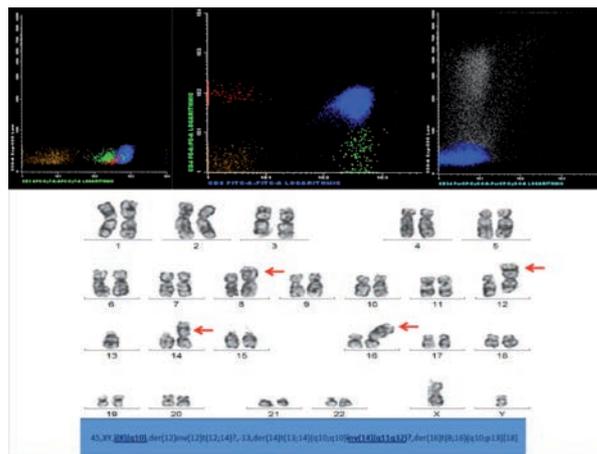


Figura 2.

**Caso Clínico:** Varón de 37 años de edad sin antecedentes de interés que acude a la urgencia por dolor abdominal de 15 días, sin otra sintomatología. En la exploración física llama la atención una hepatoesplenomegalia. En la analítica destaca: Hemograma: 200.000 leucocitos (192.300 linfocitos), hemoglobina 12, plaquetas 39.000, coagulación normal; bioquímica: Cr 1,2, LDH 1370, alteración enzimas hepáticas, iones normales, PCR 0,05 y serologías negativas. En las pruebas complementarias, destacan: frotis con linfocitos pequeños con escaso citoplasma agranular; estudio medular donde se confirma infiltración masiva por dichos linfocitos. La citometría de flujo (CMF) confirma que un 62% de la celularidad global está compuesta por linfocitos T maduros clonales, con coexpresión de los antígenos CD4 y CD8. Aunque no es específico, estos hallazgos serían compatibles con una infiltración por una leucemia prolinfocítica T. En el estudio citogenético, se observa la presencia de un cariotipo complejo. Tras estudio por FISH en metafase con las sondas c-myc e IgH, se objetivó la presencia de un isocromosoma 8, presencia del brazo largo del cromosoma 8 en cromosoma 16, y tres cromosomas 14, uno normal y dos reordenados sugiriendo la presencia de un reordenamiento del gen TCRAD. Tras el diagnóstico el paciente inicia tratamiento con alemtuzumab. Debido a escasa respuesta se añade pentostatina al tratamiento con mejoría de la misma. Actualmente, el paciente se encuentra en espera de realizar un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

**PB-078**

**A PROPOSITO DE UN CASO: LEUCEMIA PROLINFOCITICA AGUDA**

Plaza Meneses C, Yuste Platero M, Rodriguez Gaspar MV, Teran Benzaquen C, Arquero Portero T, Soto de Ozaeta C, Salgado Sanchez R, Serrano del Castillo C, Lopez Lorenzo JL, Llamas Sillero P

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

**Introducción:** Leucemia prolinfocítica de células T es una enfermedad agresiva con muy baja incidencia, con una morfología, inmunofenotipo y clínica característica, según la literatura un clínico puede ver una de estas cada 5 a 10 años aproximadamente, mayoritariamente resistente a quimioterapia convencional. Bajo regímenes convencionales la mediana de supervivencia global es de aproximadamente 7 meses. Desde la aparición de Alemtuzumab, (anticuerpo monoclonal anti-CD52), esas tasas de supervivencia han mejorado. Se estima que en tratamiento de primera línea aproximadamente un 90% consiguen alguna respuesta y de estos, el 80% son respuestas completas.

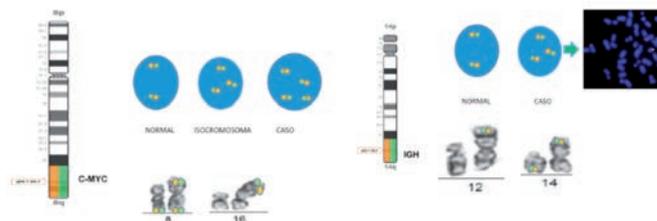


Figura 1.

**Conclusión y discusión:** La Leucemia Prolinfocítica de Células T es una enfermedad con una media de supervivencia de aproximadamente 7

meses con quimioterapia convencional. Es un síndrome linfoproliferativo de células T maduras. Anteriormente, se conocía como Leucemia Linfocítica Crónica de células T, pero al ver su distinta patogénesis y comportamiento clínico, se decidió catalogarla como una entidad propia. El curso clínico es agresivo, y solo un bajo porcentaje de pacientes presentan una evolución indolente. El diagnóstico se confirma mediante la presencia de un inmunofenotipo, morfología y alteraciones citogenéticas características. Actualmente, el tratamiento de primera línea es Alemtuzumab (solo o en combinación) alcanzando respuestas globales entre 51%-95% aproximadamente. La mediana de supervivencia es de 15-19 meses, aumentando hasta 48 meses tras la realización de un trasplante alogénico.

**Bibliografía**

1. Dearden, C. (2012). How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood*, 120(3), 538–551. doi:10.1182/blood-2012-01-38013
2. Vivekanandarajah, a., Atallah, J. P., & Gupta, S. (2013). T-cell prolymphocytic leukaemia (T-PLL): a rare disease with a grave prognosis. *Case Reports*, 2013(may02 1), bcr2013009808–bcr2013009808. doi:10.1136/bcr-2013-009808
3. Keating MJ, Cazin B, Coutre S, et al. Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. *J Clin Oncol* 2002;20:205–13.
4. Collins RH, Pineiro LA, Agura ED, et al. Treatment of T prolymphocytic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:627–8.
5. Curtin NJ, Schwarzer AP. Nonmyeloablative peripheral blood stem cell transplant for T-cell prolymphocytic leukaemia complicated by fulminant haemolysis and acute renal failure at engraftment secondary to minor ABO incompatibility. *Clin Lab Haematol* 2005;27:206–8

**Linfomas**

**PB-079**

**SEGUNDAS NEOPLASIAS EN LARGOS SUPERVIVIENTES DE LINFOMA DE HODGKIN: ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN UN ÚNICO CENTRO**

Rosado Sierra B<sup>1</sup>, Queizan Hernandez JA<sup>1</sup>, Garcia Mateo A<sup>1</sup>, Valencia Castillo SL<sup>1</sup>, Olivier Cornacchia C<sup>1</sup>, Fisac Herrero RM<sup>1</sup>, Navarro Garcia de la Galana C<sup>1</sup>, Vargas Aragón M<sup>2</sup>, Hernandez Martin JM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital General de Segovia, <sup>2</sup>Miembro de la Unidad de Investigación del Hospital General de Segovia

**Introducción:** La supervivencia prolongada en pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) parece estar asociado a un incremento en el riesgo de desarrollar segundas neoplasias a lo largo de su evolución. Nuestro objetivo fue describir y analizar la incidencia de neoplasias secundarias, detección de factores predictivos y su implicación en la supervivencia global.

**Métodos:** Análisis retrospectivo unicéntrico que incluyó a todos los pacientes tratados en nuestro centro en el periodo comprendido entre 1975-2015. El análisis estadístico se realizó mediante SPSS (versión 15).

**Resultados:** Se han analizado 101 pacientes. Las características de los pacientes quedan reflejadas en la tabla 1. La mediana de seguimiento fue 88 meses [0-422]. Se detectaron 16 neoplasias secundarias (12 tumores sólidos y 4 neoplasias hematológicas) con una mediana de aparición de 10 años [2-26 años]. Se observaron diferencias en la mediana de aparición entre neoplasias hematológicas y no hematológicas (4 vs 16 años), no siendo esta diferencia significativa, probablemente debido al tamaño muestral. La incidencia acumulada en las neoplasias secundarias hematológicas fue del 75% a los 100 meses, mientras que la de tumores sólidos secundarios fue de 20% a los 100 meses. La supervivencia global estimada de la serie fue de 310 meses, frente a los pacientes con 2ª neoplasia, los cuales alcanzaron una mediana de 300 meses.

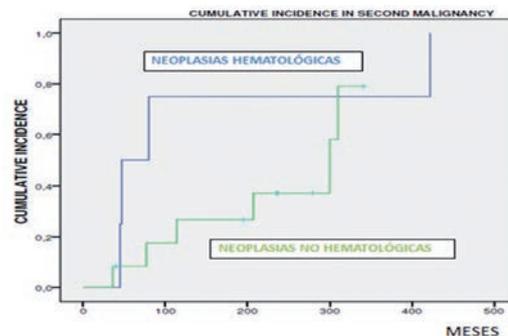


Figura 1.

Tabla 1.

	SERIE GLOBAL	SEGUNDAS NEOPLASIAS	p
	101	16	
EDAD	33 [10-88]	37 [15-77]	NS
SEXO (%)			
♂	60 (59,4)	11 (68,8)	NS
♀	41 (40,6)	5 (31,3)	
ESTADIO (%)			p=0,013
I-IIA	41 (40,6)	2 (12,5)	
IIb-IV	60 (59,4)	14 (87,5)	
HISTOLOGÍA (%)			NS
-ESCLEROSIS NODULAR	48 (49)	7 (43,8)	
-PREDOMINIO LINFOCÍTICO	14 (14,3)	2 (12,4)	
-CELULARIDAD MIXTA	30 (30,6)	7 (43,8)	
-DEPLECIÓN LIFOIDE	6 (6,1)	0 (0)	
HASENCLEVER (%)			NS
- ≤ 2	72 (79,1)	10 (76,9)	
- > 2	19 (20,9)	3 (23,1)	
PERDIDOS	10	3	
TRATAMIENTO EN 1ª LINEA			NS
- QT*	31	8	
- QT+ RT**	57	5	
- RT	10	3	
EXITUS			p=0,005
- SI	30 (29,7)	10 (62,5)	
- NO	71(70,3)	6 (37,5)	

**Discusión y conclusiones:** Actualmente, el LH se considera una enfermedad curable en un porcentaje elevado de pacientes, aunque conlleva una alta incidencia de segundas neoplasias tras 25 años del diagnóstico. Publicaciones previas describen un incremento del riesgo de desarrollar neoplasia hematológica en aquellos pacientes que habían recibido quimioterapia tipo MOPP junto con radioterapia extensa posterior. El estudio posteriores mostraron también el incremento de hemopatías en los pacientes que recibieron la combinación de quimioterapia con agentes alquilantes (ABVD-MOPP) seguida o no de RT. Datos concordantes con nuestros resultados, al contrario que otras publicaciones que, muestran el mayor riesgo que conlleva terapias más agresivas como es el esquema BEACOPP, pues ninguno de los 11 pacientes tratados desarrolló 2ª neoplasia. Destaca la ausencia de estas neoplasias a lo largo del seguimiento (última neoplasia en 1996), pudiendo deberse al cambio en cuanto a esquemas terapéuticos y extensión de tratamiento radioterápico. En cuanto a las neoplasias no hematológicas la mediana de aparición fue de 16 años. 6 fueron tratadas con radioterapia (tipo Mantle). La aparición de neoplasias secundarias en las zonas de localización expuesta a la radioterapia es algo esperable (como muestra nuestra serie), sin embargo, también existe un aumento del riesgo en pacientes tratados con agentes alquilantes. En nuestro estudio retrospectivo, comparando los casos con neoplasia secundaria respecto a la serie global, el estadio al diagnóstico mostró ser un factor predictor de desarrollo de segunda neoplasia contribuyendo a un incremento en la mortalidad, sin alcanzar la significación estadística. Los datos obtenidos en nuestro centro hospitalario, se asemejan a los datos previamente publicados, reflejado en un aumento en la incidencia acumulada a lo largo de la evolución. Gracias a los nuevos esquemas terapéuticos se reduce la aparición de estas circunstancias, aunque sería necesario mayor seguimiento con estos nuevos regímenes.

#### PB-080

##### EFICACIA Y SEGURIDAD DE R-IMVP16 COMO TRATAMIENTO DE RESCATE EN LINFOMAS

Lopez Diaz M, Saenz Fernandez CA, Albors Ferreiro M, Guzman Fernandez MR, Pastoriza Cruz MdC, Campoy Garcia F, Pereiro Sanchez M

Chu Ourense

**Introducción:** El tratamiento estándar de los linfomas en recaída es la quimioterapia a altas dosis seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH). El esquema óptimo de rescate sigue sin definirse. El pronóstico de los linfomas en recaída o refractariedad (RR) es pobre, sobre todo si no se consolida con TPH. Hallar quimioterapias efectivas y con poca toxicidad es un reto vigente.

**Método:** El objetivo principal es analizar el porcentaje de respuestas de R-IMVP16 en pacientes diagnosticados de linfoma en RR. Como objetivos secundarios evaluar la supervivencia global (SG) y toxicidad hematológica y extrahematológica del esquema. Identificamos pacientes que recibieron tratamiento con R-IMVP16 con el diagnóstico de linfoma en RR en el Servicio de Hematología del CHU Ourense mediante nuestra base de datos y la revisión de sus historias clínicas. **Quimioterapia:** R-IMVP16: ifosfamida 1000mg/m<sup>2</sup> días 1-5, etopósido 100mg/m<sup>2</sup> días 1-3, metotrexate 30mg/m<sup>2</sup> día 3 y rituximab 375mg/m<sup>2</sup> día 5 de cada ciclo. Pegfilgastim 6mg subcutáneo el día 6. El esquema se administra ingresado cada 28 días. **Evaluación de la respuesta:** mediante examen físico y tomografía computarizada del tórax y el abdomen. La remisión completa (CR): desaparición de toda evidencia clínica y radiográfica de enfermedad; respuesta parcial (RP): reducción >50% de la enfermedad medible; enfermedad estable (EE): cualquier respuesta menor que RP; enfermedad progresiva (EP): aumento del tamaño de las lesiones y/o síntomas. **Evaluación de la toxicidad:** con escala NCI-CTCAE. **Análisis estadístico:** software LibreOffice Calc para el análisis. La SG: intervalo entre el ciclo 1 de R-IMVP16 y la muerte por cualquier causa o pérdida de seguimiento. Las variables analizadas fueron: sexo, fecha de nacimiento, edad al diagnóstico, diagnóstico, fecha de recaída, edad a la recaída, diagnóstico a la recaída, fecha de muerte, causa de muerte, estadio a la recaída, afectación extranodal, masa Bulky >10cm, ECOG, IPI, nº líneas previas, fecha, dosis y nº de ciclos de IMVP16, analíticas (LDH, neutrófilos, Hb y plaquetas, creatinina) al momento basal y nadir, tipo de respuestas, ingresos por neutropenia febril.

**Resultados:** Se identificaron 53 pacientes con edad media a la recaída 64,7 años. El 48% eran mujeres. RC: 23,5%; RP: 20,6%; EE: 8,8%; EP: 44,12%. Anemia ≥grado 3 en el 11% de los ciclos. Neutropenia ≥grado

3 17,5%. Trombopenia ≥grado 3 17,4%. Ninguna infección significativa. No toxicidad extrahematológica ≥grado 2. La SG fue 22,2 meses.

**Conclusiones:** R-IMVP16 es un esquema eficaz como tratamiento de rescate de pacientes con linfoma y con un perfil tóxico aceptable.

#### PB-081

##### ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER CON AFECTACIÓN MULTISISTÉMICA: DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO Y EN TRATAMIENTO

Villalon Blanco L, Lopez Wolf D, Sosa Rotundo G, Lopez Estebaranz JL, Martinez Barranco P, Urbina Prieto R, Ricard Andres P, Arribalzaga Juaristi K, Garcia Bueno MJ, Peñalver Parraga FJ

Hospital Universitario Fundación Alcorcón

**Justificación:** La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) es una histiocitosis no de Langerhans con alrededor de sólo unos 500 casos publicados en el mundo. Estudios recientes sugieren que se puede tratar de un proceso clonal, con la presencia de mutaciones en *BRAFV600E* en >50% de los casos, y en el que la inflamación crónica no controlada jugaría un papel crucial en la patogénesis de la enfermedad. La diversidad de manifestaciones clínicas según la localización de la afectación, la rareza de la enfermedad y la falta de consenso en el tratamiento convierten a la EEC en un reto tanto diagnóstico como terapéutico.

**Métodos y resultados:** Varón de 52 años que acude a consulta por dolores óseos y aparición de lesiones palpebrales de varios meses de evolución. Se observó una alteración difusa de la densidad ósea en ambas rodillas, donde la biopsia fue compatible con ECC (población histiocitaria PAS negativa, CD68 (KP1) positivo y S-100 y CD1a negativos). En el estudio de extensión se objetivó una afectación multisistémica: lesiones palpebrales bilaterales, afectación retroperitoneal con hidronefrosis, de grandes vasos en TAC y cardiaca en RNM, del SNC con una lesión extraaxial (con biopsia compatible con ECC) con captación de todas estas localizaciones además de en ambos miembros inferiores en el PET/TAC. Se comenzó tratamiento con interferón pegilado en noviembre 14 (dosis entre 135 a 180 µg/sc/semana) con reevaluación con PET/TAC en marzo 15 con datos de progresión a nivel palpebral, mediastínico y retroperitoneal. Se trataron entonces de forma local las lesiones palpebrales con láser, con muy buen resultado, y se colocaron 2 catéteres doble J por insuficiencia renal secundaria a hidronefrosis. En marzo 15 se inició tratamiento con anakinra (antagonista del receptor humano para la interleukina (IL-1R), dosis de 100 mg/sc/d) y corticoides. En la reevaluación de mayo 15 se ha observado una mejoría clínica significativa con disminución de captación por PET/TAC en todas las localizaciones afectas.

**Conclusiones:** la ECC sigue siendo una entidad muy rara cuyo tratamiento continúa siendo un reto; el mejor conocimiento de su fisiopatología permitirá probablemente en el futuro establecer nuevos tratamientos, como el vemurafenib (inhibidor del BRAF con la mutación V600E, presente en más del 50% de los casos) que actualmente está en ensayos clínicos.

#### PB-082

##### HIPOGAMMAGLOBULINEMIA A LARGO PLAZO EN PACIENTES CON LINFOMA TRATADOS CON RITUXIMAB/QUIMIOTERAPIA Y USO DE INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS

Ferraro Rosset M<sup>1</sup>, Sánchez-González B<sup>1</sup>, Esquerra A<sup>1</sup>, García-Pallarols F<sup>1</sup>, Fernández-Rodríguez C<sup>2</sup>, Torres E<sup>1</sup>, Senin A<sup>1</sup>, Gimeno E<sup>1</sup>, Salar A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematología, Hospital del Mar, <sup>2</sup>IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques)

**Introducción:** El rituximab (R) es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que deplecciona los linfocitos B y puede inducir hipogammaglobulinemia, con el subsiguiente aumento del riesgo de infecciones. Normalmente, las células B se recuperan a los 6-12 meses después de la administración de R. En la práctica asistencial, muchos pacientes pueden ser tratados con R durante periodos prolongados de tiempo, ya sea debido a terapia de mantenimiento o bien como retratamiento debido a la recaída de la enfermedad.

**Objetivos:** Estudiar a largo plazo la cinética de las gammaglobulinas tras el tratamiento con R en pacientes con linfoma, evaluar la influencia de la exposición prolongada a R (como mantenimiento y/o tratamiento de recaída/refractariedad) y su impacto en el uso de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) en nuestro medio.

**Métodos:** Se identificaron 194 pacientes que habían recibido R o R-quimioterapia como tratamiento de linfoma del año 2005 al 2011 en nuestra Unidad de Linfomas. Se revisaron retrospectivamente: datos clínicos; recuento de linfocitos e inmunoglobulinas séricas (Igs) totales y fraccionadas (IgG, IgA e IgM), pre y post-tratamiento de primera línea y posteriormente cada 12 meses; complicaciones infecciosas durante el tratamiento y posteriormente en el seguimiento; uso de IGIV.

**Resultados:** Edad mediana 67 años, 41% mujeres. Tipos de linfoma: agresivo (58%), indolente folicular (29%), indolente no folicular (13%). Tratamiento de primera línea: R (10%), análogos de purina-R (6%) y R-quimioterapia (84%). Tratamiento de segunda línea (n=71): R: 13%, análogos de purina-R: 13%, R-quimioterapia: 52%, R sin quimioterapia: 22%. Mantenimiento con R (n=53) o consolidación con Ibritumomab (n=10) en primera o subsiguiente línea de tratamiento. 85 pacientes presentaron un total de 125 acontecimientos adversos infecciosos: 52 durante R o R-quimio (36% grado 1-2), 18 durante R-mantenimiento (todos menos 1 grado 2) y 54 al finalizar R-terapia (39% grado 1-2). Previa al inicio de R, el 14% y el 24,5% de los pacientes tenían valores reducidos de gammaglobulinas (<6,6 g/L) e IgG.

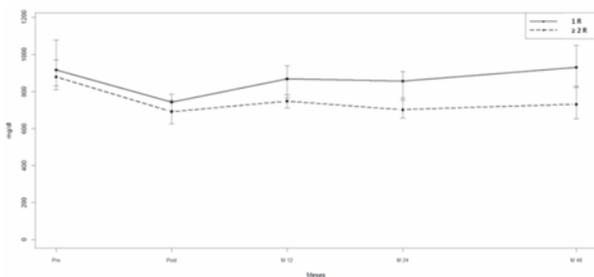


Figura 1.

**Conclusiones:** Los pacientes con linfoma que reciben más de un tratamiento de R o R-quimioterapia y aquellos que reciben R-mantenimiento tienen un mayor riesgo de hipogammaglobulinemia, que puede mantenerse incluso a largo plazo. Aunque la incidencia de hipogammaglobulinemia sintomática que precisa la administración de IGIV es poco frecuente en nuestra práctica clínica, con el creciente uso de R creemos que es conveniente monitorizar los valores de Igs.

**PB-083**

**ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA INCIDENCIA Y EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LA HIPERCALCEMIA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA. EXPERIENCIA ICO-H. DURAN I REYNALS**

Salas Gay Q<sup>1</sup>, Mercadal Vilchez S<sup>1</sup>, Marengo AP<sup>2</sup>, Guerrero F<sup>2</sup>, Villabona Artero C<sup>2</sup>, Canals Pemas T<sup>1</sup>, Mostacedo Marasovich S<sup>1</sup>, Oliveira Ramos AC<sup>1</sup>, Domingo Domenech E<sup>1</sup>, González Barca EM<sup>1</sup>, Peiro Martinez I<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ICO- Duran i Reynals, <sup>2</sup>H. Universitario de Bellvitge

**Fundamento:** La hipercalcemia es un trastorno paraneoplásico conocido y asociado al linfoma, pero de patogenia no bien definida. El objetivo del estudio prospectivo fue evaluar los datos clínicos, bioquímicos, mecanismo de acción y manejo de la hipercalcemia en pacientes diagnosticados de linfoma en una única institución.

**Pacientes y métodos:** estudio prospectivo de pacientes con diagnóstico de linfoma que debutaron con hipercalcemia entre septiembre de 2011 y febrero de 2015 en nuestro centro.

**Resultados:** se registraron 11 pacientes con hipercalcemia confirmada, excluyendo aquellos casos con pseudohipercalcemia, 4 casos. La histología fue: linfoma difuso de células grandes (LDCG), 9 casos y leucemia/linfoma T del adulto (LLTA), 2 casos. La incidencia en el LDCG fue de 6,8%. La mayoría de ellos (72,7%) se encontraba en estadios avanzados III-IV. La mediana de edad al diagnóstico fue de 56,2 años (rango 36-79), siendo un 63,6% mujeres. Un tercio presentó síntomas de hipercalcemia, con predominio de clínica neurológica (somnia, delirio) y poliuria. La calcemia media (corregida por albúmina) fue de 3,1 mmol/L ± 0,46 (rango 2,6-4,2) y la fosfatemia de 1,0 mmol/L ± 0,3 (rango 0,7-1,5). El promedio de calcidiol fue de 50,1 nmol/L ± 24,3. Se determinó el calcitriol en el 72,7%, cuya mediana fue de 170 pmol/L

(valor de referencia 39-193); encontrándose elevado en un tercio de los mismos. La PTH sérica se determinó en el 90,9%, estando suprimida en el 70%; el resto presentó un valor inapropiadamente normal o elevado. La PTH-rp se obtuvo en el 72,7%, encontrándose elevada en el 12,5%. Recibió tratamiento hemato-específico el 100% de los pacientes. El 54,5% precisaron además tratamiento específico para hipercalcemia (55% hidratación, 36% furosemda, 27% corticoides, 18% bifosfonatos). La calcemia se normalizó en el 90% de los pacientes, con valor promedio de 2,3 mmol/L ± 0,2 a los 11 días ± 17 de iniciado el tratamiento.

**Conclusiones:** en nuestra serie, la hipercalcemia asociada al linfoma se observa en el LDCG y LLTA. En el LDCG, la incidencia fue de 6.8%. El patrón clásico de hipercalcemia mediada por calcitriol fue observado en un tercio de los pacientes, siendo en la mayoría de ellos (dos tercios) de etiología multifactorial.

**PB-084**

**TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON BENDAMUSTINA-RITUXIMAB EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR**

Buenasmañanas Cervantes D, Calle Primo C, Nebro Luque MdM, Hernández Ruíz B

Hospital General Universitario Ciudad Real

**Introducción:** El linfoma folicular (LF) es el subtipo más común de linfomas indolentes. El pronóstico de estos pacientes ha mejorado tras la introducción de Rituximab y otros agentes, aunque no existe una terapia estándar común a todos. La elección del tratamiento óptimo se hace teniendo en cuenta: estadio de la enfermedad, carga tumoral y características del paciente. Bendamustina-Rituximab (B-R) es una opción emergente en el tratamiento de primera línea del LF. Los primeros ensayos se diseñaron para mostrar la no inferioridad de B-R frente a otros tratamientos estándar, pero se han obtenido resultados que demuestran mayor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y menor perfil de toxicidad frente a tratamientos estándar.

**Objetivos:** Determinar respuesta y perfil de toxicidad de B-R en pacientes con LF en primera línea de tratamiento en nuestro centro.

**Material y Métodos:** Hemos realizado un estudio retrospectivo, unicéntrico, desde Octubre-2012 hasta Mayo-2015, de 13 pacientes con LF tratados en primera línea con B-R. 76.9% (n=10) eran mujeres, frente al 23.1% (n=3) que eran hombres. La edad media al comienzo del tratamiento fue 55 años (r:38-82). El grado histológico fue 1-2 en 69% (n=9), mientras que en el resto fue superior o no pudo evaluarse. 69% tenía estadio ≥3. Sólo 7.7% (n=1) tenía síntomas B al diagnóstico. Al comienzo del tratamiento 61.5% (n=8) tenían afectación de médula ósea. Sólo 15.4% (n=2) tenía afectación ≥2 áreas extranodales. LDH alta al diagnóstico en 53.8% (n=7), mientras que la 2microglobulina alta se encontró en 46.2% (n=6). IPI ≥3 en 38.5% (n=5) de los pacientes y FLIPI alto en 53.8% (n=7). El 76.9% (n=10) de los pacientes recibió 6 ciclos de B-R, uno recibió sólo 3 ciclos, otro 2 por diagnosticarse entonces de cáncer de colon que precisaba tratamiento quirúrgico, y otro actualmente ha recibido el quinto ciclo y está pendiente de finalizar tratamiento y realizarse reevaluación. La dosis recibida fue de 90 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 2 de cada ciclo (28 días).

**Resultados:** Se obtuvo respuesta completa (RC) en el 100% de pacientes evaluados tras finalizar tratamiento (n=12), quedando uno pendiente de reevaluación tras finalizar tratamiento. Actualmente el 100% de los pacientes permanecen en remisión. El tratamiento fue bien tolerado, objetivándose toxicidad hematológica grado 3-4 en dos pacientes (15.4%), en forma de neutropenia. No fue preciso retrasar el tratamiento en ningún caso. Sólo precisó ingreso una paciente por neutropenia febril, mejorando con antibioterapia de amplio espectro y siendo negativos los cultivos extraídos. Sólo se apreció toxicidad no hematológica en dos pacientes (15.4%) en forma de náuseas grado I. No hubo casos de mortalidad en relación con el tratamiento.

**Conclusiones:** En nuestra serie, B-R se muestra como buena opción de tratamiento en pacientes con LF en primera línea de tratamiento, ofreciendo alta tasa de respuestas y buen perfil de toxicidad. En próximos estudios, sería interesante aumentar el tamaño muestral y obtener mayor seguimiento a largo plazo para conocer la SLE frente a otros regímenes tradicionales y poder concluir que B-R es superior en términos de eficacia y toxicidad frente a regímenes estándar.

**PB-085****LINFOMA NO HODGKIN EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS**

Campoy García F, Guzmán Fernández MR, Pereiro Sánchez M, Albors Ferreiro M, López Díaz M, Sáen Fernández CA, Pastoriza Cruz MdC, Sastre Moral JL

Complejo Hospitalario Universitario De Ourense

**Introducción:** El LNH es una patología común en pacientes mayores. La presencia de comorbilidades limita con frecuencia el empleo de las terapias habituales en jóvenes. Continuamos sin conocer el tratamiento óptimo en pacientes  $\geq 80$  años debido a la escasez de estudio prospectivos realizados.

**Métodos:** Estudio retrospectivo observacional de todos los pacientes  $\geq 75$  años con LNH que han recibido CHOP $\pm$ R en el Complejo Hospitalario de Ourense entre 2007 y 2015. Los pacientes recibieron 375 mg de rituximab, 750 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida, 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina, 1'4 mg/m<sup>2</sup> de vincristina el día 1 de cada ciclo, y 60mg/m<sup>2</sup> de prednisona los días 1-5, en intervalos de 21 días. En determinados casos las dosis se ajustaron teniendo en cuenta el estado basal y los factores pronósticos del paciente. EL objetivo principal fue la respuesta obtenida y el secundario la toxicidad del esquema.

**Resultados:** Se registraron un total de 36 pacientes, con media de edad de 81,7 años (76-85 años). 10 (27.7%) eran mujeres. El diagnóstico mayoritario fue el linfoma B difuso de célula grande (77.7%), seguido del linfoma de células del manto (8.3%), linfoma T (5.5%), LLC (5.5%) y linfoma folicular (2.7%). 19 pacientes (52.7%) presentaban un IPI intermedio alto o alto. 30 (83.3%) recibieron R-CHOP y 6 (16.6%) CHOP. La media de ciclos recibidos fue 5.4 (1-8). Un total de 12 pacientes (33.3%) alcanzaron RC, 12 (33.3%) RP, 7 (19.4%) progresaron durante el tratamiento, en 3 (8.3%) no fue valorable por exitus de causa no hematológica y 2 (5.5%) están pendientes de ser evaluados. La supervivencia global media fue de 22.7 meses (0.3-84). En cuanto a la toxicidad hematológica observada (grado 3-4), 10 (27.7%) pacientes presentaron neutropenia y 4 (11.1%) anemia o trombopenia.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, el empleo de CHOP $\pm$ R en pacientes  $>75$  años con LNH, ha demostrado ser eficaz, con una tasa de respuestas globales del 52.7% y un perfil tóxico aceptable.

**PB-086****NEOPLASIA HEMATOPOYÉTICA PRIMITIVA DE LINAJE INCIERTO PRESENTANDO COMO LINFADENOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA. CASO CLÍNICO**

Velázquez Kennedy K<sup>1</sup>, Martínez-Geijo Román C<sup>1</sup>, Sanz Rupérez A<sup>1</sup>, Aalto L<sup>2</sup>, Crowe C<sup>3</sup>, Krawczyk J<sup>3</sup>, Phelan S<sup>2</sup>, Tan Chien Sheng M<sup>2</sup>, Flavin R<sup>4</sup>, Pittaluga S<sup>5</sup>, Murray M<sup>3</sup>, Brodie C<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, <sup>2</sup>Pathology Department, University Hospital Galway, <sup>3</sup>Haematology Department, University Hospital Galway, <sup>4</sup>Pathology Department, St James University Hospital, <sup>5</sup>Hematopathology Section, Laboratory of Pathology, National Cancer Institute, National Institutes of Health.

**Presentación del caso:** Mujer de 61 años es referida al departamento de ORL con linfadenopatía cervical aislada asintomática de 1 mes de evolución. La biopsia ganglionar reveló una proliferación atípica paracortical débilmente positiva para CD5 y CD3, y un reordenamiento clonal gamma-delta del Receptor de Linfocito T (TCR). Estos resultados fueron inicialmente interpretados como un linfoma T periférico NOS. El PET mostró avidéz a FDG en la región cervical, supraclavicular y axilar derechas. La paciente no presentaba hepatoesplenomegalia, sintomatología B ni elevación de la LDH. Su hemograma estaba dentro de los límites de la normalidad. La biopsia de médula ósea mostró maduración trilinear normal. Debido al estancamiento clínico en los meses posteriores, se solicitó una segunda opinión de la biopsia ganglionar al US National Institute of Health (NIH). A la espera de resultados, la paciente progresó clínicamente con crecimiento de linfadenopatías previas y aparición de nuevas en región inguinal. Estos hallazgos fueron confirmados con PET. Se realizó una segunda biopsia ganglionar y medular, y ambas fueron enviadas al NIH para su análisis. La biopsia ganglionar reveló una arquitectura borrada, y la biopsia medular ósea en este momento se mostraba hiperclerul. Ambas contenían una población blástica CD34+, parcialmente TdT+, con focalidad CD117 (cKIT)+ así como CD3 débil también focal. MPO fue difícil de evaluar. Las biopsias se diagnosticaron como

una neoplasia hematopoyética primitiva de linaje incierto. Los blastos presentes en la biopsia ganglionar inicial eran morfológicamente semejantes a los encontrados en la segunda biopsia y en la médula tras la progresión clínica. La neoplasia hematopoyética primitiva de linaje incierto no es una entidad actualmente reconocida en la clasificación de la OMS (2008) (1). El diagnóstico más cercano sería la Leucemia Aguda de Linaje Ambiguo (LALA), una entidad rara y compleja con características clínicas, inmunofenotípicas y moleculares heterogéneas y un pronóstico adverso (2). La LALA normalmente se presenta clínicamente con insuficiencia medular ósea (1), y la infiltración extramedular es más común que en la LMA o LLA, encontrándose en hasta un 38% de casos en algunas series (3). Este caso de neoplasia hematológica presentó emulando un linfoma, con linfadenopatía multifocal subaguda y progresiva, sin infiltración medular ósea al comienzo de la enfermedad. Aunque la entidad diagnóstica reconocida más cercana sea la LALA, este caso difiere mucho en cuanto a la presentación clínica, analítica e histopatológica con los casos descritos en la literatura.

**Referencias**

- James W. Vardiman *et al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30;114(5):937-51.
- Manola k. Cytogenetic abnormalities in acute leukaemia of ambiguous lineage: an overview. *Br J Haematol*. 2013 Oct;163(1):24-39.
- Ye Z *et al.* Mixed phenotype acute leukemia. *Chin Med J (Engl)*. 2014 Aug;127(16):2999-3003.

**PB-087****PROLONGACIÓN DEL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN B INDOLENTE**

Núñez García A, Sevil Puras FJ, Aguilar Franco C, Faura Petisco MV  
Hospital Santa Bárbara de Soria

**Introducción:** Los linfomas indolentes suelen presentarse con un curso insidioso, debutando con linfadenopatías de crecimiento lento, visceromegalias, y/o citopenias. Dentro de estos se encuentra el linfoma folicular (LF), LLC/linfoma linfocítico (LLC), linfoma de la zona marginal esplénica (LZME), pudiendo incluirse el linfoma del manto en su variante indolente (LMI). El tratamiento de mantenimiento con rituximab tras una inducción inicial con inmunoterapia que incluye rituximab puede considerarse el estándar terapéutico actual en este tipo de linfomas; la óptima duración del mantenimiento no ha sido claramente establecida y su principal objetivo sería prolongar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global con un bajo coste tóxico para el paciente.

**Desarrollo:** Hemos revisado de modo retrospectivo una serie de 10 pacientes con diversos tipos de LNH-B indolente (8 con LF, 1 con LMI y 1 con LZME) en tratamiento de mantenimiento con rituximab superior a los 24 meses habitualmente administrados y que habían recibido un tratamiento de inducción con diversas combinaciones de quimioterapia con rituximab (ver tabla) entre 2008 y 2013. Ocho de ellos habían recibido una línea previa de tratamiento citostático, y el resto dos. Tras la inducción inicial se inició un tratamiento de mantenimiento con rituximab (375mg/m<sup>2</sup>) bimensual durante 24 meses y posteriormente trimestral hasta completar 60 meses de tratamiento. Dos pacientes han completado el tratamiento de mantenimiento inicialmente previsto y continúan en remisión completa tras 12 y 18 meses de finalizar el mismo. En un caso (10% del total) el tratamiento se suspendió debido a recaída linfomatosa (paciente 5 de la tabla; FLIPI alto riesgo). Todos los pacientes se encontraban en remisión completa al inicio del mantenimiento. El tratamiento fue, en general bien tolerado, no apareciendo complicaciones infecciosas grado 3-4 ni segundas neoplasias primarias en ningún caso. Dos pacientes presentaron hipogammaglobulinemia, la cual resultó ser asintomática en un paciente (paciente 9) y en el otro caso (paciente 8) se asoció a una neutropenia secundaria a rituximab que ocasionó infecciones respiratorias recidivantes de vías altas y que se resolvió con una sola dosis semanal de filgrastim (300 microgramos).

**Conclusiones:** Como sugieren los datos publicados por algunos grupos la prolongación del tratamiento de mantenimiento es factible, bien tolerada y en un 90% de nuestros pacientes mantuvo la respuesta completa alcanzada tras el tratamiento de inducción previo. La tolerancia al tratamiento es buena, no aumentando de modo significativo la frecuencia de infecciones (en especial grado 3-4) ni de segundas neoplasias. Ningún paciente precisó ingreso hospitalario por complicaciones del

tratamiento de mantenimiento durante todo el período de seguimiento, con independencia del tipo de linfoma o su edad. El beneficio se extiende a todos los grupos pronósticos LNH folicular y podría también hacerlo a otros linfomas indolentes. Se necesitan más estudios con seguimiento a largo plazo para comprobar el impacto sobre la supervivencia global y la aparición de toxicidades tardías. De confirmarse nuestra experiencia y los datos publicados el tratamiento de mantenimiento con rituximab hasta recaída o progresión podría ser una opción terapéutica razonable para pacientes de cualquier edad.

Tabla 1.

Caso	Diagnóstico	Edad al diagnóstico	Pronóstico	Tratamiento	Mantenimiento con Rituximab (meses)	Observación post-Rituximab (meses)	Observaciones
1	LF	54	FLIPI Bajo	6 RCHOP	54		
			FLIPI2 Intermedio	6 RESHAP			
2	LF	47	FLIPI Intermedio	6 RCHOP	60	18	
			FLIPI2 Intermedio				
3	LF	50	FLIPI Alto	6 RCHOP	42		
			FLIPI2 Alto				
4	LF	59	FLIPI Bajo	6 RCHOP+	54		
			FLIPI2 Bajo	6RCVP			
5	LF	74	FLIPI Alto	6 RCHOP	33		Recaída durante mantenimiento
			FLIPI2 Alto				
6	LF	67	FLIPI Alto	6RCHOP	47		
			FLIPI2 Alto				
7	LF	42	FLIPI Alto	6 RCHOP	27		
			FLIPI2 Intermedio				
8	LF	48	FLIPI Intermedio	6 RCVP	29		Hipogammaglobulinemia asintomática
			FLIPI2 Intermedio				
9	LM	61	MIPI Intermedio	6 RCHOP+ FMC	30		Hipogammaglobulinemia asintomática+Neuropatía secundaria a Rituximab (Figastrim semanal)
10	LZME	64	Sistema pronóstico del intergrupo italiano de linfomas: Alto		60	15	

25p (44%), episodio febril no neutropénico 30p (52%). De las variables analizadas (edad  $\geq 60^a$ ,  $\geq 70^a$ , sexo, histología, esquema de tratamiento e hipogammaglobulinemia pre tratamiento, solo esta última se correlaciona con la incidencia de hipogammaglobulinemia post tratamiento ( $p < 0.001$ ). Ninguna de las variables analizadas, incluida hipogammaglobulinemia pre o post tratamiento se correlaciona con la incidencia de fiebre no neutropénica.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia la incidencia de hipogammaglobulinemia y la tasa de episodios febriles no neutropénicos en pacientes tratados con quimioterapia+rituximab es mayor que la comunicada previamente. Pero a diferencia de otros grupos no observamos variables de riesgo para fiebre no neutropénica ni correlación de este evento con la hipogammaglobulinemia post tratamiento.

**PB-089**

**LINFOMA PLASMABLÁSTICO: SERIE HOSPITALARIA EN EL AÑO 2014**

Raposo Puglia JÁ, Madrigal Toscano MD, Manzanares Pérez M, Ramírez Sánchez MJ, Verdugo Cabeza de Vaca MV, Salamanca Cuenca A, Campo Palacio Heidy J, Garzón López S

Hospital Jerez de la Frontera. SAS

**Introducción:** el Linfoma Plasmablástico (PBL) es reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un subtipo muy agresivo de linfoma no Hodgkin (LNH) CD20 negativo y positivo para marcadores de células plasmáticas. Fue descrito inicialmente en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en localización oral (Delecluse, 1997). Se desconoce su verdadera incidencia, estimándose en <1% de los LNH-VIH+. Entre los factores pronósticos adversos se han identificado la negatividad para VIH, reordenamiento del gen MYC, Índice Pronóstico Internacional (IPI) de alto riesgo y ausencia de remisión completa tras la terapia de inducción. Los resultados con las terapias disponibles son pobres, con una mediana de supervivencia inferior a 1 año.

**Método:** Estudio descriptivo en el que se analizan la incidencia, características clinicobiológicas y respuesta a las líneas de tratamiento recibidas en los 3 casos de PBL diagnosticados en nuestro centro en el año 2014.

Tabla 1. Características clínicas e histológicas.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
Fecha diagnóstico	Febrero 2014	Agosto 2014	Septiembre 2014
Edad	40 años	38 años	56 años
Sexo	Varón	Varón	Varón
Ann-Arbor	II-B	IV-ES (sin afectación medular)	IV-B (sin afectación medular)
Forma de presentación	Adenopatías retroperitoneales en estudio de Sarcoma de Kaposi	Fístula tórpida-masa anal sangrante	Masa retroperitoneal en estudio de lumbalgia y síndrome constitucional
Estatus inmune al diagnóstico	VIH categoría C3 en diciembre de 2013	VIH categoría C3 en agosto de 2014	Anticuerpos antinucleares + 1/160 SS. A (Ro 60) +
VEB	+	-	-
VHH8	+	-	-
LDH	321 U/l [135-250]	127 U/l [135-250]	2100 U/l [240-480]
Beta 2 microglobulina	3.58 mg/L	5.10 mg/L	4.43 mg/L
Ki 67	70%	<90%	>90%
Sobreexpresión c-myc	ND	>60%	20%
IPI	Bajo	Intermedio-bajo	Intermedio-alto

VEB: Virus de Epstein-Barr. VHH8: Virus Herpes Humano 8. LDH: Lactato deshidrogenasa. ND: No definido.

**Resultados:** Los PBL han representado el 7,5% de todos los LNH diagnosticados en nuestro centro en el último año. Las características clínicas e histológicas se adjuntan en la Tabla 1. La muestra está constituida por 3 varones con una mediana de edad de 40 (38-56) años, 2 de ellos VIH +, y un tercero que, aunque es VIH -, presenta un perfil de autoinmunidad compatible con Síndrome de Sjögren, el cual se asocia con el desarrollo de linfomas. Constatamos el predominio en varones, asociación viral, inmunodepresión de base, sobreexpresión de c-myc, Ki 67 elevado y negatividad para CD20. El paciente 1 recibió al diagnóstico 1 ciclo EPOCH seguido de 7 ciclos CHOP, alcanzando remisión completa que se mantiene tras 9 meses de finalización del tratamiento. Al 2º paciente se le han administrado 6 ciclos CHOP, con respuesta parcial tras el 5º y progresión inmediata al 6º. Recibió 2ª línea con ESHAP x2 ciclos, con progresión in-

**PB-088**

**HIPOGAMMAGLOBULINEMIA SECUNDARIA A RITUXIMAB, INCIDENCIA E IMPACTO CLÍNICO**

Núñez Beltrán M<sup>1</sup>, De Oña R<sup>2</sup>, Beneit P<sup>3</sup>, Díaz-Lopez A<sup>4</sup>, Estevez M<sup>5</sup>, Solorzano S<sup>5</sup>, Iglesias R<sup>5</sup>, Montalban C<sup>5</sup>, Sánchez-Ramón S<sup>1</sup>, De la Fuente A<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Inmunología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, MD Anderson CC Madrid, <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario San Juan, Alicante, <sup>4</sup>Fundación MD Anderson Madrid, <sup>5</sup>Servicio de Hematología, MD Anderson CC Madrid

**Introducción:** Rituximab (R) es un anticuerpo monoclonal antiCD20 aprobado para el tratamiento de leucemia linfática crónica (LLC), linfoma difuso célula grande (LDCG) y linfoma folicular (LF). La incidencia comunicada inicialmente de hipogammaglobulinemia secundaria a R es del 14% (McLaughlin et al J Clin Oncol 1998), pero se ha sugerido que la incidencia de hipogammaglobulinemia en pacientes tratados con R y su repercusión clínica está infraestimada (Cabanillas et al Annals of Oncology 2006).

**Objetivo:** El objetivo del presente estudio es analizar la incidencia de hipogammaglobulinemia secundaria al tratamiento con R, su repercusión clínica y evaluar factores con posible impacto.

**Métodos:** Hemos realizado un estudio, observacional y retrospectivo en el hospital MD Anderson CC Madrid. Criterios de inclusión: edad  $\geq 18$  años, diagnóstico de LLC, LDCG o LF; haber recibido tratamiento de 1º línea con fludarabina-ciclofosfamida-R (FCR), Bendamustina-R (BR) o ciclofosfamida-vincristina-doxorrubicina-prenisona-R (CHOP-R) y haber iniciado tratamiento entre 01/01/2005-31/12/2014. Criterios de exclusión: período libre de tratamiento tras 1º línea inferior a 24 meses. Analizamos incidencia de hipogammaglobulinemia, incidencia de episodios febriles no neutropénicos y mediante Chi-cuadrado su posible relación con edad, sexo, histología y esquema de tratamiento recibido.

**Resultados:** Un total de 57 pacientes(p) (34V, 23M) fueron analizados, edad mediana 59 a (35-81), histología: LLC 20p, LDCG 12p, LF 25p; tratamiento: FCR: 8p, BR 27p, CHOP-R 22p. Hipogammaglobulinemia previa al tratamiento 17p (30%). Hipogammaglobulinemia post tratamiento

tratamiento, sometiéndose a Autotrasplante tras acondicionamiento tipo BEAM objetivándose quimiosensibilidad. Por su parte, el tercer paciente (VIH -) ha recibido 7 ciclos CHOP con respuesta parcial al 4º ciclo presentando en la evaluación pre-trasplante hematopoyético autólogo, masa ureteral derecha con hidronefrosis, compatible con carcinoma urotelial irresecable en progresión tras un primer ciclo de tratamiento con Cisplatino-Gemcitabina (Tabla 2. Esquemas de tratamiento).

Tabla 2. Esquemas de tratamiento.

Ciclos recibidos	CASO 1	CASO 2	CASO 3
EPOCH-21	1		
MTX INTRATECAL	8	2	7
TIT		4	
CHOP-21	7	6	7
ESHAP (2ª línea)		2	
BEAM		1	

EPOCH: etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina.

MTX: metotrexato

TIT: triple terapia intratecal (metotrexato, citarabina, hidrocortisona).

CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona.

ESHAP: prednisona, etopósido, cisplatino, citarabina.

BEAM: carmustina, etopósido, Ara-C, Melfalán.

Conclusiones: 1. Las características epidemiológicas y clinicobiológicas de nuestros pacientes se correlacionan con lo descrito en la literatura. 2. En 2014 hemos tenido una elevada incidencia de este infrecuente LNH. 3. La infrecuente pero prevalente afectación anal en los PBL remarca la necesidad de biopsias ante fístulas de tórpida evolución en población VIH +.

**PB-090**

**ERITRODISESTESIA PALMOPLANTAR EN PACIENTES TRATADOS CON ADRIAMICINA LIPOSOMAL PEGILADA**

Abad Gosálbez A, Borrás Gallen A, Alvarez Pacios A, Ferrer Marco R, Munilla Das A, Cuesta Grueso C

Hospital de Dénia

Introducción: La eritrodisestesia palmoplantar (EPP) o síndrome mano pie, es un efecto adverso característico con el uso de varios agentes quimioterápicos (imágenes 1 y 2). Aunque la Adriamicina (ADR) se relaciona con la presencia de EPP, es mayor la incidencia con la formulación Liposomal Pegilada (ALP) probablemente en relación con la mayor permanencia de la ADR en plasma. Podría deberse a una respuesta inmunomoduladora del fármaco o a un efecto directo en los queratocitos basales.

Objetivos: Principal: valorar la relación entre las formulaciones de ADR y la presencia de EPP. Secundarios: 1.- Conocer el número de pacientes que han recibido ADR, Adriamicina Liposomal (AL) y ALP entre enero de 2014 y mayo 2015 en el Hospital de Dénia. 2.- Identificar los pacientes que han presentado EPP, 3.- Encontrar la relación entre la presencia de EPP con la administración de ADR, AL y ALP y con las dosis administradas. 4.- Conocer el manejo realizado en los pacientes con EPP y su evolución.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo de 64 pacientes que han recibido en el Hospital de Dénia entre enero 2014 y mayo de 2015 tratamiento con esquemas quimioterápicos que incluían ADR, AL y ALP. Hemos registrado la edad, sexo, diagnóstico, fármaco recibido, dosis mg/m<sup>2</sup>. De todos los pacientes estudiados, hemos investigado los que han presentado EPP y su relación con las variables estudiadas, así como las medidas terapéuticas adoptadas y su resultado.

Resultados: Han recibido tratamiento con formulaciones de ADR un total de 64 pacientes: 43 ADR, 6 AL, 15 ALP (Gráfico nº1). En el grupo de pacientes que no presentaron EPP, la edad media fue de 59,58 ± 14,1, 24 hombres (H)/40 mujeres (M). En 34 pacientes el diagnóstico fue de tumor sólido, en 25 de Linfoma no Hodgkin (LNH) y en 5 de Linfoma Hodgkin (LH). Seis del total de pacientes estudiados presentaron EPP: la edad media fue 65,5 ± 7,7, 2H/4M, sin que se demostrara una diferencia estadísticamente significativa para la edad (p=0,18) y sexo (p=0,8) entre los pacientes que presentaron o no EPP. Tres de los pacientes con EPP estaban diagnosticados de tumor sólido (ovario), 3 de LNH. Todos ellos recibieron ALP: en 3 de ellos la dosis fue de 50 mg/m<sup>2</sup>, en dos fue de 40 mg/m<sup>2</sup> y en uno 30 mg/m<sup>2</sup>. Un 40% de los pacientes que recibieron ALP presentaron EPP, frente a ninguno de los que recibieron ADR o AL (Gráfico nº2). Los pacientes que recibieron ALP y presentaron EPP recibieron

una dosis media de 43,3±8,16 mg/m<sup>2</sup> frente a una dosis de 34,4±13,57mg/m<sup>2</sup> los que no presentaron EPP, sin que se demuestre significación estadística (p=0,17). En una paciente tras aparecer EPP, se pasó a la formulación liposomal sin que reapareciera el cuadro. En el resto o bien se suspendió la ALP (2) o bien se pasó a otros fármacos (3) además de medidas locales (frío, crema de corticoides) que mejoraron ligeramente los síntomas.



Figura 1.



Figura 2.

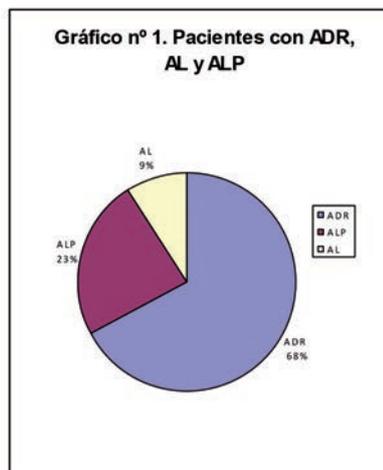


Figura 3.

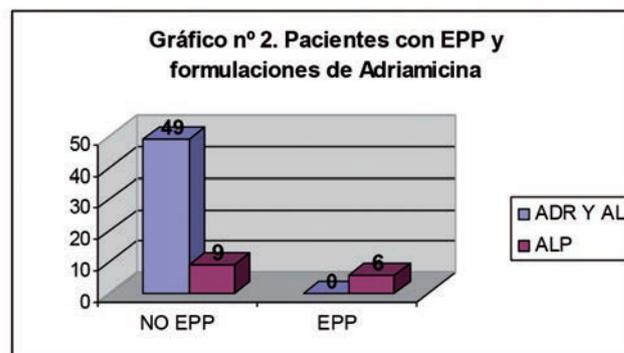


Figura 4.

**Conclusiones:** 1.- Todos los pacientes que presentaron EPP habían recibido tratamiento con ALP. Este efecto adverso se registró en un 40% de los pacientes en tratamiento con ALP. 2.- No hemos encontrado relación entre la aparición de EPP y la edad o el sexo. 3.- No hemos encontrado relación entre la aparición de EPP y la dosis recibida, si bien la media de dosis de ALP es superior en pacientes con EPP. 4.- Aunque las medidas locales mejoran los síntomas, tan solo la suspensión del fármaco resuelve el cuadro. La sustitución de la ALP por AL es una medida a adoptar antes de suspender la formulación de ADR.

**Bibliografía**

Janusch M *et al.* The hand-foot syndrome- a frequent secondary manifestation in anti-neoplastic chemotherapy. Eur J Dermatol 2006;16(5):494-9

**PB-091**

**RECOGIDA DE CINCO CASOS DE LINFOMA DE APARATO GENITAL FEMENINO DIAGNOSTICADOS EN NUESTRO CENTRO**

Cidre López R, Santamaría López A, Nieto Vázquez A, Albo López C, Fernández Fernández MdLÁ

Hospital Xeral-Ciés de Vigo

Los linfomas no Hodgkin extranodales pueden implicar al aparato genital femenino con una frecuencia de aproximadamente un 2%. Esta afectación puede ser primaria, si se origina y se ve confinado en el aparato genital, o secundaria, en el contexto de enfermedad sistémica. Las zonas más frecuentemente implicadas son los ovarios, en segundo lugar el cérvix y en menor medida cuerpo uterino y vagina. El tipo histológico más común es el linfoma difuso de célula grande B, seguido por el linfoma folicular y el linfoma de Burkitt. El estadiaje se realiza según la clasificación de Ann Harbor modificada por Harris y Scully. Están descritas tres modalidades básicas de tratamiento: la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, así como la combinación de las mismas, sin que exista evidencia suficiente para poder recomendar una en concreto.

**Métodos:** Recogida de los casos de linfoma con afectación del tracto genital femenino diagnosticados en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo entre los años 2001 y 2015, y revisión de la literatura.

**Desarrollo:** Obtuvimos un total de cinco casos, con una mediana de edad de 65 años (rango 22-71). Cuatro casos fueron considerados primarios. El quinto fue secundario, por recaída a nivel ovárico de un linfoma primario mediastínico. El síntoma inicial más frecuente fue el sangrado (vaginal en dos casos y de origen vesical en otro), y dos de las cinco pacientes presentaban síntomas B. Los subtipos histológicos evidenciados, el estadio al diagnóstico, el tratamiento administrado y la evolución clínica de los cuatro casos de origen primario se recogen en la tabla 1. El quinto caso fue el linfoma primario mediastínico, que había sido tratado con quimioterapia según esquema MACOP-B y posteriormente autotrasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), recayendo a nivel ovárico al tercer mes post-trasplante. Se realizó cirugía y se inició quimioterapia R-ESHAP, seguida de consolidación con mini-aloTPH. Actualmente está en remisión completa desde hace 12 años.

**Tabla 1.**

	Subtipo histológico	Zona afecta	Estadio	Tratamiento			SLE
				QMT	RDT	Cirugía	
Caso 1	LDCGB	Útero	IIB	6 ciclos R-CHOP	Sí	No	3 años y 7 meses
Caso 2	LDCGB	Vagina	IVA	7 ciclos R-CHOP	No	No	1 año y dos meses
Caso 3	Linfoma marginal	Masa bulky pélvica	IVB	8 ciclos COMP-R21	No	Linfadenectomía inguinal + Anexectomía izquierda	Recidiva posterior, tratada con Rituximab
Caso 4	Linfoma Burkitt like*	Vejiga, útero y vagina	IA	3 ciclos PETHEM A LAL 4 ciclos MEGA-CHOP	No	Exéresis de masa pélvica Histerectomía Doble anexectomía	Progresión durante tratamiento Infiltración de SNC Exitus

\*Diagnóstico inicial por PAAF de linfoma linfocítico de célula pequeña, administrándose dos ciclos de QMT. Ante progresión de la masa se realizó cirugía, con el diagnóstico de linfoma de Burkitt pleomórfico en la pieza quirúrgica.

**Conclusiones:** En nuestras pacientes, al igual que en las series descritas en la literatura, el tipo histológico más frecuente fue el linfoma difuso de célula grande B y el síntoma inicial más común fue el sangrado. Tres de cinco casos presentaban un estadio avanzado al diagnóstico. En la mayor parte el tratamiento consistió en la combinación de cirugía y quimioterapia, obteniéndose en general buenos resultados, si bien el número de casos recogidos es escaso.

**PB-093**

**LINFOMA NO HODGKIN SUPRARRENAL BILATERAL PRIMARIO: UNA ENTIDAD RARA**

Campo Palacio H, Madrigal Toscano MD, Verdugo Cabeza De Vaca MV, Garzon Lopez S, Ramirez Sanchez MJ, Salamanca Cuenca A

Hospital De Especialidades Jerez De La Frontera

**Introducción:** El linfoma adrenal bilateral es una neoplasia linfoproliferativa *extranodal* rara, con menos de 100 casos descritos en la bibliografía mundial. Representa <1% de los linfomas extranodales, el subtipo más frecuente es el LDCG-B (78%), seguido de Linfomas T y E. Hodgkin. Más frecuente en hombres (7:1), la edad media al diagnóstico de 68 años. Se han utilizado diversos tratamientos que incluyen adrenalectomía, poliquimioterapia y/o radioterapia. La asociación de rituximab ha conseguido aumentar el grado de respuesta en pacientes con alto riesgo, a pesar de ello la supervivencia sigue siendo menor a 1 año.

**Método:** Descripción de la forma de presentación y el tratamiento de un caso clínico inusual: Linfoma adrenal primario.

**Resultados:** Varón de 71 años con antecedentes de HTA, DM insulino-dependiente, portador de marcapasos y prótesis mecánica mitral, anticoagulado. Consulta por cuadro de 8 meses de evolución de astenia, pérdida de 20Kg de peso, *hipotensión* y *disminución de los requerimientos de insulina* en el último mes. El cortisol basal y la prueba de estimulación de ACTH orientaron hacia insuficiencia suprarrenal primaria por lo que *inició tratamiento sustitutivo con hidroaltesona*. En TAC abdominal se observaron masas sólidas bilaterales suprarrenales de 15x8.6 cm en la derecha y 11.6x6.5 cm en la izquierda sin adenopatías. En analítica destaca: Cr 1.80 mg/dl, LDH 632U/L y B2 microglobulina 14.8 mg/L. En biopsia guiada por ecografía: infiltración por células disgregadas, núcleo grande lobulado y nucléolos prominentes, expresión inmunohistoquímica marcadores B (CD 20+, CD79a+) Bcl2 +, Bcl6 +, MUM1+ y C-MYC (80%) compatible con LNH difuso de células grandes B. El estudio de extensión incluyó Biopsia ósea, PET/TAC y punción lumbar descartó afectación a otro nivel, alcanzándose el diagnóstico definitivo de LINFOMA ADRENAL PRIMARIO, estadio IIEB con IPI ajustado a la edad intermedio-alto (2 puntos): LDH aumentada y ECOG>2. El paciente inició tratamiento con *esquema R-CHOP y quimioterapia TIT*, con excelente tolerancia y rápida mejoría del estado general. Al tercer ciclo en PET/TAC de reevaluación se observa una reducción de >55% de las masas tumorales (RP) por lo que está pendiente de completar 8 ciclos de tratamiento.

**Conclusiones:** El LSP es una entidad infrecuente y debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las masas suprarrenales bilaterales. El diagnóstico precoz es un factor clave para iniciar tratamiento adecuado y evitar complicaciones potencialmente letales como el síndrome de lisis tumoral relacionado con la administración de corticoides (dado que la insuficiencia suprarrenal es un hallazgo frecuente) y favorecido cuando el tumor es de gran tamaño como en nuestro caso.

**PB-094**

**DERRAME PLEURAL EN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE SARCOMA DE KAPOSI**

Iborra Muñoz A, Salvador Osuna C, Montañes Gracia MA, Costilla Barriga L, Fernandez Monsteirin N, Vicente Arregui S, Colorado E, Delgado Betran P

HU Miguel Servet

**Introducción:** Linfoma primario de efusión (PEL): es una entidad rara, variante del LNH B difuso de células grandes. Aparece en inmunodeprimidos, por infección VIH o por otra causa, así como en ancianos inmunocompetentes. Se asocia al VHH8 o herpes-virus del sarcoma de Kaposi. Clínica: serositis (pleuritis, pericarditis, peritonitis) sin masa tumoral detectable. Puede diseminarse por serosas, infiltrando otros órganos. El diagnóstico es complicado por la ausencia de masas y la rareza del mismo.

**Caso Clínico:** Varón 76 a. HTA, MCP, flutter con antecedentes de inmunodeficiencia humoral (descenso IgG, IgA) y Sarcoma de Kaposi en EEII con PCR+para VHH8. En 2014 ingresa por insuficiencia cardíaca con de-

rrame pleural derecho. Toracocentesis inicial con líquido pleural sugestivo de trasudado por insuficiencia cardíaca y posteriormente exudado linfocitario sugestivo de cronicidad. VIH 1 y 2-, VHC-, CMV IgG+. Enero 2015 nuevo ingreso por disnea y aumento del derrame pleural. En líquido pleural (examen citológico y anatomía patológica) células linfoides, talla grande, morfología plasmablástica, núcleos redondeados excéntricos, prominente nucleolo y abundante citoplasma. Estudio inmunofenotípico por citometría de flujo infiltración por elementos de talla grande CD45+, CD19-, CD38++, CD138++, CD20-, CD22-, CD79b-, CD5-, CD2-, CD10-, CD200-, cadenas ligeras de superficie -, cadenas ligeras intracitoplasmáticas-, CD117-, CD33-, citCD3-, CD7-/+(30%), CD56-, CD30+ fuerte. Estudio de extensión (TC toraco-abdominal, biopsia de médula ósea) que descarta afectación de otros órganos. La morfología de los linfocitos, el inmunofenotipo nulo así como la ausencia de masas detectables hace sospechar un Linfoma Primario de efusión (PEL). Que se confirma al objetivar VHH8 en las células neoplásicas. Dada la estabilidad y comorbilidades se decide tratamiento corticoideo. En febrero, empeoramiento, fiebre y aumento del derrame pleural. Frotis faríngeo: Virus gripe A Subtipado A(H3)+, iniciándose oseltamivir. CMF del líquido+, se decide quimioterapia (COP). Mejoría y desaparición del derrame en radiografías. Durante el tratamiento reactivación CMV, se inicia Vanganciclovir, cambiando a Foscarnet por neutropenia profunda. En este contexto, empeoramiento, insuficiencia cardíaca grave, edema agudo de pulmón y éxitus.

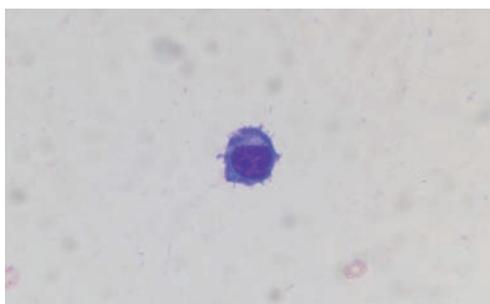


Figura 1.

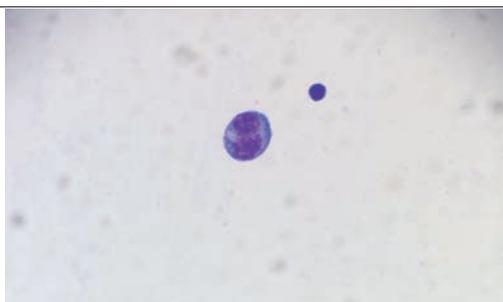


Figura 2.

**Conclusiones:** PEL es un LNH B de alto grado, con células linfoides de aspecto inmunoblástico o anaplásico. La dificultad del diagnóstico estriba en el fenotipo aberrante de las células con ausencia de antígenos de clase B (CD19, CD20, CD22, CD79a), inmunoglobulinas de superficie (sIg-) e intracitoplasmáticas y marcadores de células B activadas y/o células plasmáticas (CD30+, CD38+ y CD138+). En el líquido seroso (pleural en el caso) se debe realizar citología, inmunofenotipo por CMF y biología molecular (reordenamiento clonal de los genes de las cadenas pesadas de las Ig). El genoma del VHH-8 integrado en el DNA de las células tumorales, detectado mediante técnica de FISH establece el diagnóstico. El pronóstico malo, con una supervivencia global inferior a 6 meses a pesar del tratamiento. No hay estudios que comparen eficacia de esquemas terapéuticos. Más empleado: CHOP. Prometedor otros como el inhibidor del proteasoma, Bortezomib solo o en combinación. En pacientes con VIH es esencial el tratamiento antirretroviral.

#### PB-095

#### CASO ESPORÁDICO DE LEUCEMIA/LINFOMA T DEL ADULTO. ¿NUEVA ENFERMEDAD EMERGENTE?

González González AI1, Rabasa Baraibar MP, Pisón Herrero C, Aguinaga L, Muñoz Rodríguez Aura L, Feliu Sánchez J, García Muñoz R

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital San Pedro, Logroño

**Introducción:** La Leucemia/Linfoma T del adulto (LLTA) es un síndrome linfoproliferativo T etiológicamente asociado al virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1), retrovirus humano que infecta tanto a los linfocitos CD4 como CD8, aunque las células neoplásicas suelen ser CD4+. Se considera un virus endémico en Japón, Caribe, sudeste de EEUU y Sudáfrica. Su transmisión es por vía materno-fetal (lactancia), sexual y sanguínea (transfusiones). Un 5% de las personas infectadas, frecuentemente expuestas al virus en edad temprana, desarrollaran la enfermedad. La LLTA suele cursar con adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia e infiltración cutánea (mas 50%), siendo la hipercalcemia frecuente. Se distinguen cuatro variedades clínicas: la forma aguda (75% de los casos), la forma crónica, la forma quiescente y la forma linfomatosa. La célula tumoral se caracteriza morfológicamente por presentar un importante pleomorfismo celular: linfocito grande con núcleo multilobulado, siendo las células más típicas aunque no específicas las "flower-cells". Inmunofenotípicamente muestran expresión de Ag. pan T CD3+, CD4+, CD8-, CD2+, CD5+ siendo habitual la pérdida de CD7 y la intensa reactividad con CD25, lo que los relaciona con los linfocitos T reg. El curso de la enfermedad suele ser muy agresivo (salvo forma quiescente) y con mal pronóstico a corto plazo, condicionado por la presencia de ID celular y la hipercalcemia.

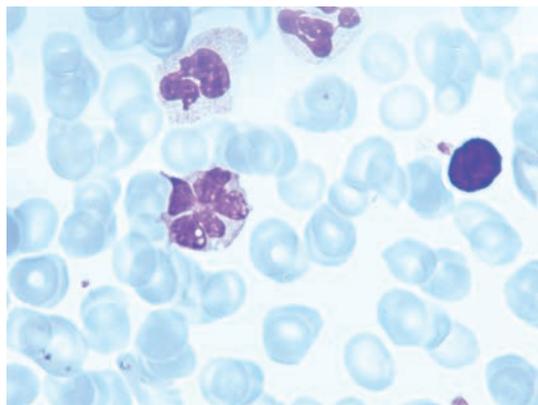


Figura 1. SP donde se observa una célula con irregularidad en su contorno, núcleo polilobulado, cromatina grumosa, compatible con las denominadas "Flower-cells" características de la LLT-A aunque no específicas. También pueden observarse en pacientes con Síndrome de Sézary o portadores asintomáticos del HTLV-1.

**Caso Clínico:** Paciente varón de 66 años que acude a Urgencias por cuadro de vómitos y deterioro cognitivo. AP: Linfocitosis crónica no filiada. Origen español, casado con mujer boliviana. No antecedentes de transfusión sanguínea. EF: Ictericia marcada, desorientado, bradipsíquico, deshidratado, abdomen doloroso. No lesiones cutáneas. Analítica urgencias: Creatinina 2.22 mg/dl, LDH 549 U/L hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia e hipercalcemia. Hb 17 g/dl, Leucocitos 25300 con neutrofilia. RM cerebral y hepática normales. TAC abdominal con numerosos conglomerados adenopáticos mesentéricos centroabdominales y en zona inguinal. En la biopsia de GL el análisis mediante CMF detecta una población linfoide patológica CD45+, FS alto/SS alto, CD3+ infraexpresado CD4+ sobreexpresado, CD8-, TCR alfa+ infraexpresado, TCR gammadelta -, CD7-, CD5+ infraexpresado, CD2+, CD25+, TdT- y HLA-DR-. El informe IHQ confirma la presencia de un infiltrado linfocitario atípico con expresión de Ag de línea T. En MSP: reacción leucoeritoblástica con población linfoide patológica (tamaño medio, citoplasma basófilo, núcleo irregular multilobulado, en ocasiones aspecto foliáceo) de IFE similar al descrito en el GL salvo FS bajo/SS bajo. Con el diagnóstico de LLTA, se solicita serología y PCR para virus HTLV-1, siendo ambas positivas. Ante el empeoramiento clínico, tras normalizar calcemia, el paciente entra en fallo multiorgánico con ascitis a tensión y manteniendo bajo nivel de conciencia. Tras consentimiento informado del paciente y familiares, sin realización de AMO/BO, se inicia tratamiento PQT (CHOP) con buena tolerancia y respuesta lenta pero favorable.

**Conclusiones:** La globalización y los movimientos migratorios de áreas endémicas del virus HTLV-1 representan un desafío científico y asistencial importante, al determinar que en futuro próximo la LLT-A y otras enfermedades relacionadas con patógenos no habituales se conviertan en enfermedades emergentes en los próximos años. La importancia de la sospecha clínica y el diagnóstico precoz de esta rara y agresiva enfermedad, clave para el adecuado tratamiento de los pacientes.

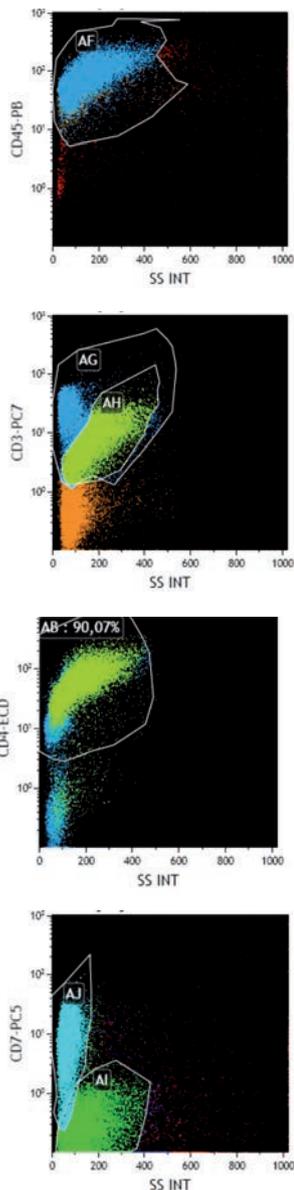


Figura 2. Imágenes de citometría de flujo, donde se observa una población patológica en verde (CD45+), la cual infraexpresa CD3, sobreexpresa CD4 y es CD7 negativa.

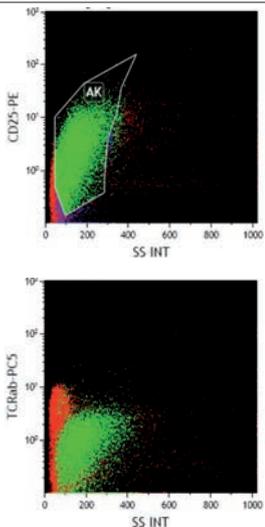


Figura 3. Imágenes de citometría de flujo, donde en verde se observa nuestra población patológica CD25+, TCR alfa/beta negativa.

**PB-096**

**ENFERMEDAD DE HODGKIN: EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN UN CENTRO**

Calviño Suárez M, Lavilla Rubira E, Lorenzo Vizcaya A, Lopez González L, Varela Pérez M, Arias Sampedro J

Hospital Lucus Augusti

**Introducción:** Dentro de las neoplasias hematológicas, la Enfermedad de Hodgkin (EH) es considerada de buen pronóstico, con una elevada tasa de respuestas y buena supervivencia global. Presentamos nuestra experiencia en los últimos 5 años.

**Métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo de los pacientes (p) diagnosticados de EH en nuestro centro entre 2010 y 2014. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier.

**Resultados:** Pacientes: 42 (17 mujeres/25 hombres). Mediana de edad: 49 años (16-90), 15 p >65 años. ECOG 0-1: 93%. Comorbilidades: 61.9%. Subtipo histológico: esclerosis nodular 59.5%, celularidad mixta 11.9%, otros 29.6%. Estadio: I-II: 22 p (52.4%); III: 13 p (30.9%), IV: 7 p (16.7%). Síntomas B: 27 p (64.3%). Enfermedad masiva: 8 p (19%), 5 de ellos en estadio II. IPS  $\geq 3$  (estadios III-IV): 10 p (50%). Tratamiento: ABVD en 40 p, con una mediana de 6 ciclos (1-8); 2 p con PS >2 recibieron tratamiento paliativo; 9 p recibieron además radioterapia.

**Respuesta:** Toxicidad: el efecto adverso más frecuente fue la toxicidad hematológica, con neutropenia y anemia que obligaron a administrar G-CSF o factores eritropoyéticos en 14 p y 3 p respectivamente. Cabe destacar la aparición de ETEV en 2 p y toxicidad infusional por dacarbazina en 3 p. Respecto a los que no alcanzaron RC, 6 p fallecieron y 17 p recibieron quimioterapia de segunda línea, incluyendo trasplante autólogo en 12 p; se alcanzó RC en 7 p. Con una mediana de seguimiento de 22 meses (1-60), 30 p (71.4%) están vivos (25 p en RC, 1 p en progresión y 4 p pendientes de reevaluación) y 12 p han fallecido (4 p por LH, 7 p por toxicidad-sólo 2 p en 1ª línea -, y 1 p por otras causas). El 66% de los pacientes fallecidos eran >65 años. La mediana de supervivencia global es de 60 meses (IC 95% 52-60).

Tabla 1.

	ESTADIO O I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV	Total
R COMPLETA(RC)	2	9	8		19 (47.5%)
R PARCIAL	1	7	2	2	12 (30%)
PROGRESIÓN	1	1	2	1	5 (12.5%)
NO RESPUESTA		1		1	2 (5%)
EXITUS				2	2 (5%)
NO EVALUABLES			1	1	2
Total	4	18	13	7	

**Comentarios:** En nuestra experiencia, la tasa de respuestas obtenida en primera línea en EH es inferior a la esperada, y aunque algunos pacientes se rescatan con el tratamiento posterior, la supervivencia global es de 60 meses. La muestra es pequeña y no permite un análisis pormenorizado de las causas, aunque es de destacar la elevada frecuencia de pacientes con edad avanzada, comorbilidades y factores pronósticos adversos (varones, síntomas B, IPS  $\geq 3$ ...).

**PB-097**

**FRECUENCIA DE INFILTRACIÓN DE MÉDULA ÓSEA EN EL DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DE HODGKIN**

Picó Rico L, Da Silva Cabañero B, Serrano Martínez A, Perona Blazquez A, Martínez Hellín Á, García-Alcalá Hernández M, Algarra Algarra LJ, Romero Macías JR, Gómez García JC

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

**Introducción:** La infiltración de la médula ósea (MO) en los linfomas Hodgkin (LH) en el momento del diagnóstico es de entre un 4 y 17% según las series de casos revisadas. Es importante determinar la afectación de este órgano ya que eso clasifica el paciente en un estadio IV de Ann-Arbor, y obliga a un tratamiento intensivo. No obstante, no hemos de olvidar que la biopsia de MO es una prueba invasiva y dolorosa, molesta para el paciente. Además, se sabe que la infiltración de la MO no es un factor desfavorable independiente, y va acompañado de diferentes características clínicas y analíticas. Por ello la indicación de la BMO debería individualizarse en cada paciente, y sin embargo sigue siendo una

prueba de rutina en la mayoría de centros para el estadiaje del L.Hodgkin. A continuación se describe una serie de casos de L.Hodgkin y su capacidad para la infiltración en la MO en el momento del diagnóstico.

**Metodo y Resultado:** Se revisan los pacientes con L.Hodgkin desde enero de 2009 a enero de 2015 en el servicio de Hematología de nuestro hospital. De 68 pacientes que se presentan, 44 (64,7%) son hombres y 24 (35,30%) mujeres. La media de edad es de 43 años. El subtipo histológico más frecuente es esclerosis nodular que se presenta en 38 de los pacientes (55,88%). El subtipo celularidad mixta corresponde a 14 pacientes (20,59%); L.Hodgkin rico en linfocitos, 3 pacientes (4,41%) y L.Hodgkin de predominio linfocítico-nodular 7 pacientes (10,29%). El 8,82% tiene una histología no clasificable. Según los estadios Ann-Arbor, 3 pacientes (4,41%) presentan estadio I-A en el momento del diagnóstico; 33 pacientes (48,53%) estadio II; 14 pacientes (20,59%) presentan estadio III; y 18 pacientes (26,47%) estadio IV. Se realiza biopsia de MO obteniendo en 5 (7,35%) de ellos infiltración por el L.Hodgkin. De estos, 3 pacientes presentan un estadio clínico de III (dos de ellos con síntomas B), uno presenta estadio IV por infiltración hepática, y en un caso el estadio es II-A-S. Estos pacientes tienen una edad igual o superior a la media, exceptuando un caso que debutó a los 20 años. El subtipo histológico más frecuente sigue siendo esclerosis nodular (80%), siendo el resto de tipo celularidad mixta.

**Conclusión:** Según la literatura, en los estadios IA o IIA la frecuencia de infiltración es <1% y no se debería realizar de forma rutinaria biopsia en estos pacientes. No obstante, la infiltración en estadios bajos no está extendida de posibilidad como hemos visto, y el clínico ha de tenerlo presente y seguir una actitud individualizada para cada paciente. La infiltración de la MO por L.Hodgkin en el momento del diagnóstico es infrecuente y el riesgo más elevado se observa en estadios III-IV, como se describe en nuestra revisión.

#### PB-098

#### LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Caballero González AC, Novelli Canales S, Esquirol Sanfeliu A, Garrido Díaz A, García Cadenas I, Martino Bufarull R, Saavedra Gerosa S, Granell Gorrochategui M, Moreno Atanasio C, Miqueleiz Alamos S, Brunet Mauri S, Sierra Gil J, Briones Meijide J

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** El linfoma difuso de célula grande primario del sistema nervioso central (LP-SNC) se puede originar en el cerebro, leptomeníngeos, médula espinal y ojos. Típicamente permanece confinado a este espacio con raras excepciones en las que se disemina al resto del organismo. Supone un 2-6% de todos los tumores cerebrales y un 1-2% de todos los linfomas no-Hodgkin (LNH). Si bien no se ha descrito un tratamiento estándar, la combinación de metotrexate en dosis alta con Ara-C, con o sin radioterapia (RDT) constituye un tratamiento ampliamente aceptado. A pesar de ello, la supervivencia de los pacientes con este linfoma es pobre (mediana de supervivencia de 14 meses), especialmente en aquéllos que no pueden recibir un tratamiento intensivo.

**Objetivos:** Analizar retrospectivamente los casos de LP-SNC diagnosticados en nuestro centro. Describir sus características al diagnóstico, manejo y evolución.

**Materiales y métodos:** Se recogieron de forma retrospectiva datos de pacientes con LP-SNC. Se calcularon los estadísticos descriptivos, las medidas de tendencia central y el análisis de la probabilidad de supervivencia con el método de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Se identificaron 11 casos de LP-SNC en nuestro centro desde el año 2003 al 2015. El 72,7% (n=8) de los casos fueron hombres. La mediana de edad fue de 60 años (intervalo 42-81 años). Sólo el 9,1% (n=1) presentó síntomas B y como corresponde, ningún de éstos pacientes presentaba afectación fuera del SNC. Dos casos presentaban exclusivamente afectación retiniana. Un 63,6% (n=7) de los pacientes recibieron quimioterapia intensiva con metotrexate (3 gr/m<sup>2</sup>) - Ara C (MTX-ARAC), en 6 de ellos como tratamiento de primera línea. La respuesta global a este esquema de tratamiento fue del 57%, con remisión completa en 42,9% (n=3) y remisión parcial 14,3% (n=1). La mediana de duración de la respuesta fue de 6,5 meses. En primera línea se produjeron 3 de las 4 respuestas al MTX-ARAC. Estos pacientes consolidaron su tratamiento con RDT holocraneal. De éstos, sólo 2 mantuvieron respuesta y 1 progresó. De estos 2 pacientes que alcanzaron respuesta 1 paciente recayó a los 5 meses y otro sigue vivo. Un total

de 7 pacientes recibieron RDT holocraneal. Tres pacientes la recibieron en primera línea, de estos sólo se observó respuesta 1 respuesta completa. Excluyendo los 3 casos que recibieron RDT holocraneal como consolidación de la quimioterapia con MTX-ARAC, sólo hubo 1 caso que recibió RDT holocraneal en segunda línea tras otro régimen de quimioterapia no intensivo sin obtenerse respuesta. La media de seguimiento fue de 23,91 meses (0-151 meses) La probabilidad de supervivencia global fue de 45,5% al mes de seguimiento y de 27,3% a los 2 años (ver figura 1)

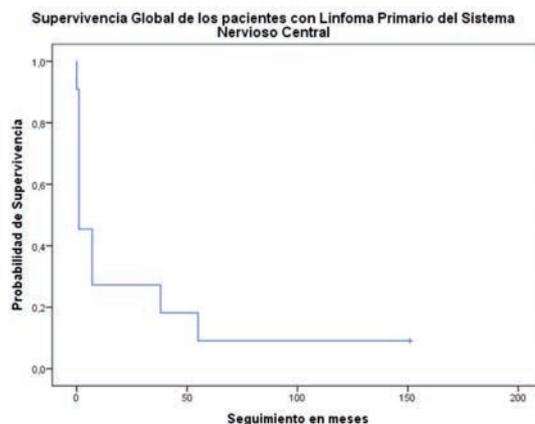


Figura 1.

**Conclusiones:** El LP-SNC es una patología con un pronóstico infausto. Los esquemas terapéuticos actuales muestran una tasa de remisión aceptable pero con escasa duración de la respuesta. Son necesarias nuevas estrategias terapéuticas para incrementar la tasa de respuestas y su durabilidad.

#### PB-099

#### ASOCIACIÓN ENTRE SARCOIDOSIS Y SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS

Oubiña hermidia P, Feijoo Valencia EM, Santos Díaz P, Dios Loureiro AM, Allegue Vilaso MJ

Complejo Hospitalario de Pontevedra (H. Montecelo)

**Introducción:** La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica cuyo diagnóstico se basa en los hallazgos clínico-radiológicos, la presencia de granulomas no caseificantes y la exclusión de otras causas de reacciones granulomatosas. Puede asociarse a enfermedad linfoproliferativa, frecuentemente precediendo la sarcoidosis al proceso hematológico (síndrome sarcoidosis-linfoma), aunque en un pequeño número de casos ambas son concomitantes o incluso la hemopatía antecede a la sarcoidosis.

**Material y métodos:** Revisión de 3 pacientes diagnosticados de síndrome linfoproliferativo y sarcoidosis.

**Casos:** Varón, diagnosticado de LLC-B a los 64 años. Tres meses después, se observa en TC la aparición de múltiples nódulos pulmonares no biopsiables. Tras tratamiento con CVP, se objetiva en TC disminución de las adenopatías y lesiones pulmonares inmodificadas. Se realiza toracoscopia y se diagnostica de sarcoidosis (presencia de granulomas no caseificantes), instaurándose tratamiento esteroideo. Posteriormente, progresión de la enfermedad hematológica, tratada con R-Bendamustina. La evolución fue favorable y actualmente se encuentra sin tratamiento. Mujer diagnosticada a los 54 años de SLPC asociado a VEB, tratado con R-CHOP. Casi un año y medio después del diagnóstico, debuta con Insuficiencia renal e hipercalcemia, observándose en TC imágenes compatibles con sarcoidosis, que se confirma en la biopsia transbronquial. Se pautó tratamiento esteroideo, con buena evolución posterior. Varón diagnosticado a los 39 años de Linfoma de Hodgkin clásico. Al diagnóstico, presentaba adenopatías múltiples (incluidas hiliares bilaterales) y nódulos pulmonares, acompañados de elevación de ECA. Se trató con ABVD. Ante la sospecha de recidiva del linfoma, se pauta nuevo tratamiento quimioterápico (ICE). Ante la sospecha de progresión en PET-TC, se realiza una mediastinoscopia y se observan granulomas epiteloides no necrotizantes. Se pauta tratamiento esteroideo. Actualmente estable, sin tratamiento.

**Discusión:** Los pacientes con sarcoidosis presentan una mayor incidencia de malignidad que la población general. Se trata principalmente de tumores cutáneos, hemopatías malignas (Linfoma de Célula B, Linfoma de Hodgkin, Leucemia Mieloide y Linfoma Crónicas, linfomas MALT) y tumores sólidos. Teniendo en cuenta dicha asociación, Brincker acuñó el término "síndrome sarcoidosis-linfoma", que se caracteriza por la aparición del proceso linfoproliferativo una media de 10 años tras la sarcoidosis, y mayor incidencia del Linfoma de Hodgkin que de otras patologías hematológicas. Sin embargo, se han descrito casos donde ambas patologías son concomitantes o incluso la hemopatía precede a la sarcoidosis. Las causas del incremento de malignidad no están claras, pero parecen relacionarse con una alteración inmune, donde 1) la estimulación antigénica crónica de la sarcoidosis podría crear una proliferación anómala de células inmunes favoreciendo el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas; 2) la disminución de linfocitos T como consecuencia de su aumento en los tejidos produce una menor resistencia frente a virus oncogénicos; 3) la terapia corticoidea así como la cronicidad conllevan mayor riesgo; 4) la inmunosupresión en los casos asociados a VEB. En los 3 casos que presentamos, hemos observado la existencia asociación entre sarcoidosis y SLP, así como la independencia en el pronóstico y evolución de ambas patologías y la dificultad que puede plantear en diagnóstico debido a las reacciones pseudosarcoidóticas. También observamos la asociación VEB-sarcoidosis-Sd linfoproliferativo, descrita en la literatura.

**PB-100**

**INFECCIÓN POR CRYPTOSPORIDIUM EN PACIENTE HEMATOLÓGICO INMUNODEPRIMIDO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Díaz Goizueta MdM, Amores Contreras G, Sánchez Fontarigo N, Payamps M, Requena Rodríguez MJ, Sánchez Godoy P

Severo Ochoa

**Introducción:** Cryptosporidium parvum es un protozoo intracelular que ocasiona enfermedad gastrointestinal en todo el mundo. En sujetos inmunocompetentes produce diarrea autolimitada, pero en pacientes inmunodeprimidos la infección puede ser prolongada y poner en peligro la vida. Además de la afectación intestinal, en pacientes inmunodeprimidos se han descrito casos con afectación del aparato respiratorio, la vesícula biliar y colangitis esclerosante.

**Caso Clínico 1:** Se trata de un varón de 70 años diagnosticado de linfoma no Hodgkin folicular en 2005 con transformación en 2011 a LNH B difuso de célula grande. Recibió tratamiento con R-ESHAP y consolidación con TASPE alcanzando remisión completa. En 2012 por nueva progresión recibió tratamiento con R-CHOP que hubo que suspender por pancitopenia grado IV. Se decidió tratamiento con esquema RCD alcanzando de nuevo respuesta completa. El paciente ingresó en enero de 2014 por neutropenia febril e infección respiratoria. Inició tratamiento empírico con meropenem, teicoplanina y amikacina. Se realizó TACAR diagnosticándose neumonía bilateral. Ante la persistencia de fiebre recibió segundo curso de antibióticos con Tazocel y Anfotericina B con mejoría evidente. Durante el ingreso presentó cuadro de diarrea. El coprocultivo fue positivo para Cryptosporidium por lo que se inició tratamiento específico con Nitazoxamida 500mg/12h. Se realizó estudio de subpoblaciones en el que se halló linfocitos T CD4 79 mm<sup>3</sup> y CD8 de 213mm<sup>3</sup>. Tras mejoría clínica fue dado de alta. En abril de 2014 ingresa por deterioro del estado general y fiebre. Había suspendido el tratamiento con Nitazoxamida por falta de existencias y se trató con meropenem, levofloxacino y paromomicina hasta conseguir el fármaco. Durante el ingreso se evidenció reactivación de CMV y se añadió valganciclovir oral al tratamiento. Ante el empeoramiento respiratorio se realizó fibrobroncoscopia y se confirmó neumonía por Cryptosporidium. Además persistía positividad de este último en las heces. A pesar de continuar tratamiento con Nitazoxamida el paciente sufrió deterioro progresivo con persistencia de diarrea, desnutrición e insuficiencia respiratoria falleciendo finalmente.

**Caso Clínico 2:** Se trata de un paciente de 70 años diagnosticado de Mieloma Múltiple en tratamiento con ciclofosfamida, lenalidomida y prednisona que ingresa por diarrea en noviembre de 2014. En coprocultivo se halló Cryptosporidium y se decidió tratamiento con Nitazoxamida con dosis de hasta 1500mg/12h. En el momento de diagnóstico los linfocitos CD eran 46mm<sup>3</sup>. Dada la estabilidad del mieloma se decidió suspender tratamiento para este último y continuar con Nitazoxamida

hasta desaparición de parásito en heces, que mantiene hasta la fecha por persistencia de la infección, aunque la clínica gastrointestinal ha mejorado. A pesar de haber suspendido el tratamiento para el mieloma persiste cifra de CD4 <100mm<sup>3</sup>.

**Discusión:** La infección por Cryptosporidium ha de ser considerada en aquellos pacientes inmunodeprimidos con clínica de diarrea persistente. El tratamiento con Nitazoxamida es una alternativa eficaz y bien tolerada, sin embargo, es la reconstitución inmune del paciente lo que determina su curación y por ello es necesario suspender cualquier tratamiento inmunosupresor concomitante.

**PB-101**

**LINFOMA FOLICULAR TRANSFORMADO EN LINFOMA DOUBLE-HIT**

Moreno Risco MB<sup>1</sup>, Delgado Casado E<sup>1</sup>, Suárez-Varela Pineda S<sup>1</sup>, Toro Barahona J<sup>1</sup>, Crespo Núñez C<sup>1</sup>, Hernández Sánchez E<sup>1</sup>, Fuentes Gutiérrez I<sup>1</sup>, Groiss Buiza J<sup>1</sup>, Elduayen Izaguerri R<sup>1</sup>, Alonso Escobar N<sup>1</sup>, Corbacho Hernández A<sup>1</sup>, Campaño Val J<sup>1</sup>, Rincón Ferrari R<sup>1</sup>, Bajo Gómez R<sup>1</sup>, Vagace Valero JM<sup>2</sup>, De la Maya Retamar MD<sup>2</sup>, García Domínguez M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Infanta Cristina, <sup>2</sup>Hospital Materno Infantil

**Introducción:** los linfomas double-hit son aquellos en que coexisten MYC y BCL2 detectado mediante hibridación *in situ* o citogenética convencional. Esta combinación de una señal de supervivencia (BCL2) y otra de proliferación (MYC) les confiere un fenotipo más agresivo y quimiorresistente con un pronóstico pobre.

**Desarrollo:** mujer de 61 años con antecedentes personales de linfoma folicular grado I estadio IIA, con 2 recaídas posteriores, en tratamiento con Bendamustina-Vincristina-Prednisona. Consulta por hemorragia digestiva, bicitopenia y leucocitosis con células de hábito blástico en el frotis de sangre periférica. Se realiza estudio de médula ósea para descartar transformación a linfoma de alto grado o leucemia aguda. En la citología se aprecia una infiltración por elementos de morfología linfocítica con citoplasma intensamente basófilo y vacuolización ocasional. La citometría revela un 70% de linfocitos de origen clonal con presencia casi exclusiva de cadenas ligeras kappa y fenotipo que asemeja al linfoma folicular al expresar CD19+, CD20+ débil, CD5-, CD10+, BCL-2+ aunque con diferencias como la expresión de CD20. La citogenética convencional muestra un cariotipo complejo (45 y 48 cromosomas) con anomalías como t(2;18)(p11;q21), t(8;22)(q24;q11) y t(11;14)(q13;q32) que corresponden, respectivamente, con los reordenamientos IGH-BCL-2, MYC-IGL y BCL-1-IGH. El patrón de hibridación observado por citogenética molecular corresponde con reordenamientos de MYC, IGH y BCL-2. En la biopsia de médula ósea se identifica infiltración tumoral, a expensas de celularidad con escaso citoplasma y núcleos picnóticos y pleomorfos que expresan BCL-2, C-MYC, CD43, focalmente CD38, y pérdida de CD20 y CD79a y reordenamiento clonal para el gen IGH con un índice de proliferación (Ki67) del 90%. En el TAC tóraco-abdominal se observan nódulos pulmonares bilaterales, derrame pleural bilateral, conglomerados adenopáticos abdominales e infiltración de vejiga y recto. La paciente presenta un deterioro clínico y analítico rápidamente progresivo con resultado de éxitus.

**Conclusiones:** los eventos secundarios que afectan a MYC pueden ocurrir después de un linfoma indolente o de forma sincrónica, con peor curso en los casos con implicación del gen de las inmunoglobulinas y con reflejo en la enfermedad de la acción sinérgica de los oncogenes y de la alta complejidad genómica, circunstancias presentes en esta paciente y que explicarían el curso rápido y agresivo.

**PB-102**

**TRATAMIENTO DE LINFOMAS EN PACIENTES ANCIANOS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Cobo Rodríguez MT, Bustelos Rodríguez R, Gomez Sanz E

Hospital Universitario Del Sureste

**Introducción:** La prevalencia de los linfomas aumenta con la edad; hasta el momento los pacientes ancianos han sido excluidos de ensayos clínicos, así que los tratamientos y respuestas se extrapolan de resultados en pacientes más jóvenes. La elección de tratamiento es un reto por las comorbilidades y estado funcional inherente, siendo necesario grupos de trabajo específicos en hematogeriatría teniendo en cuenta variables es-



mg/dL) y ferritina 5585 ng/mL (30-400 ng/mL). Las serologías infecciosas (virus Epstein Barr, citomegalovirus, parvovirus, VIH, hepatitis B i hepatitis C, *Brucella sp.* y *Leishmania sp.*) resultaron negativas, así como los hemocultivos. El estudio citológico del aspirado de médula ósea reveló la presencia de imágenes sugestivas de hemofagocitosis (Imagen 1). El estudio anatomopatológico de biopsia de adenopatía y de médula ósea mediante inmunohistoquímica dio como resultado el diagnóstico de un linfoma T anaplásico de células grandes.

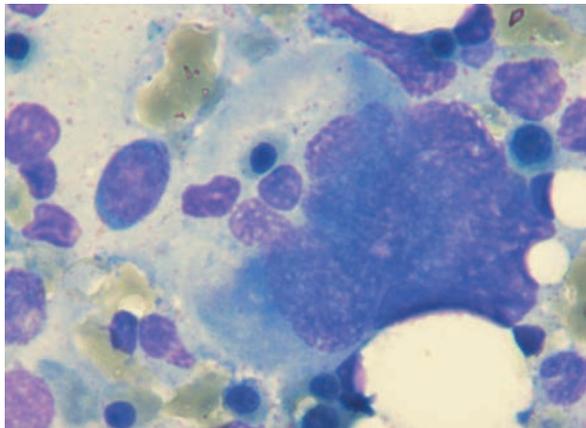


Figura 1.

**Resultados:** La presentación simultánea de fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia en un paciente son criterios diagnósticos de LHH secundaria o adquirida, según el Grupo de Estudio de la LHH de la *Histiocyte Society*. La observación de hemofagocitosis en médula ósea es confirmatoria pero no imprescindible. La LHH se encuentra habitualmente asociada a infecciones (siendo el agente causal más común el virus Epstein Barr), seguida por enfermedades hematológicas. Descartada la causa infecciosa, las causas hematológicas más frecuentes son linfomas o leucemias de los linajes T o NK. En el caso expuesto, se llegó al diagnóstico final de linfoma T anaplásico de células grandes como consecuencia del hallazgo de LHH.

**Conclusiones:** La valoración conjunta de las pruebas de laboratorio y la clínica del paciente es imprescindible para realizar un buen diagnóstico. La LHH es un síndrome poco frecuente pero de gran valor para orientar el diagnóstico de la patología primaria del paciente y ampliar la batería de pruebas complementarias necesarias.

**PB-105**

**HIPERCALCEMIA MANTENIDA Y DISGEUSIA EN PACIENTE DIAGNOSTICADO DE LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL**

Rivera Ginés AB, Berruezo Salazar MJ, Fe Bitabe R, Hernández Castellet JC, Casaus García A

Hospital Punta de Europa de Algeciras

**Introducción:** Los síndromes paraneoplásicos constituyen un conjunto de signos y síntomas resultantes de los efectos distales al tumor, considerándose la hipercalcemia o el aumento de calcio en sangre, en ocasiones con importantes manifestaciones clínicas, uno de ellos, pudiendo presentarse en neoplasias como mielomas o linfomas. Se presenta aquí el caso de un paciente que en estudio por hipercalcemia y disgeusia.

**Presentación del caso clínico:** Paciente de 56 años, trabajador de la industria del aluminio, que presenta sensación de sabor amargo al ingerir alimentos con consecuente anorexia y pérdida de peso. En la exploración física destaca esplenomegalia palpable, sin objetivarse adenopatías. Las pruebas analíticas muestran bicitopenia, insuficiencia renal e hipercalcemia de 14.4 mg/dl. En el TAC corporal, se informan múltiples adenopatías, supra e infradiaphragmáticas, derrame pleural bilateral y esplenomegalia de 19 cm. Al analizarse el líquido pleural y realizarse inmunofenotipo de sangre periférica se llega al diagnóstico de Linfoma no Hodgkin de la zona marginal, con Infiltración linfomatosa en médula ósea. Se inicia tratamiento quimioterápico, fluidoterapia, tratamiento diurético y bifosfonatos, sin mejoría de la función renal ni de la hiper-

calcemia, por lo que se amplian estudios con endoscopia digestiva, detectándose gastritis atrófica, niveles de Paratohormona normales y vitamina D muy elevada, iniciándose tratamiento con corticoides y quelantes del calcio. Dada la elevación de las cifras de calcio en sangre, y aumento del tamaño del bazo, se realiza esplenectomía, tras la cual se objetiva una normalización de calcemia y desaparición de los síntomas. Se continuó tratamiento con análogos de las purinas.

**Objetivo:** Dar a conocer como las células tumorales, especialmente en linfomas no Hodgkin, pueden inducir la secreción de Calcitriol, originando un aumento de calcio en sangre y sintomatología derivada de este incremento como puede ser la disgeusia, con desaparición de los síntomas con el tratamiento inicial de la causa.

**Conclusiones:** La presencia de hipercalcemia, puede ser clave para el diagnóstico de patologías malignas tales como los linfomas, ya que en ocasiones pueden inducir a la producción de Calcitriol, obligando a un exhaustivo diagnóstico diferencial para descartar otras causas posibles de la misma, e iniciar un tratamiento dirigido, que suele ser el de la causa que lo origina. Tal como se describe en el caso, la desaparición completa de estas alteraciones se produjo tras la realización de esplenectomía, continuándose posteriormente con tratamiento que incluía análogos de las purinas.

**PB-106**

**LINFOMA DEL MANTO GANGLIONAR Y LINFOMA LINFOCITICO B DE CÉLULAS PEQUEÑAS MEDULAR: INUSUAL COEXISTENCIA DE SINDROME LINFOPROLIFERATIVO**

Barrios Decoud D, Perez Nuñez J, Espeso de Haro M, Heiniger A

Hospital Regional Universitario de Málaga

**Introducción:** El linfoma de células del manto (LCM) es un Linfoma No Hodgkin (LNH) B agresivo e incurable. 6% de todos los LNH. Mediana de supervivencia global de 4-5 años y mediana de edad 60 años, predominio masculino (2:1). Estadio III/IV en >70% con afectación extraganglionar. Se caracteriza por la t(11;14) con sobreexpresión de la proteína Ciclina D1. El tratamiento en no candidatos a trasplante es VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Ciclofosfamida, Adriamicina y Prednisona), con R-Bendamustina (R-BD) de alternativa. El linfoma linfocítico B de células pequeñas (LLCP/LLC) es indolente, con tratamiento de elección R-BD en no candidatos a R-Fludarabina+C (R-FC) por comorbilidad. Ambos linfomas pueden tener expresión periférica y marcadores similares como CD5+, CD10- y bcl6-. Es obligado hacer diagnóstico diferencial mediante inmunohistoquímica con ciclina D1/CD23 (+/- respectivamente en LCM) y citogenética con t(11;14) (positiva por FISH en LCM) para una acertada decisión terapéutica.

**Desarrollo:** Varón de 74 años ingresado en Agosto de 2014 por derrame pleural izquierdo moderado y múltiples adenopatías (cervical, mediastino, masa de 10x6 cm retrogástrica, conglomerado de 16 cm en mesentérico y retroperitoneo). No síndrome constitucional ni síntomas B. En biopsia de adenopatía cervical se observó el siguiente patrón inmunohistoquímico: ciclina D1+, CD5+, CD20+ y CD23- compatible con LCM de células pequeñas y en biopsia de medula ósea se observó la presencia de múltiples acúmulos linfoides de localización central: CD5+, CD23+, ciclina D1+ parcheada con FISH negativo para t(11;14) compatible con LLCP/LLC. Debido a ser paciente frágil y en base a la indicación de tratamiento con R-BD para LLC y los buenos resultados del ensayo de fase III de Rummel (con superioridad sobre R-CHOP) para LCM, procedemos a tratarlo con este esquema. Es un estadio IVx-A con un MIPI de 6.5 e IPI de 2. Recibe R-BD x6 ciclos. PET-TAC post-3º ciclo con remisión parcial (RP) del 90%. PET-TAC post 6º ciclo en remisión completa (RC). Recibiendo actualmente Rituximab de mantenimiento. Durante el tratamiento no ha precisado factor estimulante de colonias granulocíticas ni ha presentado más infecciones que la población general.

**Conclusiones:** 1.- Primer caso en literatura con coexistencia de ambas patologías. 2.- La opción terapéutica administrada ha sido válida para los dos tipos de linfoma, con toxicidad hematológica e infecciosa manejable. 3.- Mejorando diagnóstico inmunohistoquímico con proteína SOX11, se identificarían claramente los LCM indolentes, con comportamiento parecido al LLCP/LLC y se podría establecer una estrategia terapéutica adecuada.

## Síndromes Linfoproliferativos Crónicos

### PB-107

#### LINFOCITOSIS B MONOCLONAL CD5-: CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-BIOLÓGICA Y COMPORTAMIENTO EVOLUTIVO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Javier Gonzalez KP, Ortiz S, Villegas C, Luna I, Orero MT, Roig M, Pérez P, López M, Collado R, Ivars D

Hospital General Universitario de Valencia

**Introducción:** La linfocitosis B monoclonal (LBM) se define como la presencia durante un período mayor de 3 meses, de <5000 linfocitos B clonales circulantes en sangre periférica en ausencia de clínica. Dentro de esta entidad se encuentra un subgrupo caracterizado por la ausencia de expresión de CD5 (LBM CD5-)(1,2). Las series publicadas incluyen un grupo limitado de pacientes dentro de este subgrupo. El objetivo de este trabajo es describir las características biológicas de los pacientes con LBM CD5- en seguimiento en un solo centro.

**Método:** Durante el período 2000-2014 se han estudiado en el servicio 49 pacientes con LBM CD5-, 11 de los cuales fueron inicialmente catalogados como otro síndrome infoproliferativo (Grupo 1). La caracterización de este grupo de pacientes se basó en el análisis de los siguientes parámetros: edad, sexo, cifra de leucocitos, linfocitos, linfocitos B monoclonales (LBM) y plaquetas (PLT); niveles de hemoglobina (Hb),  $\beta$ 2-Microglobulina ( $\beta$ 2M) y lactato deshidrogenasa (LDH), urea, creatinina; inmunofenotipo y tiempo de seguimiento.

**Resultados:** La mediana de edad de los pacientes con LBM CD5(-) fue de 77 años. La distribución por sexo fue de 27 hombres (55%) y 22 mujeres (45%). El 100% de los pacientes eran CD19+/CD5-, un 69% presentaba una población clonal Kappa, y un 31% Lambda. La mediana de las características del hemograma y de los parámetros bioquímicos se describen en la tabla 1. Al comparar los 11 pacientes del grupo 1 frente a los 38 restantes, se observó un mayor nivel de urea ( $p=0.019$ ) y creatinina ( $p=0.011$ ) en el grupo de otros SLPC. No se observaron otras diferencias en el resto de parámetros biológicos ni inmunofenotípicos. Con una mediana de seguimiento de 43 meses, sólo un paciente del Grupo 1 progresó, con una supervivencia libre de progresión de 25.8 meses, no reflejándose esto en la supervivencia global, que fue equiparable a la mediana de seguimiento, sin observarse diferencias entre ambos grupos.

Tabla 1.

Hb g/L	Leucocitos X10 <sup>9</sup> /L	Linfocitos X10 <sup>9</sup> /L	LBM	PLT X10 <sup>9</sup> /L	LDH UI/L	B-2M mg/dL	Urea Mg/dL	Creatinina Mg/dL
139	10.7	5.10	705	242	318	2115	39	0.92

**Conclusiones:** Con una mediana de seguimiento de 43 meses sólo 1 paciente de un total de 49 progresó; sin embargo el corto período de seguimiento no nos permite establecer conclusiones sobre la evolución de estos pacientes. Recomendamos la realización de estudios con mayor tamaño muestral y mayor mediana de seguimiento que permita hacer una caracterización más amplia de esta población; además de establecer comparaciones entre esta población y la de LBM CD5+.

### PB-108

#### SÍNDROME NEFRÓTICO COMO PRESENTACIÓN RARA DE LA ENFERMEDAD DE WALDESTRÖM (EW). REPORTE DE CASO

Urbina Prieto RA, Villalón L, Peñalver J, Martínez P, Ricard P, Arribalzaga K, García Bueno MJ, Villacorta J, Alemani IL, Fernández G

Hospital Universitario Fundación Alcorcon

**Introducción:** La EW tiene una incidencia de  $3 \times 10^6$  de habitantes. Su presentación clínica es variada, siendo las causas más frecuentes para inicio de tratamiento: síndrome de hiperviscosidad, neuropatía, citopenias, síntomas B/síndrome constitucional. La afectación renal es rara estando presente en <10% de los casos, normalmente asociada a la presencia de sustancia amiloide. La glomerulonefritis inmunomediada por los depósitos de IgM no amiloide es extremadamente rara, habiendo sido publicado pocos casos de forma aislada.

**Métodos/Resultados:** mujer de 88 años, independiente para actividades diarias, ECOG-0 e índice de Charlson 4 (edad). Inicia cuadro de edemas

de miembros inferiores, aumento de 10kg de peso, disnea a esfuerzos, progresiva, de pocas semanas de evolución e hipertensión arterial de difícil control, con nuevo ECOG 2-3. AO: proteínas 3.42g/L/24h, creatinina 1.3mg/dl, FGe 33mil/min, hipocomplementemia y microhematuria. AS: Hb 10gr/dl, VCM 89fL, HCM 29pg, LDH normal, B2microg 9.7mg/dl, IgM 210mg/dl, IgG e IgA normales, CM IgM-kappa: 0.09 g/dl. Serologías virales negativas. Biopsia Renal: Infiltración del tejido fibroadiposo compatible con un proceso linfoproliferativo no Hodgkin B de células pequeñas con diferenciación plasmocítica. Tinción tioflavina: no se observa depósito de amiloide. Tras IFD se aprecian depósitos granulares intensos, principalmente en las paredes capilares periféricas y segmentarios, y focales mesangiales de IgM, cadena Kappa y C3. De forma focal también se observan depósitos de C3 en las paredes de algunos vasos y en las cápsulas de Bowman. BMO: infiltración linfocito intersticial nodular (56%) de la celularidad, con formas de tamaño medio y citoplasma moderado, núcleos redondeados sin escotaduras y cromatina condensada, compatibles con síndrome linfoproliferativo crónico de bajo grado. Inmunofenotipo: CD45+, CD19+, CD5+low het, CD20+, CD24+, CD22+/-, CD25-, FMC-7+, CD138-, CD103-CD11c-, HLA-DR+, CD38-, CD10-, CD23-, CD79b+low, CD43-, Kappa+-. No ecocardiograma. TC TAP sin adenopatías ni hepatoesplenomegalia. ECG normal: mínimo derrame pericárdico con FEVI conservada. Tratamiento de soporte de síndrome nefrótico con antihipertensivos y diuréticos. Inicia tratamiento con Dexametasona 20mg iv días 1-4, Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> y Ciclofosfamida 500mg dosis total. Muy buena tolerancia, como única complicación hiperglicemia leve secundaria a corticoides. A partir del 2º ciclo recibe Ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup> y Prednisona vo 60mg/m<sup>2</sup> días 1-5. Excelente evolución clínica con reversión del síndrome nefrótico entre el 1º y 2º ciclo, disminución de 10kg de peso y vuelta a su estado basal (ECOG-0). Actualmente ha recibido el 5º ciclo de tratamiento, manteniendo la respuesta clínica

**Conclusiones:** en nuestro caso se pudo relacionar el mecanismo fisiopatológico descrito en la literatura con la EW gracias a la biopsia renal, observándose una glomerulonefritis mesangiocapilar con infiltración linfoplasmocitaria, presencia de IgM monoclonal kappa y complemento C3. Ilustra nuestro caso la importancia de realizar las pruebas diagnósticas necesarias para la orientación terapéutica adecuada, contribuyendo además a aumentar el conocimiento científico, que en presentaciones pocos frecuentes, es útil el reporte de casos o series pequeñas.

### PB-109

#### HIPOGAMMAGLOBULINEMIA Y COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Mendes MJ, Ferreira G, Saturnino H, Almeida JC, Araújo LF, Duarte M, Ribeiro ML

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**Introducción:** Las infecciones son una causa importante de morbi-mortalidad en la leucemia linfocítica crónica (LLC), relacionadas con desregulaciones inmunes humorales y celulares de la enfermedad, agravadas por la inmunosupresión del tratamiento. La hipogammaglobulinemia es el defecto inmune crónico más común en la LLC y se relaciona con la frecuencia y gravedad de las infecciones observadas en estos pacientes.

**Métodos:** Analizar y comparar la frecuencia y el tipo de infecciones que necesitaron hospitalización en una población de enfermos diagnosticados con LLC, con y sin hipogammaglobulinemia, diagnosticados entre enero de 2004 y agosto de 2014. Análisis estadística utilizando el unpaired t-test.

**Resultados:** Fueron diagnosticados 151 pacientes con LLC. De ellos, 25 (16.6%) presentaron hipogammaglobulinemia, 6 al diagnóstico. El tiempo medio desde el diagnóstico al desarrollo de hipogammaglobulinemia en los 19 pacientes fue de 38,2 meses (min=4; max=97). En el grupo con hipogammaglobulinemia (n=25): edad media al diagnóstico de 71 años (min=50; max=88); 14 hombres (56%) y 11 mujeres (44%). El estadio de Rai fue 0 en 11 enfermos (44%), I en 8 (32%), III en 3 (12%) y IV en 3 (12%). La actitud terapéutica fue vigilancia clínica en 16 enfermos (64%) y quimioterapia en 9 (36%). 16 casos (64%) requirieron hospitalización debido a infecciones, en media 25,63 días ( $\pm 8,16$ ; min=1; max=133). El número total de infecciones fue de 47 (media de 1,88 episodios/enfermo; min=1; max=9): tracto respiratorio en 14 pacientes (87,5%), tracto urinario en 6 pacientes (37,5%); y en 2 enfermos gastroenteritis, celulitis del miembro inferior y superior, candidiasis oral y

neutropenia febril (12,5%). Uno enfermó desarrolló meningitis criptocócica y uno desarrolló septicemia. En el grupo sin hipogammaglobulinemia (n=126): edad media al diagnóstico de 70 años (mín=37; max=93); 73 hombres (58%) y 53 mujeres (42%). El estadio de Rai fue 0 en 90 enfermos (71,4%), I en 24 (19%), III en 6 (4,8%) y IV en 7 (5,6%). La actitud terapéutica fue vigilancia clínica en 113 pacientes (89,7%) y tratamiento en 13 (10,3%). 22 enfermos (17,4%) fueron hospitalizados por infecciones: tiempo medio de 15,55 días ( $\pm 3,18$ ; min=1; max=69); número total de 37 infecciones (media de 0,29 episodios/enfermo; min=1; max=5): tracto respiratorio en 12 enfermos (54,5%), tracto urinario en 6 (27,3%); gastroenteritis, septicemia y celulitis en 3 (13,6%); y neutropenia febril en 2 (9,1%). Uno desarrolló una rickettsiosis.

**Conclusiones:** Los dos grupos fueron similares en la distribución por edad y sexo, con una proporción de enfermos en estadio avanzado mayor en el grupo con hipogammaglobulinemia. El porcentaje de infecciones fue significativamente mayor en este grupo (64% vs 17,4%,  $p < 0,0001$ ), tal como el tiempo de hospitalización, aunque sin significado estadístico (25,63 vs 15,55,  $p = 0,209$ ). Solo en este grupo fueron diagnosticadas infecciones fúngicas. Los enfermos con hipogammaglobulinemia e infecciones recurrentes o graves hacían terapia programada de reemplazo. Sin embargo, dada la diferencia significativa del número de infecciones, probablemente deberían ser seleccionados para reemplazo automático los enfermos de mayor riesgo (ex.IgG < 4g/L), ya que después de iniciar el reemplazo, se observaron menos infecciones y de menor gravedad.

#### PB-110

##### TRICOLEUCEMIA: LA EXPERIENCIA DE UN SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

Silva Santos M, Tenreiro R, Ramos S, Gomes M, Carda JP, Cortesão E, Gerales C, Espadana AI, Rito L, Magalhães E, Almeida S, Luz B, Ribeiro L

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**Introducción:** La tricoleucemia es una enfermedad linfoproliferativa crónica de linfocitos B, que se acompaña de esplenomegalia, pancitopenia con monocitopenia y presencia de células con proyecciones citoplasmáticas en la sangre periférica y en la médula ósea. El diagnóstico se confirma mediante el estudio inmunofenotípico. Es una entidad rara (2% de todas las leucemias) presentando un buen pronóstico.

**Objetivos:** Revisión de los enfermos con tricoleucemia diagnosticados en nuestro servicio, caracterización de la población, clínica de presentación, valores hematológicos, terapéutica y respectiva respuesta.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de los procesos clínicos de 34 enfermos (M:F=27:7), diagnosticados del 1/1/1986 al 31/12/2014.

**Resultados:** La mediana de edad al diagnóstico fue de 56 años (mín 35; máx 83). En el momento del diagnóstico, 26 enfermos (79%) presentaban astenia, 9 (36%) infecciones recurrentes y/o graves, mientras 4 (12%) estaban asintomáticos. La esplenomegalia se objetivó en 74% (n=25) y la hepatomegalia en 24% (n=8). La pancitopenia estaba presente en 21 enfermos (62%) y la monocitopenia en 30 (88%). Los estudios inmunofenotípicos disponibles para consulta (n=29) eran típicos de tricoleucemia en 83% (n=24). En 21 (62%) de las biopsias óseas efectuadas estaba presente el refuerzo reticulínico/fibrosis medular. Fueron tratados 32 enfermos: hasta el 1993 (n=6) se utilizó interferón-alfa y/o esplenectomía en primera línea; a partir de 1994 (n=26) se utilizaron análogos de la purina (Pentostatina o Cladribina), excepto en 3 enfermos. Apenas 2 (22%) de los enfermos tratados con interferón-alfa han alcanzado una respuesta completa (RC), con 100% de recidiva de la enfermedad. Se obtuvo RC (74%) en los enfermos tratados con análogos de la purina (n=23). De estos, apenas 5 han recidivado. En 6 enfermos fue diagnosticada una segunda neoplasia tras la terapéutica. El gráfico de la supervivencia global (SG) demuestra una tendencia para mayor SG en los enfermos tratados con Cladribina en primera línea siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,003$ ). Han fallecido 12 enfermos: 4 por infecciones graves, 2 por otra neoplasia, 1 por progresión de la enfermedad y 5 de causa desconocida.

**Conclusión:** La presentación clínica y la respuesta a la terapéutica son similares a las descritas en la literatura. La terapéutica ha sufrido importantes alteraciones al largo del tiempo con mejoría significativa del pronóstico. Dada la elevada supervivencia global de estos enfermos, las segundas neoplasias son un obstáculo a tener en cuenta en el follow-up de estos enfermos.

#### PB-111

##### TRANSFORMACION DE LINFOMA LINFOCITICO (LL) A ENFERMEDAD DE HODGKIN (EH): A PROPÓSITO DE UN CASO

Bosch Benitez JM, Peri VL, Afonso Martin JL, Dieguez Moreno A, Losada Castillo MC, Sill H, Negrin Lopez M

Hospital Insular

La LLC/LL es la neoplasia linfóide más frecuente en Occidente. En la mayoría de los casos son indolentes requiriendo terapia en un tercio de los casos. La transformación a neoplasias linfoides más agresivas es un hecho infrecuente y en la inmensa mayoría se trata de LNH de células grandes (LDCG), raramente han sido descritas evolución a otras entidades. Describimos un caso de transformación a EH. Varón de 87 años con AP de neo de próstata hace un año. refiere adenopatías laterocervicales desde hace 2 años que han aumentado de tamaño en últimas semanas con gran bultoma laterocervical dcho que se biopsia. El paciente refiere sudoración, nocturna, pérdida de peso y astenia. El hemograma era normal salvo anemia sin linfocitosis absoluta. La biopsia mostró un infiltrado linfocítico tipo LLC (CD5+, CD23+, PAX5+, CD79a+, CD43+, bcl2+), confirmado también por citometría del ganglio, y presencia de células de Reed-Sternberg (CD20+, PAX5, OCT2+, CD30+, CD15+) con presencia de virus de Epstein-Barr (LMP1+). En el TAC presentaba voluminosas masas laterocervicales y bilaterales de hasta 4cm y gran masa parotídea dcha de 5x5cms y de menor tamaño axilares bilaterales, torácicas y retroperitoneales. No se realizó biopsia médula ósea por la edad de este y rechazo del paciente. El paciente fue diagnosticado de transformación a EH de LL. Dada la edad y fragilidad del paciente se optó por monoterapia por Rituximab dada la positividad para CD20 con excelente respuesta hasta el momento (3 ciclos) con desaparición de adenopatías. La transformación de LLC es muy rara, siendo mucho más frecuente a LDCG (Sdr Richter), no obstante la transformación a EH se produce en un 0,5-0,7% de los casos según las series, tras una mediana de 6-9 años en los casos analizados. Esta evolución ha sido también denominada "Sdr Richter tipo Hodgkin", y existen dos tipos histológicos diferenciados el tipo 1 en el cual las células de Reed-Sternberg se observan en el seno de una celularidad tipo LLC/LL (como nuestro caso) y un tipo 2 en el que se observa una celularidad reactiva típica de EH clásica. Este segundo tipo no puede considerarse simplemente como la coexistencia de dos entidades separadas dado que en los pocos casos en los que se ha realizado estudios moleculares de clonalidad han mostrado un origen común. Aunque hay discrepancia en torno a la vida media de estos pacientes (de meses a algunos años) todos coinciden que su pronóstico es peor que en la EH *de novo*, sobre todo en los que habían recibido tto con fludarabina para su LLC/LL, no obstante parece que la escala pronóstica de EH es aplicable a estos casos segregando grupos con diferente pronóstico. En los casos revisados no se ha utilizado el Rituximab para esta transformación que pudiera ser una opción dada la excelente respuesta de nuestro caso y positividad para CD20 de la célula de Reed-Sternberg en la mayoría de los casos reportados

#### PB-112

##### ESTUDIO RETROSPECTIVO DE NUESTRO CENTRO: RELACIÓN ENTRE CITOGENÉTICA Y RECAÍDAS EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Domínguez Velasco N, Rojas Noboa J, Rodríguez Fernández A, Arbelo Granados E, Kestler González K

Hospitales Universitarios Virgen Macarena- Rocío

**Introducción:** La Leucemia Linfática Crónica (LLC) es un trastorno linfoproliferativo crónico de células B. Se caracteriza por una acumulación de linfocitos funcionalmente inmunoincompetentes, de origen monoclonal. La historia natural de esta enfermedad, es muy variable, con una supervivencia inicial, desde el diagnóstico que varía de 2 a 20 años. Puede ser definida LLC refractaria como aquella con falta de respuesta inicial o la que recae en los primeros 6 meses.

**Método:** Presentamos un estudio retrospectivo sobre las características clínicas, alteraciones biológicas y genéticas, de pacientes con recaída de LLC, entre los años 2000 y 2015 en nuestro centro.

**Resultados:** El total de pacientes con LLC en nuestro centro es de 137, 85 hombres y 52 mujeres, con una edad media de 68 años y de 64 al diagnóstico. El 94% de los pacientes presentaba ECOG 0 al diagnóstico y estadios clínicos tempranos (78% 0 de RAI y 83% A de Binet). Aplicando técnicas de Hibridación *in situ* en sangre periférica, las alteracio-

nes genéticas detectadas fueron: delección 13q (15%), presencia de trisomía del cromosoma 12 (11,7%), delección del ATM (13%) y delección de p53 (18%). También se aplicaron las sondas t(11;14) para diagnóstico diferencial con linfoma del manto y t(14;18) 8%. Un 26% recibieron tratamiento alcanzando respuesta completa el 64%, un 19% tuvo una recaída y el 16% 2 o más recaídas. Podemos relacionar las alteraciones genéticas y la evolución de la enfermedad: se ha comprobado que el 40% de los pacientes que presentan recaídas tienen alteraciones genéticas. Hay una mayor tasa de remisiones completas (83%) en pacientes sin alteraciones genéticas *versus* (54%) en aquellos con presencia de alguna alteración.

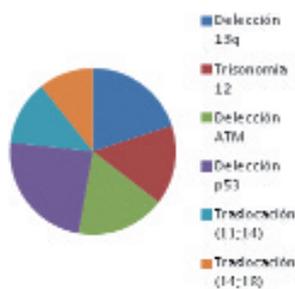


Figura 1. % de alteraciones citogenéticas.

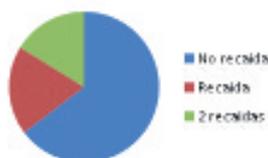


Figura 2. Recaída de pacientes que recibieron tratamiento.

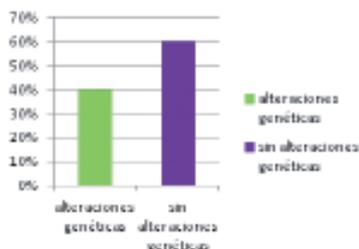


Figura 3. Recaídas y alteraciones citogenéticas.

**Conclusiones:** En el pronóstico de la LLC, clásicamente se ha tenido en cuenta los estadios según Rai y Binet, basados en la exploración física y en el recuento celular. Sin embargo, pacientes diagnosticados en estadios precoces, progresan rápidamente, por lo que deben considerarse otros factores con implicaciones pronósticas como edad, sexo, beta-2 microglobulina y citogenética. Este estudio pone de manifiesto que la presencia global (no se han analizado de manera independiente) de alteraciones genéticas se relaciona con una menor tasa de respuestas completas a los tratamientos de primera línea, así como con mayor índice de recaídas.

#### PB-113

##### SEGUNDAS NEOPLASIAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Rojas Noboa J, Dominguez Velasco N, Rodriguez Fernandez A, Kestler Gonzalez K

Hospital Universitario Virgen Macarena Virgen Del Rocío

**Fundamentos:** Se ha reportado un aumento en la frecuencia de segundas neoplasias en pacientes que presentan leucemia linfática crónica (LLC). Se ha observado en varias series que el riesgo relativo de presentar una segunda neoplasia se incrementa hasta en 2.2. De las mismas

existen diferencias en la frecuencia de su presentación y probables factores de riesgo. En esta revisión se pretende describir los casos que estudiamos en nuestro centro, así como determinar las segundas neoplasias que se han presentado en estos pacientes.

**Materiales y métodos:** Hemos revisado pacientes con LLC en el Hospital Universitario Virgen Macarena, en Sevilla desde 2001 hasta el 2014. Y se seleccionaron los casos de aquellos que desarrollan segundas neoplasias durante el proceso de su enfermedad.

**Resultados:** Se revisaron 137 pacientes diagnosticados de LLC, 15 (10,9%) han presentado otras neoplasias durante su enfermedad. De estos pacientes 11 fueron hombres y 4 mujeres. De estas neoplasias encontramos: mama (20%), colon (20%) pulmón (13%), piel (13%), tracto urinario (13%), gástrico (13%), tiroides (6%) y linfoma no hodgkin (6%). Se vio que en estos pacientes no existe asociación estadísticamente significativa entre la segunda neoplasia y las alteraciones genéticas.

**Conclusiones:** Se han descritos casos que los pacientes que presentan una LLC tienen un mayor riesgo, incluso hasta el doble, de desarrollar una segunda neoplasia. Lo que se podría deber a los efectos de la leucemia sobre el sistema inmune o incluso por alteraciones genéticas. Se debe también tratar de valorar los factores de riesgo asociados a mayor riesgo de presentar neoplasias secundarias. Tener en cuenta esta información al momento de tratar pacientes con diagnóstico de LLC, permite valorar ciertos signos y síntomas que podrían llevar al diagnóstico y tratamiento precoz de otro tipo de neoplasias.

#### PB-114

##### LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B Y ANOMALIAS CITOGENÉTICAS (FISH) - EXPERIENCIA DE 2 AÑOS E MEDIO

Paramés F, Manaças M, Nogueira Martins L, Lisboa B, Duarte C, Miranda A, Melo Cristino J

CHLN - H. S. Maria

**Introducción:** Leucemia linfática crónica B (LLC B) es una de las neoplasias linfáticas más frecuentes cuyo diagnóstico incluye: linfocitosis B absoluta en la sangre periférica ( $\geq 5 \times 10^9/L$ ) que persiste por más de tres meses (morfológicamente linfocitos maduros de pequeño tamaño); monoclonalidad de la población B circulante con inmunofenotipo específico: cadenas K o  $\lambda$  de débil intensidad, CD5+, CD 19+, CD23+, CD20+ (débil), CD79b+ (débil). En esta enfermedad 80% de los casos presentan anomalías citogenéticas detectadas por FISH que tienen implicaciones pronósticas. La mayoría de las anomalías citogenéticas de la LLC B implican a los loci ATM, p53 y 13q14 así como al cromosoma 12. La delección (del) 13 se asocia con buen pronóstico, la trisomía 12 y delATM tienen un pronóstico intermedio, mientras que la delp53 es un factor de mal pronóstico. Las delecciones de MYB (6q) y las translocaciones IgH también tienen un valor pronóstico intermedio.

**Desarrollo:** Con este trabajo pretendemos estudiar las alteraciones citogenéticas más frecuentes en los pacientes con LLC B confirmada, diagnosticados en el laboratorio de hematología del Servicio de Patología Clínica, Hospital de Santa Maria, Lisboa, desde 14/10/2012 hasta 28/04/2015. Fue utilizada una muestra de 125 pacientes con LLC confirmada, 76 del sexo masculino e 49 del sexo femenino (edad promedio 67,6 años, mínima de 39 e máxima de 92). La metodología FISH utilizada incluyó las siguientes sondas: Vysis® LSI ATM (11q22.3) Spectrum Orange, Vysis® LSI MYB (6q23) SpectrumAqua, Vysis® LSI TP 53 (17p13.1) Spectrum Orange, Vysis® D13S319/13q34, Vysis® CEP 12 Spectrum Orange, Vysis® LSI IGH Dual Color Break Apart Rearrangement. En la muestra estudiada 37 (29%) individuos no presentaron ninguna alteración citogenética diagnosticada por esta metodología; 55 pacientes (44%) mostraron del13q, 23 (18%) mostraron anomalías de la IGH, 19 (15%) tenían del11q, 15 (12%) tenían trisomía 12, 8 (6%) mostraron del17p y 3 (2%) mostraron del6q. En nuestra muestra, las alteraciones citogenéticas más veces asociadas son las del13q con del11q y las del13q con anomalía de la IGH: tuvimos 8 individuos (6%) que presentaron cada una de las asociaciones.

**Conclusión:** La técnica FISH permite detectar anomalías cromosómicas en células que no están en división y establecer el pronóstico así como el seguimiento de la LLC B. La anomalía citogenética más frecuentemente detectada fue la del13q, que está de acuerdo con lo descrito en la literatura.

**PB-115**

**LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA/LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS: EXPERIENCIA DE 10 AÑOS**

Ferreira G, Mendes MJ, Saturnino H, Maia T, Azevedo J, Araújo LF, Almeida JC, Duarte M, Ribeiro ML

*Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra*

**Introducción:** La leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico (LLC/LLCP) de células pequeñas es una enfermedad heterogénea en su forma de presentación: de pacientes asintomáticos a formas clínicamente agresivas.

**Objetivos:** Analizar una población de pacientes con LLC/LLCP: sus características clínicas y biológicas, terapéutica, con respectiva tasa de respuesta y la supervivencia global.

**Casos clínicos y metodología:** Revisión de datos clínico-analíticos de 151 pacientes con LLC/LLCP entre Enero/2004 y Agosto/2014. Mediana de seguimiento: 1579.92 días. Estadiamiento siguiendo la clasificación de Rai; respuesta al tratamiento utilizando los criterios de respuesta del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Resultados analizados utilizando análisis descriptivo, test de Mann-Whitney U, análisis de Kaplan-Meier y regresión de Cox (*software SPSS20*).

**Resultados:** Muestra de 151 pacientes con edad media de 69,12 años, min 35, máximo 93, DP ± 11,3; mujeres 70.76 años; hombres 67.90 años, valor p 0,501. Predominio masculino (58%). El 90% de los pacientes fueron diagnosticados en análisis de rutina, 26% tenían adenopatías y 6% síntomas B. Las características de laboratorio al diagnóstico se resumen en la tabla 1. Cerca de la mitad de los pacientes tenían del 13q antes del inicio del tratamiento (técnica de FISH). Anormalidades citogenéticas de alto riesgo: del17p 16% de los pacientes; del 11q 3%. ZAP70 positivo en el 10% de los pacientes. La mayoría de los pacientes pertenecían a estadios de riesgo bajo e intermedio (estadio O Rai: 66,89%; estadio I: 21,1%). Inicialmente, 85% pacientes permanecieron en observación sin tratamiento, pero 26% reunieron criterios de inicio de tratamiento. En este grupo el tiempo medio entre el diagnóstico e inicio de terapéutica fue de 3 años. 7,75 años después del diagnóstico, el 95% de los pacientes inició algún tipo de tratamiento. Los protocolos de tratamiento de primera línea incluyan mayoritariamente ciclofosfamida, cloranbucil (29,31% pacientes). El 35% de los pacientes cumplió más de una línea terapéutica; 54,76% obtuvieron respuestas parciales/completas; enfermedad estable en el 14.29% y progresiva en el 26.19%. 25% de los pacientes han fallecido con una mediana de edad de 75,40 años. Media de tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte: 26,62 meses. Hay una probabilidad de 98,3% de sobrevivir 912 días; 92,8% de sobrevivir a 2482 días después del diagnóstico. La supervivencia global a los 10 años fue del 35%. El sexo masculino (p valor 0,004), 11q del (valor de p 0) y ZAP70 (valor p 0) eran factores de riesgo de muerte.

**Tabla 1. Características de laboratorio**

Parámetros	% pacientes	Media	Mediana	DP	Min	Max	95% IC
Linfocitos (x10e9/L)		2,8	13,69	60,81	4,2	465,53	9,81-41,79
Trombocitopenia	22	108,67	130	45,57	2	148	92,51-124,83
Anemia (g/dL)	24	11,31	11,7	1,76	5	13,4	10,71-11,90
Aumento B2-microglobulina	23	3,4	3,28	1,27	2,51	7,39	3,30-4,18

**Conclusiones:** La LLC/LLCP es un linfoma B de bajo grado, de comportamiento clínico heterogéneo, con pacientes que necesitan tratamiento inmediato y otros que son asintomáticos durante décadas. Una monitorización cuidadosa de los datos clínicos y analíticos de nuestros pacientes fue fundamental en la determinación del momento adecuado para iniciar el tratamiento. La ciclofosfamida, en combinación con otros fármacos, fue el medicamento más usado en primera línea. Más de la mitad de los pacientes respondieron bien al tratamiento. La supervivencia global a los 10 años fue del 35%. Sexo masculino, presencia de del 11q y de ZAP 70 fueron factores de riesgo para la mortalidad en nuestra población.

**Síndromes Mielodisplásicos**

**PB-116**

**ANÁLISIS DE LA RENTABILIDAD DEL ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA EN PACIENTES CON ANEMIA**

Gómez Toboso D, García Ballesteros C, Amigo Garcia V, Sancho Tello R, Mayans Ferrer JR

*Hospital Arnau de Vilanova (Valencia)*

**Introducción:** El estudio medular (aspirado y/o biopsia) es el método de elección para el estudio de anemias de origen central y se considera necesario, asociado a otras exploraciones para el correcto diagnóstico etiológico de una mayoría importante de las anemias.

**Material y Métodos:** Partiendo de las solicitudes de los estudios medulares en las cuales constaba el diagnóstico de anemia, unido o no a otros hallazgos clínicos o biológicos, se han obtenido datos de 226 pacientes entre mayo de 2005 y marzo de 2012. Se han analizado los resultados del estudio medular, datos biológicos, otros datos relacionados con la anemia y los diagnósticos finales del episodio.

**Resultados:** Del total de los pacientes analizados (n=226), la petición del estudio medular se debía a anemia como único hallazgo biológico en el 40,7% de los casos. Anemia y otra citopenia asociada, bien neutropenia o trombopenia, en el 13,4% de los casos, por pancitopenia en el 17,8% y anemia asociada a otros diagnósticos en el 28,1% restante. El 12,3% de los pacientes tenía valores elevados de creatinina (definida por un valor superior a 1,5 mg/dl). La tinción de Perls mostró patrón de ferropenia en el 20,3% de los casos, mientras que sólo un 7,7% tenía descenso de ferritina. Un 15,2% de los pacientes tuvo déficit de vitamina B12 o ácido fólico. Las conclusiones más frecuentes del aspirado medular fueron: sin alteraciones o con alteraciones morfológicas inespecíficas, 43,8%. Anemia ferropénica en el 4,9%; anemia con patrón secundario a proceso crónico en el 4% de los casos y citopenia refractaria con displasia uni o multilínea en el 11,5%. Cuando la única razón de la petición de análisis de médula ósea fue anemia (n=89), el 58,4% de las médulas analizadas fueron normales o con alteraciones inespecíficas. El 6,7% fueron anemias ferropénicas, y sólo el 16,9% fueron síndromes mielodisplásicos. Al analizar la edad del paciente frente al resultado de la médula ósea, 15 pacientes fueron diagnosticados de síndrome mielodisplásico con una media de edad de 80,4 años, y el resto tuvo una media de edad de 72 años (p=0,009). De los pacientes a los que se les solicitó el estudio de médula ósea por insuficiencia renal crónica, sólo el 10% de éstos, tuvieron además un SMD.

**Conclusión:** Por último concluir, que en las solicitudes de estudio de médula ósea ante un hallazgo de hemograma con pancitopenia o bicitopenia (anemia y trombopenia o neutropenia) el 30% de los pacientes fueron diagnosticados de SMD, frente al 17% de SMD diagnosticados a partir de un hemograma con diagnóstico de anemia como única citopenia.

**PB-117**

**ANEMIA REFRACTARIA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO Y TROMBOCITOSIS, ¿UNA ENFERMEDAD CON ENTIDAD PROPIA?**

Solan Blanco L, Ballesteros M, Encinas C, Font P, Macías G, Osorio S, Pérez I, Escudero A, Díez-Martín JL

*Hospital General Universitario Gregorio Marañón*

**Introducción:** La anemia refractaria con sideroblastos en anillo con trombocitosis (ARSA-T) es una entidad poco frecuente que se encuentra clasificada de forma provisional como una neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa inclasificable según la OMS 2008. Se define como la presencia de anemia con rasgos diseritropoyéticos con ≥15% de sideroblastos en anillo, ausencia de blastos en sangre periférica con <5% en médula ósea, y trombocitosis ≥450x10<sup>9</sup>/L con proliferación de megacariocitos grandes y atípicos. Se deben excluir casos con del(5q), t(3;3)(q21;q26) o inv(3)(q21;q26) así como los casos que presenten fusión BCR-ABL1.

**Métodos:** Describimos 8 pacientes (5Hombres/3Mujeres) diagnosticados de ARSA-t en nuestro centro desde Octubre de 2006 hasta Abril de 2015.

**Resultados:** La edad media al diagnóstico fue de 76 años (64-89). El 50% estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico mientras que el resto presentaban astenia y síndrome constitucional. El 50% (4/8) de los

pacientes fue JAK2 positivo y el 12% (1/8) MPL positivo. Presentamos los resultados comparando los pacientes JAK2 positivos con los JAK2 negativos (Tabla1). Todos los pacientes recibieron antiagregación con adiro así como tratamiento citorreductor con Hydrea (7/8) o Lenalidomida(1/8). Éste último fue refractario y continuó con Hydrea como tratamiento de segunda línea. Todos los pacientes Jak2 negativos precisaron Eritropoyetina. El tiempo medio de seguimiento de los 8 pacientes es de 40 meses (4,3-101,2). No se documentó ningún evento trombótico ni hemorrágico. Uno de los 8 pacientes falleció por otra causa no relacionada con la enfermedad. En el momento actual se está realizando estudio de las alteraciones en SF3B1.

Tabla 1.

	Tabla 1. Comparación de pacientes JAK2 positivos y JAK2 negativos	
	JAK2 POSITIVO n(%)	JAK2 NEGATIVO n(%)
Total pacientes, n(%)	4(50)	4(50)
Leucocitos x9/L, media(rango)	6790(5700-11900)	8725(6000-12100)
Hemoglobina g/dL, media(rango)	12.7(9.4-14.3)	10.4(9.6-11.7)
Volumen Corpuscular Medio fL, media(rango)	92.1(80-120.3)	98.2(94.7-100.5)
Plaquetas(P) /µL diagnóstico, media(rango)	734000(467000-1014000)	483500(361000-398000)
P /µL a los 3 meses, media(rango)	508250(260000-947000)	480500(331000-686000)
P /µL a los 6 meses, media(rango)	481750(234000-831000)	397750(213000-557000)
Cariotipo		
Normal, n(%)	4(100)	3(75)
Trisomía cromosoma 8, n(%)	0(0)	1(25)
Tratamiento con Eritropoyetina, n(%)	1(25)	4(100)
Necesidad transfusión Concentrado de Hematías (CH), n(%)	2(50)	3(75)
Media CH/año	1	3

**Conclusiones:** En nuestra serie, y acorde con la literatura, los pacientes JAK2 positivos presentan al diagnóstico niveles mayores de hemoglobina y plaquetas, menores de Volumen Corpuscular Medio y sideroblastos en anillo. Pese a no conseguir un control estricto de la cifra de plaquetas (<400000/µL), lo que ponemos en probable relación con la mayor anemización de estos pacientes con tratamiento citorreductor, ninguno de nuestros pacientes presentó complicaciones trombóticas. No hemos documentado ninguna evolución a Leucemia Mielóide Aguda durante el seguimiento. Con características intermedias entre síndrome mieloproliferativo crónico y síndrome mielodisplásico la ARSA-T parece ser que se comporta como una entidad propia.

## PB-118

### INFECCIONES EN PACIENTES TRATADOS CON 5 AZACITIDINA (AZA): CARACTERÍSTICAS PRONÓSTICO

Ortiz Zuluaga S, Javier K, Villegas C, Orero MT, Pérez P, Collado R, Roig M, Ivars D, Luna I, Linares M

Hospital General Universitario Valencia

**Introducción:** AZA es efectiva en el tratamiento de síndromes mielodisplásicos (SMD), SMD/mieloproliferativos (SMD/MP) y leucemias agudas mieloblásticas (LMA) aunque se asocia a neutropenia y riesgo de infección, aunque con pocos estudios a este respecto. Nuestro objetivo es revisar las infecciones asociadas a tratamiento con AZA y sus características.

**Metodos:** Entre 2009 y 2015 hemos tratado en nuestro Servicio 38 pacientes con AZA(22 hombres y 16 mujeres), con una mediana de 73 años (35-89), 20 con SMD, 11 SMD/MP y 7 LMA. Evaluamos los datos al diagnóstico de hemograma, índice pronóstico internacional revisado (IPSS-R) y su relación con el desarrollo de infección. Se valoraron la toxicidad hematológica, los procesos infecciosos que requirieron ingreso hospitalario, así como su implicación sobre la supervivencia.

**Resultados:** Se administraron un total de 203 ciclos (199 con esquema 5+2 y 4 con esquema de 5 días), con una mediana de 4 (intervalo 1-15). Se produjo neutropenia grado 3-4 en el 63% de pacientes (SMD 68%, SMD/MP 22% y LMA 100%), 12 (31,6%) presentaron al menos una infección con ingreso durante el tratamiento, con un total de 17 episodios( 8,4 % de los ciclos), 8 de ellos (47%) con neutropenia. El número de infecciones por ciclo fue de 7/38 (18,4%) tras 1º ciclo, 4/33 (12,2%) tras 2ª, 3/28 (10,7%) tras 3º, 3/55 (5,4%) tras 4ª-6ª ciclo y sin infecciones a partir del 7º ciclo. Al diagnóstico los pacientes con infección no muestran diferencias en los niveles de hemoglobina, plaquetas y tasa de respuesta pero si un nivel de neutrofilos inferior y una tendencia a peor IPSS-R (tabla). La infección fue respiratoria en 4 episodios (3 neumonías), urinaria en 3, digestiva en 3 (colecistitis), 3 cutáneas y partes blandas, 1 pleuropéricaditis y 3 sin foco. Se detectó el agente causal en 8 episodios (7 bacterianos y 1 vírico). En 15 episodios se resolvió el cuadro y en 2

falleció el paciente. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia desde el inicio de AZA entre pacientes con o sin infección (medianas 8 y 13 meses; log-rank p=0,40).

Tabla 1.

INFECCI ON	Neutr. (x10 <sup>9</sup> /L ) media	SM D	SMD/M P	LMA	IPSS-R muy alto- alto/resto	Respuesta Si/No (34 valorables)
SI: 12	3,35	7	3	2	5/1	2/10
NO: 26	0,89	13	8	5	6/7	8/14
	P=0,049		p=0,89		p=0,17	p=0,43

**Conclusion:** A pesar de la elevada frecuencia de neutropenia con AZA, la incidencia de infecciones graves solo la hemos observado en un tercio de pacientes, generalmente en los primeros ciclos y la mayoría de ellas resueltas con tratamiento. La mortalidad es baja lo que puede justificar la ausencia de impacto sobre la supervivencia.

## Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas

### PB-119

#### VALORACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA

Segura Díaz A, Yus Cebrian MF, Recasens Flores V, Parra Salinas I, Calvo Villas JM, Caballero Navarro G, Rubio Martínez A, Delgado Beltrán P

Hospital Universitario Miguel Servet

**Introducción:** La PV es una neoplasia mieloproliferativa crónica Philadelphia negativa, definida por los criterios OMS 2008, que se encuentra asociada a eventos trombóticos y hemorrágicos (ETH). La prevención de estos ETH incluye junto al tratamiento citorreductor, flebotomías, tratamiento antiagregante/anticoagulante y control estricto de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) con el fin de disminuir la morbi-mortalidad asociada.

**Objetivo:** Analizar el riesgo cardiovascular (RCV) actual en pacientes que fueron diagnosticados de PV (según criterios OMS) utilizando la "Escala de RCV en Trombocitemia Esencial" (tablas de Framingham de RCV calibradas para medir el RCV en pacientes con neoplasias mieloproliferativas).

**Pacientes y Métodos:** Entre Enero y Mayo de 2015 hemos analizado 43 pacientes (ptes) (15 ♂ y 28 ♀) controlados en nuestro hospital, diagnosticados de PV en los últimos 25 años. Las variables estudiadas fueron edad, sexo, tensión arterial sistólica y diastólica, diabetes mellitus, tabaquismo, colesterol total y HDL. Determinación del RCV mediante "Calculadora de FRCV en TE" que estratifica a los pacientes en RCV bajo (riesgo <5% de padecer un evento cardiovascular), moderado (5-9,9%), alto (10-14,9%) y muy alto (≥15%). Se desestimaron 17 pacientes con edades extremas, lo cuales fueron clasificados directamente como alto riesgo (esta escala sólo permite analizar a pacientes hasta 74 años).

**Resultados:** La edad media actual de la serie es 68 años, 53 años (40-93) en hombres y 45 años (38-83) en mujeres. De los 43 pacientes sólo fue posible analizar 26 pacientes con la calculadora de FRCV. La edad media del grupo analizado fue 68 años (38-74) (12 ♂ y 24 ♀). El FRCV predominante fue la hipertensión arterial (HTA) (80% de los pacientes analizados). En la tabla 1 se muestra la clasificación del grupo de estudio por edad y categoría de riesgo. Los FRCV que se registraron con más frecuencia en los grupos de riesgo fueron: 1. Riesgo bajo: tabaquismo (1 pte) y dislipemia (1 pte); 2 Riesgo moderado: 4 ptes con hipertensión arterial (HTA); 3. Alto riesgo: 15 ptes con HTA y 4. Muy alto riesgo: 2 ptes con diabetes y 2 con HTA.

Tabla 1. Riesgo cardiovascular en los pacientes afectos de PV

	Riesgo cardiovascular							
	Bajo		Moderado		Alto		Muy alto	
	n	%	N	%	n	%	n	%
Riesgo %	5	20,3	10	37,7	7	20,3	4	21,7
Edad < 45	2	40,0	0	0	0	0	0	0
45 a 60	3	60,0	2	20,0	2	28,57	2	50,0
>60	0	0	8	80,0	5	71,43	2	50,0

**Conclusiones:** Los pacientes con PV siguen presentando mayoritariamente un riesgo moderado según la escala de RCV en Trombocitemia Esencial. Los pacientes más jóvenes se incluyen en el grupo de riesgo bajo mientras que los pacientes de mayor edad se incluyen en grupos de mayor riesgo cardiovascular. Durante el seguimiento de la enfermedad es crucial el control de los factores de riesgo cardiovasculares para la prevención de ETH, en los pacientes diagnosticados de PV, con mayor exigencia en pacientes más ancianos.

### PB-120

#### TÉCNICAS DE BIOLÓGIA MOLECULAR APLICADAS A LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL (TE): DETERMINACIÓN DE LAS MUTACIONES JAK2 V617F Y CALRETICULINA. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Vara Pampliega M, Diez H, Moretó A, Sierra C, Piñan MA, Iruin G, García Ruiz JC

Hospital Universitario de Cruces

**Introducción:** Los avances en biología molecular y la tecnología de secuenciación han ampliado la comprensión de las neoplasias mieloproliferativas primarias como la TE. El mayor avance se produjo en el año 2005 cuando se describió la mutación JAK2 V617F que presentan alrededor del 60% de los pacientes diagnosticados de TE. Posteriormente se han descrito mutaciones del gen MPL (encontrado en un 5-10% de las TE) y del gen de la Calreticulina (CALR), involucrada en 50-70% de los pacientes con TE JAK2 y MPL negativas y que, además, tiene un valor pronóstico, ya que se asocia con pacientes más jóvenes, mayor recuento plaquetar al diagnóstico y menos eventos trombóticos con mayor supervivencia.

**Métodos:** Análisis descriptivo y observacional de la frecuencia de las mutaciones JAK2 y CALR en pacientes con TE en la población de un hospital de tercer nivel y su correlación con la edad y recuento plaquetar al diagnóstico.

**Resultados:** Se han analizado 105 pacientes diagnosticados de TE entre los años 1989 y 2015. 60 fueron mujeres (57%). La mediana de edad al diagnóstico fue 70 años. 48 pacientes (46%) presentaron la mutación del JAK2. De éstos, 28 (58%) fueron mujeres. La mediana de edad al diagnóstico fue 72 años. Presentaron una media de 790.660 plaquetas/μL (420.000-1.375.000). De los 57 pacientes JAK2 negativos, 7 (12%) fueron CALR positivos. 3 de ellos fueron mujeres (42%). La mediana de edad al diagnóstico fue 65 años. La media de plaquetas al diagnóstico fue 872.285 plaquetas/μL (646.000-1.594.000). 26 pacientes (46%) dentro de los JAK2 negativos, fueron CALR negativos, entre los cuales hubo 15 (58%) mujeres. La mediana de edad al diagnóstico fue de 57 años. Al diagnóstico presentaron una media de 788.076 plaquetas/μL (483.000-1.784.000). 22 pacientes (39%) están pendientes de estudio de la mutación CALR. Los pacientes JAK2 y CALR negativos están pendientes de la realización de la mutación del MPL.

**Conclusiones:** En nuestra población de 105 pacientes con TE, tal y como se describe en la literatura, hemos encontrado un predominio de mujeres afectadas, un 57 % dentro de toda la población y un 58% dentro de los JAK2 positivos. Además, es sabido que los pacientes con CALR mutado tienen un mayor recuento de plaquetas al diagnóstico, como corrobora nuestro estudio demográfico. Las mutaciones del CALR y del MPL que quedan pendientes de realizar a algunos de los pacientes de nuestra población, nos permitirán ser capaces de pronosticar los eventos trombóticos y la supervivencia de nuestros pacientes de una forma más precisa.

### PB-121

#### RUXOLITINIB, UNA ALTERNATIVA EFICAZ PARA LA MIELOFIBROSIS. DESCRIPCIÓN DE 16 CASOS

Guerrero Fernández L<sup>1</sup>, Sanchez Argüello D<sup>1</sup>, Martínez Carballeira D<sup>2</sup>, Álvarez Manceño F<sup>2</sup>, De Brabandere C<sup>1</sup>, Antuña Santurio C<sup>1</sup>, Sarasa Valdes M<sup>1</sup>, Robles Marinas V<sup>1</sup>, Díaz Trapiella A<sup>1</sup>, Ordoñez Fernández B<sup>1</sup>, Fernández Canal C<sup>1</sup>, Fernández González A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Cabueñes, <sup>2</sup>Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** La Mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa que se caracteriza por fibrosis progresiva de la médula ósea, lo que produce citopenias, esplenomegalia y síntomas constitucionales, condicionando una muerte temprana. La mediana de supervivencia es de 35 y 16 meses para los pacientes pertenecientes al grupo de riesgo intermedio-2 y alto riesgo respectivamente, según el DIPSS Plus<sup>1</sup>. El único tratamiento potencialmente curativo es el trasplante alogénico. Ruxolitinib, un inhibidor selectivo de JAK 1 y JAK2, ha demostrado beneficio clínico en el tratamiento de pacientes con MF mediante la reducción del tamaño del bazo, disminución o desaparición de los síntomas y por tanto, mejora de la calidad de vida<sup>2</sup>.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo mediante la revisión de la historia clínica de 16 pacientes con diagnóstico de MF entre 2010-2014, que recibieron tratamiento oral con Ruxolitinib (media 17 meses, rango 4-34). Se analizó el porcentaje de pacientes que obtuvieron reducción del bazo tras el tratamiento mediante el análisis estadístico t-student. Además se evaluaron los datos demográficos, desaparición de los síntomas y los efectos secundarios relacionados con el tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron a 16 pacientes con una media de edad de 62,1 años (rango 50-70), 9 hombres y 7 mujeres (relación 1,3:19); 9 con MF Primaria, 4 con MF post-trombocitemia esencial, 2 post-policitemia vera y 1 post-policitemia vera y leucemia mieloide crónica. El tamaño medio del bazo fue de 20,5 cm. Sobre el índice pronóstico, 4 pacientes pertenecían

al grupo de riesgo intermedio-1, 11 intermedio-2 y 1 riesgo alto. 12 pacientes presentaban mutación JAK2 (V671F). 1 asociaba reordenamiento del gen bcr-abl. De los 4 pacientes con JAK2 negativo, 2 presentaban mutación de CARL. En cuanto al tamaño del bazo, 11 (68,8%) pacientes experimentaron disminución con una reducción media del 12% y mediana de 16%; 5 (31,2%) no obtuvieron respuesta ( $P=0,6$ ). 3 presentaron mejoría de los síntomas y 6 consiguieron la desaparición de los mismos. Se reportó un caso de transformación a leucemia mieloide aguda en un paciente sin respuesta a ruxolitinib tras 8 meses de tratamiento, siendo exitus después de la suspensión del fármaco. La supervivencia media global fue de 34 meses. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia y respuesta del bazo en relación con el grupo pronóstico, tipo de MF o presencia de la mutación de JAK2. Las anomalías hematológicas más comunes fueron trombocitopenia y anemia, que se lograron revertir con una reducción de la dosis o interrupción temporal del tratamiento.

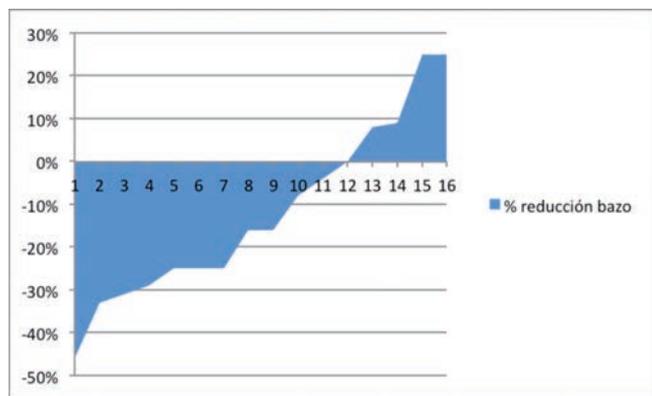


Figura 1.

**Conclusiones:** La terapia con ruxolitinib se ha asociado con la reducción marcada y duradera de la esplenomegalia y de los síntomas relacionados con la enfermedad en gran parte de los estudios. En esta revisión no se demostró una reducción estadísticamente significativa. Sin embargo, el 68,8% de los pacientes obtuvieron respuesta, lo que se tradujo en una mejoría en la calidad de vida, provocando unos efectos tóxicos modestos y reversibles al disminuir la dosis, sin perder eficacia en la mayoría de los pacientes.

## Bibliografía

- Naseema Gangat *et al.* DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. *Journal of Clinical Oncology*. 10.1200/JCO.2010.32.2446.
- Srdan Verstovsek *et al.* A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N ENGL MED* 366;9. March 1, 2012.
- Srdan Verstovsek *et al.* Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood* 120;6. 9 august 2012.

## PB-122

### PERFIL TROMBÓTICO Y HEMORRÁGICO EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA

Yus Cebrian F, Segura Díaz A, Parra Salinas I, Recasens Flores V, Calvo Villas JM, Caballero Navarro G, Rubio Martínez A, Delgado Beltrán P

Hospital Universitario Miguel Servet

**Introducción:** La policitemia vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa crónica que puede asociarse a eventos trombóticos y hemorrágicos (ETH). La mutación del gen JAK2 (V617F/exón 12) se detecta hasta en un 90% de los pacientes. Los factores de riesgo (FR) asociados a trombosis en la PV son: edad >60 años, antecedentes de trombosis, FR cardiovasculares asociados y detección de la mutación en JAK2. Los FR asociados a complicaciones hemorrágicas en la PV son: historia de sangrado y recuento plaquetar superior a  $1500 \times 10^9/L$ .

**Objetivo:** Analizar el perfil clínico y analítico de las complicaciones trombóticas y hemorrágicas en pacientes diagnosticados de PV según criterios diagnósticos OMS 2008.

**Pacientes y Método:** Se incluyen 43 pacientes vivos (15 ♂ y 28 ♀) diag-

nosticados de PV en nuestro centro entre 1990 y 2015. Se analizan las variables demográficas de los pacientes, la presencia leucocitosis (leucocitos  $>9.5 \times 10^9/L$ ), elevación del hematocrito  $>45\%$  y/o del recuento plaquetar  $>450 \times 10^9/L$ , niveles de colesterol, LDH y eritropoyetina sérica. El tamaño del bazo se midió mediante estudio ecográfico abdominal. En caso de ETH se recogió su localización, la severidad y la terapia administrada.

**Resultados:** La edad media al diagnóstico de la enfermedad fue 61 años (rango 67, 23-90) con predominio de hombres en el grupo de <60 años (8 ♂ y 5 ♀) y de mujeres en los >60 años (7 ♂ y 23 ♀). Se produjeron 32 ETH, siendo 25 trombosis (78,1%) y 7 hemorragias (21,9%). La ratio entre trombosis arteriales y venosas fue 1,77. Catorce pacientes tuvieron 18 complicaciones trombóticas (12 arteriales y 6 venosas) previas al diagnóstico de PV, y 6 pacientes tuvieron siete trombosis (4 arteriales y 3 venosas), a pesar de recibir tratamiento, 2 con flebotomías, 4 con hidroxiurea, 6 con ácidoacetilsalicílico (100 mg/día). La localización de las trombosis se expone en la Tabla 1. Cuatro pacientes sufrieron 5 hemorragias (4 digestivas y 1 ORL) previas al diagnóstico de PV. En el seguimiento un paciente tuvo una hemorragia cerebral y otra una hemorragia ginecológica mientras recibían terapia combinada con hidroxiurea y ácidoacetilsalicílico 100 mg

Tabla 1. Localización de los episodios trombóticos

	Trombosis previas al diagnóstico	Trombosis posteriores al diagnóstico	TOTAL Trombosis
	N (%)	N (%)	N (%)
<b>TROMBOSIS ARTERIALES</b>	<b>12 (48%)</b>	<b>4 (16%)</b>	<b>16 (64%)</b>
• Trombosis Cerebrales (ACVA, AIT)	6 (24%)	0	6 (24%)
• Trombosis Cardiovascular	5 (20%)	1 (4%)	6 (24%)
• Trombosis arteria renal	1 (4%)	0	1 (4%)
• Trombosis arterial extremidades	0	3 (12%)	3 (12%)
<b>TROMBOSIS VENOSAS</b>	<b>6 (24%)</b>	<b>3 (12%)</b>	<b>9 (36%)</b>
• TVP en extremidades	2 (8%)	2 (8%)	4 (16%)
• Tromboembolismo pulmonar	0	1 (4%)	1 (4%)
• Trombosis en vena cava inferior	1 (4%)	0	1 (4%)
• Trombosis venosa ocular	2 (8%)	0	2 (8%)
• Trombosis esplenoportal	1 (4%)	0	1 (4%)
<b>TROMBOSIS TOTALES</b>	<b>18 (72%)</b>	<b>7 (28%)</b>	<b>25 (100%)</b>

**Conclusiones:** En nuestra serie las trombosis arteriales de localización cerebral y cardiovascular fueron más frecuentes que las venosas, y las hemorragias más evidenciadas fueron las mucosas en concordancia con lo ya descrito en la literatura. Un 15% de los pacientes con PV desarrollaron una trombosis arterial o venosa en su evolución a pesar del tratamiento específico de la enfermedad y del uso de antiagregantes. Es necesario, en base a estos datos, una mejor estratificación del riesgo en la PV y valorar individualmente el riesgo de trombosis en los pacientes con PV.

## PB-123

### PACIENTE CON LMC Y RECAÍDA EXTRAMEDULAR TRAS TPH Y DASATINIB

Torres Miñana L, Cruz N, Bilbao C, Galindo C, Gomez-Casares MT, Molero T

HUGC Dr Negrín

**Introducción:** El pronóstico de la LMC en fase blástica o acelerada es sombrío. Por este motivo las guías europeas recomiendan un tratamiento inicial con inhibidores tirosinasa (ITKs), seguido de trasplante de PHSP en primer lín en pacientes candidatos. El uso de ITKs en etapas avanzadas de la enfermedad produce con mayor frecuencia que en fase crónica la aparición de resistencias al tratamiento, en parte por la selección de clonas con mutaciones en el dominio quinasa BCR-ABL. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada en fase acelerada, tratada con Dasatinib y trasplante alogénico de PHSP, con posterior recaída extramedular en SNC con presencia de la mutación F317L.

**Métodos:** El estudio de mutaciones en el dominio quinasa del transcrito de fusión BCR-ABL se realizó mediante secuenciación por el método de Sanger.

**Caso clínico:** Paciente mujer de 37 años, diagnosticada en Febrero de 2014 de LMC fase acelerada. Inició tratamiento con Dasatinib alcanzando respuesta completa hematológica y respuesta molecular grado 4,5 en un mes. Posteriormente recibió trasplante alogénico conven-

cional. A partir del día +138 post-TPH comienza a elevar los niveles de BCR-ABL, por lo que se decide retirada progresiva de la inmunosupresión. En la reevaluación del día +180, la paciente se encontraba en remisión completa hematológica, quimerismo mixto y pérdida de la respuesta molecular (BCR-ABL IS 2,3%) reiniciando tratamiento con Dasatinib, lográndose respuesta molecular mayor. En el día +243, la paciente comienza con síntomas neurológicos inespecíficos y cefalea. Dada la sospecha de recaída en SNC se realiza un TAC de cráneo y punción lumbar. El TAC fue normal y en el LCR se observó un 13% de blastos linfoides con niveles de BCR-ABL IS del 28%. Se analizaron las mutaciones del BCR-ABL en el LCR, y detectando la presencia de la mutación F317L, la cual no estaba presente en la médula ósea. En este momento los niveles de BCR-ABL IS en sangre periférica eran de 0,0032% (MR 4.5). Decidimos analizar la presencia de mutaciones en sangre periférica al diagnóstico no encontrándose ninguna. Los pacientes con LMC y recaída molecular post-trasplante pueden recibir tres tipos de tratamiento: ITKs, infusión de linfocitos del donante (ILD) o ambos. La literatura no ofrece datos concluyentes a favor de ninguna de estas estrategias. En nuestro caso cuando los niveles de BCR-ABL aumentaron por primera vez, se propuso tratar con ILD, pero dada la buena respuesta inicial a Dasatinib, se decidió reintroducirlo y evaluar respuesta. Probablemente el tratamiento con Dasatinib provocó la selección de una mutación parcialmente resistente favoreciendo la recaída en el SNC, a pesar de que el Dasatinib es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica.

**Conclusiones:** No está clara la mejor estrategia para el tratamiento de las recaídas moleculares post-trasplante en los pacientes con LMC. Pensamos que cuando el trasplante es en fases avanzadas de la enfermedad un abordaje de la recaída que incluya la ILD podría ser más eficaz. El LCR es una muestra adecuada para medir niveles de BCR-ABL y detectar mutaciones.

**PB-124**

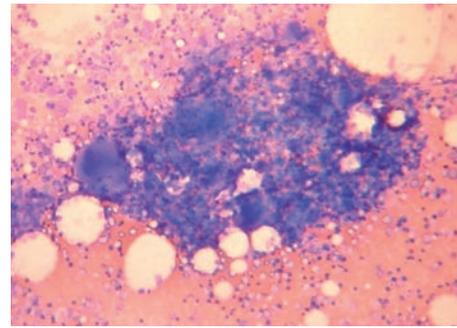
**MIELOLIPOMA ADRENAL EN PACIENTE CON SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVO CRÓNICO TIPO TROMBOCITEMIA ESENCIAL. CASO CLÍNICO**

Vilches Moreno AS, Monteagudo Saiz M<sup>AD</sup>, Sanchez-Calero Guilarte J, Mestre de Juan M<sup>AJ</sup>, Latorre Gonzalez A

Hospital Universitario de Móstoles

**Introducción:** El mielolipoma es un tumor benigno raro constituido por elementos hematopoyéticos en distintos estadios de maduración y tejido adiposo, que se localiza frecuentemente a nivel de la glándula suprarrenal y de forma menos habitual se puede encontrar a nivel extra-adrenal. Presentamos un caso de mielolipoma adrenal hallado de forma incidental en un paciente diagnosticado de síndrome mieloproliferativo crónico tipo trombocitemia esencial.

**Descripción del caso clínico:** Mujer de 69 años diagnosticada de Trombocitemia Esencial JAK2 V617F positiva en 2004 en seguimiento en consultas de Hematología, asintomática y con buen control analítico. De forma paralela, la paciente es estudiada en otorrinolaringología por una lesión en base de lengua sin datos de malignidad. Mediante los estudios complementarios solicitados por éstos especialistas, se objetiva de forma incidental en CT la presencia de masas suprarrenales bilaterales de densidad heterogénea con abundante tejido graso así como de partes blandas siendo sugestivas de mielolipoma. La masa dependiente de la suprarrenal derecha presenta un tamaño de 4.4x4x3 cm de diámetro y la izquierda es de gran tamaño, bilobulada y presenta unos diámetros de 15x10x11 cm con pequeña calcificación milimétrica y condicionando desplazamiento de las estructuras adyacente, principalmente del riñón izquierdo. Se realiza suprarrenalectomía izquierda describiéndose en el estudio anatomopatológico una lesión con abundante tejido adiposo y focos de hematopoyesis sugerente de mielolipoma. Además, se objetiva un aumento de la hematopoyesis habitual y un incremento llamativo de megacariocitos similar a la morfología objetivada a nivel de la médula ósea al diagnóstico de la trombocitemia esencial. Finalmente, se realiza estudio de Biología Molecular de la lesión extirpada (PCR en tiempo real cuantitativa), que demuestra positividad para la mutación V617F del gen JAK-2 tanto en la porción hematopoyética como en la de tejido adiposo, siendo menos intensa en ésta última. Actualmente, la paciente recibe tratamiento mielosupresor con hidroxiurea y está en seguimiento de la masa adrenal derecha, que se mantiene por el momento sin cambios.



**Figura 1. Médula ósea hiper celular con incremento de megacariocitos**



**Figura 2. Corte coronal de TC abdominopélvico que muestra gran masa a nivel suprarrenal izquierdo, bilobulada de 15x10x11 cm, desplazando estructuras adyacentes**

**Conclusiones:** El mielolipoma se considera una entidad clínica poco frecuente que en la mayoría de los casos se detecta de forma incidental. En el caso presentado, el hallazgo se produce en el seno de una enfermedad hematológica como es la trombocitemia esencial, cuya asociación hace aún más inusual el caso clínico. Puede observarse cómo el tejido hematopoyético se comporta de forma similar al de la médula ósea, dando lugar a una morfología con proliferación hematopoyética y presencia de JAK2 V617 positivo.

**PB-125**

**MASTOCITOSIS - SECUENCIA DIAGNÓSTICA A PROPÓSITO DE UN CASO**

Paulo S<sup>1</sup>, Carrega F<sup>2</sup>, Porto L<sup>2</sup>, Amantegui P<sup>1</sup>, Monteiro A<sup>1</sup>, Gama A<sup>2</sup>, Faria MC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar Cova da Beira, Portugal, <sup>2</sup>Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Cova da Beira, Portugal

**Introducción:** La Mastocitosis se caracteriza por infiltración clonal de mastocitos en la médula ósea (MO), piel, hígado y bazo. Según la Organización Mundial de la Salud, se clasifica en variantes cutánea, sistémica indolente, asociada a enfermedad hematológica clonal de línea no mastocito, sistémica agresiva, leucemia de mastocitos, sarcoma de mastocitos y mastocitoma extra cutáneo. Las manifestaciones clínicas son la anemia, coagulopatía, dolor abdominal, diarrea, náuseas, prurito, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías y lesiones osteolíticas.

**Desarrollo:** Varón de 78 años que acude al servicio de urgencias en octubre de 2014 con cuadro de 3 meses de evolución, caracterizado por náuseas, disnea en reposo, edemas en miembros inferiores y distensión abdominal. Analíticamente: monocitosis 2.1x10<sup>3</sup>/uL; Hb 9.5g/dL; plaquetas 66000x10<sup>9</sup>/L; INR 1.40; creatinina 1.53mg/dL y PCR 2.90 mg/L. El TAC de abdomen destacaba un hígado dismórfico con hipertrofia relativa de los segmentos laterales de los lóbulos izquierdo y caudado; esplenomegalia y derrame peritoneal moderado. La radiografía ósea no mostró lesiones líticas. El paciente presentaba antecedentes de Mastocitosis cutánea, diagnosticada en una biopsia de piel. Dada la presencia de anasarca, valores de triptasa elevados 386 µg/L (N<11.4) y monocitosis persistente se realizaron pruebas adicionales para esclarecimiento diagnóstico. El estudio de MO refería celularidad rica, con alteraciones

morfológicas dishemopoiéticas evidentes en las series granulocítica e eritroide y presencia de mastocitos. El inmunofenotipo de MO detectó un aumento de mastocitos, 0,16% de la celularidad total, con expresión aberrante de CD25. También se identificaron 7,6% de blastos. El estudio inmunohistoquímico de la biopsia ósea refería expresión de CD117/C-kit en los mastocitos. CD138 realzó los plasmocitos intersticiales y CD20 los linfocitos B. La glicoforina confirmó la hiperplasia eritroide. Se observaron raras células positivas para CD34. Considerando-se compatible con diagnóstico de Mastocitosis sistémica. El inmunofenotipo de líquido ascítico mostró 1% de neutrófilos, 49% de monocitos, 1% de linfocitos B, 38% de linfocitos T, de los cuales 50% eran CD4, 20% CD8 y 27% positivas para ambos, 3% de estas eran gamma/delta; 1% de células NK y 0,5% de las células se identificaron como mastocitos con expresión aberrante de CD25 y negativas para CD2.

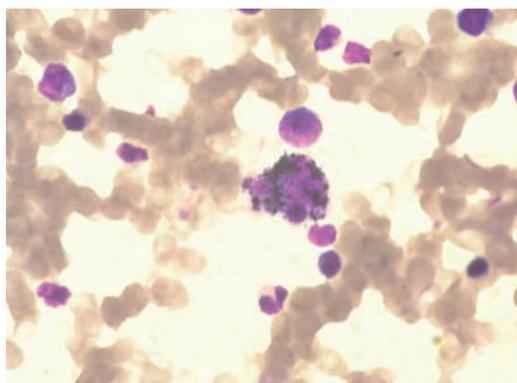


Figura 1.

**Conclusiones:** La Mastocitosis es una enfermedad con clínica muy heterogénea, en el caso presentado nuestra sospecha diagnóstica es de Mastocitosis sistémica complicada con Leucemia mielomonocítica crónica pero pueden ser necesarios otras pruebas para llegar a un diagnóstico definitivo.

#### PB-126

##### LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA ATÍPICA CON t(9;12) Y REORDENAMIENTO ETV6-ABL1: EFICACIA DE ITK DE SEGUNDA GENERACIÓN

Alkadi Fernandez N<sup>1</sup>, Martínez Lázaro B<sup>1</sup>, Izuzquiza Fernández M<sup>1</sup>, Alonso Madrigal C<sup>1</sup>, Dourdil Sahún V<sup>1</sup>, Azaceta Reinares G<sup>1</sup>, Calasanz MJ<sup>2</sup>, Palomera Bernal L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Zaragoza- Instituto Investigación Sanitaria ISS Aragón, <sup>2</sup>CIMA LAB diagnostics Pamplona

**Introducción:** Más del 95% de las Leucemias mieloides crónicas (LMC) tienen la t(9;22) y el reordenamiento del gen BCR/ABL1. Existen otros genes implicados en la fusión con ABL1, siendo uno de ellos es el ETV6-ABL1, que corresponde a t(9;12). Esta fusión se reportó en 1995 en un caso de leucemia linfoblástica. Hasta la fecha se han publicado 28 casos, correspondiendo 11 a LMC fase crónica Ph negativa. La estructura del oncoproteína Etv6/Abl1 es similar a la Bcr/Abl, activando mecanismos oncogénicos similares. Cinco casos han sido tratados con Imatinib, presentando en tres de ellos progresión y respuesta a ITK de segunda generación. Presentamos un caso con respuesta inicial a Imatinib y tras una progresión se obtiene respuesta con Dasatinib.

**Caso clínico:** Varón de 54 años que en Junio de 2011 detectan en una analítica de rutina leucocitosis. El paciente estaba asintomático con antecedente de esteatosis hepática leve. No esplenomegalia. Analítica: hemoglobina: 13,2 g/dl, leucocitos: 27,5x10<sup>9</sup>/l con 62% seg, 2% cay, metas-mielos: 6%, blastos:1%, 7% eos y 2% bas. Plaquetas: 429x10<sup>9</sup>/l. Bioquímica destaca GammaGT: 268 U/L. Aspirado medular: compatible con LMC en fase crónica. Citogenética: 46, XY, t(9;12) (q34;p13)[30]. FISH BCR-ABL: negativo. FISH: nucish9q34(ABLx3), 22q11(BCRx2) [21/100](FISHeninterfase). ish9q34(ABLx2), 22q11(BCRx2) [100/100] (FISH en metafase). JAK2-V617F: no mutado. CSF3R: no mutado. FISH ETV6: negativo. Estudios posteriores con RT-PCR y RNA sequencing detectan reordenación ETV6-ABL1. Una vez conocida la t(9;12) inició em-

píricamente en Agosto de 2011 Imatinib 400. Respuesta: RHC al mes. Respuesta citogenética parcial a los 6 meses con FISH (ABLx3) 8%. A los 13 meses comienza a anemizarse y en Diciembre de 2012 se constata progresión en forma de fase acelerada. Médula ósea: blastos 15%, Eosinofilia dismórfica 30%, con t(9;12) 100% y FISH (ABL1x3) 20%. Se cambia a Dasatinib 100, con buena evolución. RHC al mes ,respuesta citogenética completa a los 6 meses y FISH (ABL1x3) 2%. El paciente mantiene buena respuesta clínico-analítica, pero los controles de FISH (ABL1x3), permanecen positivos (entre 2-6%).

**Comentarios:** Entre los genes implicados en la fusión con ABL1 están el BCR,ETV6, ZMIZ1, EML1 y NUP214. Los reordenamientos distintos al BCR-ABL1, suelen ocurrir en leucemias linfoblásticas. De las 28 descritas ETV6-ABL1, 11 correspondían a LMC fase crónica. Esta poca frecuencia puede deberse a que estos genes tienen una orientación opuesta en relación con los centrómeros. Se discuten los problemas diagnósticos, la respuesta a Imatinib con posterior resistencia en los pocos casos descritos, así como el aquí descrito y respuesta duradera a ITK de segunda generación.

#### PB-127

##### LA RESPUESTA MOLECULAR MAYOR EN EL ESTUDIO IRIS: UNA REFLEXIÓN A PARTIR DE UN GRUPO DE PACIENTES RESPONDEDORES SUBÓPTIMOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) DE MÁS DE 5 AÑOS DE SEGUIMIENTO

Montero Cuadrado MI<sup>1</sup>, Domínguez MÁ<sup>1</sup>, Blum A<sup>1</sup>, Portero MÁ<sup>2</sup>, Pérez O<sup>1</sup>, González Campos J<sup>1</sup>, Falantes JF<sup>1</sup>, Parody Porras R<sup>1</sup>, Martino Galiana ML<sup>1</sup>, Pérez Simón JA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen Del Rocío, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena

**Introducción:** Los análisis efectuados a partir del estudio IRIS, ensayo aleatorizado fase III a nivel europeo sobre pacientes con LMC que permitió la aprobación de imatinib en esta enfermedad, establecían que el mayor riesgo de progresión de la enfermedad se acumulaba en los 4 primeros años desde el inicio del fármaco en pacientes no respondedores o respondedores subóptimos, entre los que se incluía aquéllos que no alcanzaban una respuesta molecular mayor (tránscrios bcr-abl inferiores al 0,1%) en los primeros 18 meses de tratamiento.

**Objetivo:** Analizar las características del grupo de pacientes con respuesta subóptima molecular mantenida durante más de 5 años.

**Pacientes y método:** Estudiamos 89 pacientes diagnosticados de LMC en el periodo comprendido entre septiembre de 1992 y marzo de 2015. Todos los pacientes fueron diagnosticados de la enfermedad en base a estudio medular con análisis citogenético convencional y técnicas moleculares para determinación de bcr-abl. Todos ellos recibieron tratamiento inicial con imatinib, sustituyendo el fármaco por dasatinib o nilotinib en caso intolerancia o de fallo de tratamiento/respuesta subóptima en base a criterios de la "European Leukemia Net". Se realizó estudio de mutaciones bcr-abl mediante secuenciación en todos los todos los pacientes que presentaron respuesta subóptima. El análisis se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

**Resultados:** Once pacientes presentaron respuesta subóptima mantenida molecular mayor desde el diagnóstico (12%) siendo el seguimiento superior a 5 años. La mediana de edad al diagnóstico fue de 47 años. Todos los pacientes presentaban un índice de Sokal bajo o intermedio y alcanzaron la respuesta citogenética en los plazos previstos excepto una enferma. El 63% eran mujeres y el 37% varones. El 45% se encontraban con imatinib a dosis bajas por hepatopatía, insuficiencia renal crónica y/o edad avanzada con comorbilidad. El 27% no respondió al tratamiento a dosis estándar y desarrolló efectos adversos con un segundo inhibidor. El 18% no presentó adherencia adecuada al tratamiento. Sólo una paciente (0,09%) no presentó respuesta a ningún inhibidor y no pudo trasplantarse por carecer de donante histocompatible. De la serie, sólo un paciente con mala adherencia al tratamiento (0,09%) desarrolló mutaciones bcr-abl a lo largo del tiempo: F317L (que aclaró con nilotinib) y E255V (que desapareció con nilotinib). Todos los pacientes del grupo mantuvieron tratamiento con inhibidores en más 75% del seguimiento con dosis bajas o a dosis plena, excepto una paciente con hidroxiurea e importante comorbilidad que falleció por sepsis.

**Conclusiones:** La evolución de nuestros pacientes ha sido más favorable de lo que era predecible según la respuesta molecular alcanzada y sólo un paciente desarrolló mutaciones bcr-abl de resistencia a inhibidores. Es posible que este comportamiento se deba a una menor agresividad

biológica de la clona, a variaciones individuales del sistema inmune que permiten la convivencia de la hematopoyesis bcr-abl positiva con la negativa o al bloqueo de los ITKs de otras vías diferentes de bcr-abl importantes en oncogénesis.

**PB-128**

**EVOLUCIÓN INUSUAL DESDE UNA TROMBOCITEMIA ESENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO**

Cánovas Giménez V, Carrera Merino MD, Bautista Claver T, Cárcel Corella P, Gómez Toboso D, Benet Campos C, García Ballesteros C, Mayans Ferrer JR  
 Hospital Arnau De Vilanova De Valencia

La Trombocitemia Esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa Philadelphia negativa caracterizada por trombocitosis persistente, hiperplasia megacariocítica en médula ósea (MO) y presencia de la mutación JAK2V617F en un 50-60% de pacientes, mutaciones en el gen de la calreticulina en un 15-30% y mutaciones en el exón 10 del gen MPL en un 1-5%; con un 15-20% del total de pacientes que no presentan marcador clonal. En nuestro medio es la neoplasia mieloproliferativa Philadelphia negativa más frecuente. Se ha descrito su evolución clonal a Leucemia aguda (LA) espontánea en menos del 1% de los casos, a LA relacionada con la quimioterapia en un 3% y a Mielofibrosis posttrombocitémica en un 3-8% a 10 años.

*Caso Clínico:* Mujer de 65 años de edad, diagnosticada de TE JAK2 positiva en 1996, en tratamiento con Hidroxiurea desde el inicio por manifestaciones hemorrágicas atribuibles a la enfermedad (episodios de rectorragia). Tras 17 años de seguimiento, durante el año 2013 se detecta Leucocitosis progresiva ( $25.8 \times 10^9/L$ ) con Mielemia, Monocitosis ( $1.6 \times 10^9/L$ ) y aumento de LDH ( $1896.3 \text{ mu/ml}$ ), manteniendo cifra de plaquetas dentro de la normalidad ( $309 \times 10^9/L$ ). Clínicamente presenta síndrome constitucional. Se realiza Ecografía abdominal que descarta Esplenomegalia y estudio de MO (Noviembre 2013), con hallazgos compatibles con Leucemia mielomonocítica crónica tipo I (ausencia de Blastos en sangre periférica, con 5% de Blastos y Promonocitos en MO), detectándose Monosomía 7 (alteración citogenética de mal pronóstico, grupo de riesgo Intermedio 2). Se inicia tratamiento con 5-Azacitidina (5-AZA) a la vez que se tipa a la paciente y sus hermanos con vistas a realizar posteriormente un trasplante alogénico de intensidad reducida, no encontrándose compatibilidad con ninguno de ellos. Se inicia tratamiento con 5-AZA en Diciembre de 2013 según esquema 5+2. A los dos ciclos del tratamiento, la sangre periférica es compatible nuevamente con TE (Enero 2014 Leucocitos  $6.9 \times 10^9/L$ , Neutrófilos  $4.8 \times 10^9/L$ , Monocitos  $0.4 \times 10^9/L$ , Plaquetas  $1000 \times 10^9/L$ ); y a los cuatro ciclos la MO también (Abril 2014), sin datos para Leucemia Mielomonocítica crónica, con cariotipo normal. Al año de tratamiento y dada la respuesta hematológica y citogenética completa y el mal pronóstico inicial de la paciente, se decide mantener tratamiento con 5-AZA cambiando a esquema 5+0 (ha recibido un total de 18 ciclos de Diciembre 2013 a Mayo 2015). En último estudio de MO (Febrero 2015), aspirado hipocelular con fibrosis grado II en biopsia ósea.

*Conclusiones:* La evolución, como en el caso de nuestra paciente, a Leucemia Mielomonocítica crónica desde una TE tiene una baja frecuencia, con escasos datos recogidos al respecto en la literatura. Así mismo, es importante destacar la respuesta tanto hematológica como citogenética completas, con desaparición de la enfermedad en sangre periférica y MO tras dos y cuatro ciclos de tratamiento con 5-AZA respectivamente; circunstancia también muy inusual en los pacientes con SMD/SMP de alto riesgo tratados con este fármaco.

**PB-129**

**ESTUDIO RETROSPECTIVO DE UN SOLO CENTRO SOBRE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS, TROMBOSIS ARTERIAL Y VENOSA**

Sagüés Serrano M<sup>1</sup>, Bustins Tarrats A<sup>1</sup>, Fernández F<sup>1</sup>, Osca G<sup>2</sup>, Couto Mallón D<sup>3</sup>, Díaz Valls M<sup>1</sup>, Díza Santa J<sup>1</sup>, Cruz García D<sup>1</sup>, Puig Pey I, Pérez del Campo D, López García B<sup>4</sup>, Tejerina Fontañá P, Serrando Querol M, Gallardo Giralt D<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ICO-Girona/Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, <sup>2</sup>Unitat d'Epidemiologia i Registre del Càncer de Girona, <sup>3</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, <sup>4</sup>Hospital del Mar

*Introducción:* Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) son un grupo de enfermedades clonales de la médula ósea, que comparte una serie de características comunes: hiperproliferación de una o más líneas de la serie mielopoyética, alteraciones moleculares comunes (mutación de la vía de Jack-Stat) y aumento del riesgo de trombosis arterial y venosa.

*Métodos:* Se analizaron de forma retrospectiva 130 pacientes diagnosticados de una NMPC, ya sea policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), osteomielifrosis (OMF) tanto primaria como secundaria a NMPC y mastocitosis en el Servicio de Hematología del ICO-Girona/Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta y/o la red de hospitales comarcales de la provincia, remitidos posteriormente a nuestro centro, desde enero de 1992 hasta marzo de 2015. Se recogieron datos de filiación en el momento del diagnóstico (edad, sexo), factores clínico-biológicos: tipo de NMPC mutación presentada, hemograma, tratamiento, factores de riesgo vascular (FRV) (hipertensión arterial [HTA], diabetes mellitus [DM], dislipemia [DL], tabaquismo, insuficiencia renal crónica [IRC]), arteriopatía vascular, presencia de evento arterial (ictus, infarto agudo de miocardio [IAM]), o trombótico venoso (típico o atípico), así como la situación actual del paciente (vivo o exitus).

*Resultados:* Varones 73 (56%), diagnosticado de PV 19 (14,6%), TE 74 (56,9%), OMF 33 (25,4%), mastocitosis 3 (2,3%). Mutaciones: JACK2 V617F 91(70%), CALR 6(4,6%), MPL 2 (1,5%), C-Kit 1 (0,8%), ausencia de mutación 30 (23,1%). Presencia de FRV: HTA 82 (63,1%), DM 16 (12,3%), DL 30 (23,1%), IRC 17 (13,1%), arteriopatía periférica 17 (13,1%). Tratamiento: AAS 9 (6,9%), hydrea 4 (3,1%), AAS+Hydrea 61 (46,9%), AAS+Hydrea+sangrías 14 (10,8%), anagrelida 13 (10%), ruxolitinib 12 (9,2%), otros 9 (6,9%) y sin tratamiento 6 (4,6%). Trombosis arterial (incluyendo ictus e IAM) 17 (13,1%), trombosis venosa 7 (5,38%), de las cuales 4 son típicas (3%) y 3 son atípicas (2,3%). Exitus 9 (6,9%) y la causa del exitus progresión 1 (0,8%), leucemia aguda mieloblástica 1 (0,8%), otras causas 7 (5,4%). Actuaron como predictores independientes de trombosis: DM (p=0,02), tabaquismo activo (p=0,013). Actuaron como predictores independientes de mortalidad la presencia de trombosis arterial tipo ictus (p<0,039) y el diagnóstico de OMF (p<0,025).

*Conclusiones:* DM y el tabaquismo activo son causas de aumento del riesgo de trombosis, tal y como se recoge en la literatura. El diagnóstico de OMF y la trombosis arterial tipo ictus son factores de riesgo independientes de mortalidad. Al igual que en otros estudios, las trombosis arteriales fueron más frecuentes que las venosas y la proporción de trombosis venosa de localización atípica se encontraba aumentada. Ni el sexo, edad ni otros factores de riesgo como la HTA y la IRC fueron predictores del riesgo de trombosis, a diferencia de lo descrito en la literatura. Posiblemente estas diferencias puedan deberse a un tamaño de la muestra pequeño. La gran proporción de OMF con respecto a la incidencia de la enfermedad en la población general puede deberse a un sesgo por terciarismo del centro.

**PB-130**

**ÚLCERA MALEOLAR POR HIDROXIUREA: EL POR QUÉ DE UNA EXHAUSTIVA ANAMNESIS**

Sierra Aisa C, Moretó Quintana A, Ancín I, Amarika I, Landeta E, Vara M, Díez H, Posada L, Gómez C, Iruín G, García Ruiz JC

Hospital Universitario Cruces

*Fundamentos/Objetivos:* La Hidroxiurea (HU) es un fármaco empleado en el tratamiento de ciertos trastornos de origen hematológico, en especial en los Síndromes Mieloproliferativos Crónicos. Se trata generalmente de un tratamiento bien tolerado, no obstante, a largo plazo están descritos ciertos efectos adversos principalmente cutáneos como hiperpigmentación, descamación, atrofia cutánea, trastornos a nivel ungueal y úlceras cutáneas (tanto en la mucosa oral, como a nivel maleolar en las extremidades inferiores). Se trata de efectos secundarios que en la gran mayoría de las ocasiones, el paciente no relaciona con el tratamiento citorreductor y debemos ser los profesionales sanitarios, los que en cada consulta, debemos incidir en dicha anamnesis.

*Métodos/Pacientes:* Presentamos el caso de un paciente de 81 años de edad diagnosticado en el año 2013 de un Síndrome Mieloproliferativo Crónico tipo Trombocitemia Esencial JAK-2 positivo, mutado heterocigoto. Tras 21 meses de tratamiento con HU, con cifra de plaquetas estable desarrolló una úlcera dolorosa en maleolo externo de la pierna izquierda. Se trataba de una lesión ulcerada, ovalada, de unos 2x1.5 cm

de diámetro, con fondo blanquecino, borde sobreelevado y un halo de unos 3 cm de edema y eritema. El paciente refiere que la úlcera apareció tras un pequeño traumatismo accidental en esa zona 8 meses antes. En los dos controles realizados de seguimiento en la consulta, el paciente no comentó nada acerca de esta lesión, dado que no la consideró relacionada con el tratamiento administrado por nuestra parte.

**Resultados:** Una vez constatado el cuadro clínico se decidió en un primer momento disminuir las dosis de HU, pero al no objetivar mejoría durante el seguimiento, se decidió modificar el tratamiento a Anagrelide (Xagrid®). En los sucesivos controles realizados se ha observado una lenta pero progresiva mejoría, con una resolución prácticamente completa de la lesión cutánea.



Figura 1.

**Conclusiones:** La HU es un fármaco generalmente bien tolerado, pero en ocasiones, la aparición de úlceras u otro tipo de lesiones premalignas cutáneas, precisan de una modificación de dosis o incluso de la suspensión de este fármaco. En este caso ha sido necesario sustituir HU por Anagrelide, produciéndose una espectacular mejoría. Como hemos visto en este caso, se ha desarrollado un efecto secundario propio del tratamiento citorreductor, que hubiera pasado desapercibido de forma indefinida, si no hubiéramos insistido en realizar una correcta anamnesis clínica.

## Terapia celular

### PB-131

#### ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LA FOTOAFÉRESIS EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON EICH REFRACTARIO O CORTICODEPENDIENTE: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Vilariño López M<sup>a</sup>D, Villamayor Álvarez M, Campos Pena A, Bello López JL

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

**Introducción:** Durante los últimos años ha habido un gran aumento de los trasplante alogénicos, sobre todo de donante no emparentado y con ello de las complicaciones derivadas de los mismos. Dentro de estas complicaciones la más frecuente, a pesar de los avances en su prevención y tratamiento, sigue siendo la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Aunque, existe un estándar para el tratamiento de primera línea (corticoides), en cuanto a la segunda línea y sucesivas no hay gran consenso y las opciones terapéuticas son múltiples. Entre ellas está la fotoaféresis extracorpórea (FEC).

**Objetivo y Metodos:** El objetivo de este trabajo es intentar poner en evidencia la utilidad de la FEC en el manejo de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) basándonos en nuestra experiencia y en los resultados clínicos objetivados en los pacientes tratados. Para ello se han revisado de forma retrospectiva un total de 87 procedimientos de FEC realizados a 3 pacientes con EICH refractario o corticodependiente (2 adultas con EICH cutáneo y 1 niña con EICHa gastro-intestinal), siguiendo un procedimiento "off-line". Hemos evaluado: la disminución de la dosis de esteroides que previamente recibía el paciente, la eficacia de la FEC sobre las manifestaciones cutáneas y la respuesta de las afectaciones extracutáneas.

**Resultados:** Se han realizado una media de 29 procedimientos/paciente (10-44) a través de catéter central tunelizado tipo Hickman, sin ninguna interrupción prematuramente por problemas con el acceso vascular o efectos adversos durante el procedimiento. La paciente 1 al mes de comenzar las FEC presentó una sepsis secundaria a infección del trayecto subcutáneo del catéter Hickman por *Pseudomona aeruginosa*, obligando a parar las sesiones de FEC durante 1 semana con empeoramiento del cuadro cutáneo. Los recuentos basales de los pacientes, antes de la FEC, eran más bajos en la paciente con EICHa (paciente 3) que además pesaba 15 kg, con lo que debíamos cebar la máquina con componentes irradiados, siendo esta paciente 3, la que más soporte transfusional recibió. En ninguna de las 3 pacientes los descensos de los recuentos de hemoglobina y plaquetas tras la realización de la FEC superaron el 10% de los basales. La tolerancia clínica de las 3 pacientes fue muy buena, salvo la paciente 1, que refirió sensación de malestar general a las 3-4 horas de haber infundido el producto tratado, pero sólo durante los primeros 4 procedimientos. Obtuvimos un 100% de respuestas completas en los pacientes con EICHc cutáneo, con la suspensión de tratamiento corticoideo (a partir de la 22ª sesión de FEC en paciente 2 y a los 2 meses de finalizar FEC en paciente 1) y sin respuesta en el EICHa gastro-intestinal. La respuesta clínica fue más evidente cuando se trataban más de  $50 \times 10^6$  CMNT/kg del paciente, siendo más marcada tras las primeras 8-10 sesiones (Ver Gráfico 1: CMNT/kg paciente).

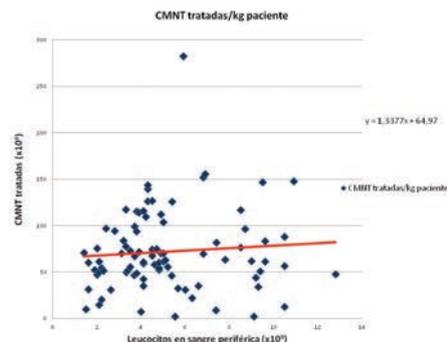


Gráfico 1. CMNT tratadas/kg paciente.

**Conclusiones:** 1. En nuestra experiencia la FEC, es una buena herramienta terapéutica como 2ª línea para el tratamiento de la EICH, sobre todo, el cutáneo 2. En cuanto a su perfil de seguridad es excelente con escasos efectos secundarios (sólo leve malestar general).

## Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

### PB-132

#### MALOS MOVILIZADORES: EXPERIENCIA DE CUATRO CENTROS EN LOS ÚLTIMOS 7 AÑOS

Plaza Meneses C, Gomez Crespo MJ, Yuste Platero M, Rodriguez Gaspar MV, Teran Benzaquen C, Arquero Portero T, Sanchez Fernandez S, Lopez Lorenzo JL, Llamas Sillero P

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

**Introducción:** En el procedimiento de un trasplante autólogo de células hemopoyéticas se ha demostrado que un número de CD34 entre  $2.5 \times 10^6/\text{kg}$  disminuye tanto el coste como la mortalidad. Dependiendo de la patología, se puede movilizar con varios esquemas, los mas comunes son utilizar GSCF con o sin quimioterapia asociada. Un porcentaje de pacientes no consigue el numero adecuado de células para realizar el procedimiento, a estos los denominamos malos movilizados, pero ninguna estandarizada, dentro los criterios destacan: edad, patología base, actividad de la enfermedad, tratamientos previos y esquema movilizador. Desde la introducción del Plerixafor, un antagonista del CXCR-4, se han logrado rescatar a algunos pacientes, pero a día de hoy no disponemos de un algoritmo óptimo basado en este fármaco.

**Objetivos:** Describir la experiencia en cuatro centros con 114 pacientes movilizados para un trasplante autólogo en el periodo de tiempo de 2009 a 2015.

**Material y Métodos:** Revisamos movilizaciónes para trasplantes autólogos realizados en 4 centros en el periodo de tiempo descrito, en los cuales tenemos 114 pacientes. Hemos separado a los malos movilizados utilizando como único parámetro tener <de 10 CD34 en sangre periférica en el día previo a la movilización (día -1 de recolección).

**Resultados:** De nuestra serie encontramos 28 malos movilizados (23%) de los cuales distinguimos la siguientes características: patologías por las cuales se realiza el procedimiento 16 (57%) tenían mieloma múltiple, 5 Linfoma No Hodgkin (27%), 3 Enfermedad de Hodgkin (16%), y 2 otras patologías. 10 pacientes (35%) tenían cifras menores de 5 CD34+/ul en el día menos 1 de tratamiento con GCSF, entre ellos 7 (70%) utilizaron Plerixafor como tratamiento adyuvante a la movilización, el 100% consiguieron un movilización optima con una media de 2,1 de procedimientos. Los pacientes que tenían entre 10 -5 CD34/ul en el día -1 eran los 18 restantes (64%), entre ellos 2(11%) reciben plerixafor y 16 con GCSF (89%). La subida promedio de las CD34+ en el grupo de plerixafor es de 4,65 veces y en el grupo de GCSF es de 3,5 veces.

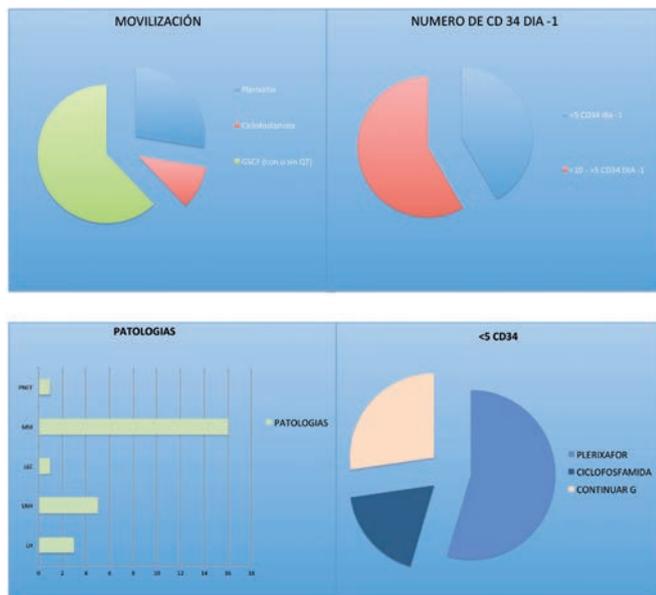


Figura 1.

**Conclusiones:** Los malos movilizados representan un problema en nuestra practica, en nuestra muestra tener niveles de Cd34+/ul menores de 10 influyen directamente sobre la calidad de la recogida. Basados en

simple observación los pacientes con niveles de <5 CD34+/ul en el día -1 de la recogida se benefician de la utilización de plerixafor, mejorando el numero de CD34/kg al final del procedimiento, con un menor requerimiento en el numero de aféresis. Pacientes con niveles entre 10-5 CD34+/ul se benefician muy poco al añadir plerixafor el GCSF convencional, al observarse que no aumenta el numero de células CD34+ ni disminuye el número de aféresis. Aun así muchos pacientes se siguen comportando de manera impredecible, por lo cual estudios aleatorizados deben de realizarse con para intentar llegar a un protocolo de actuación mediante el cual podamos utilizar los fármacos para mejorar el proceso de movilización y el resultado del trasplante.

### PB-133

#### ENCEFALITIS POR VIRUS HERPES 6 (VH6) COMO COMPLICACIÓN POSTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN ADULTOS

Veramendi Zavala SJ<sup>1</sup>, Aguado B<sup>1</sup>, Acuña E<sup>2</sup>, Paz Y<sup>2</sup>, Jiménez E<sup>2</sup>, Cámara R<sup>2</sup>, Figuera A<sup>2</sup>, Alegre A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de La Princesa, <sup>2</sup>Hospital Universitario La Princesa

**Introducción:** VH6, patógeno reconocido en receptores de TPH fundamentalmente alogénico, reactivándose en 30-70% tras 2-4 semanas postTPH. Factores de riesgo para reactivación viral son: EICH  $\geq 2$ , HLA mismatch, corticoides, TPH de DNE y de SCU. La encefalitis es la manifestación clínica más grave con elevada mortalidad. Frecuentes secuelas neurológicas.

**Objetivo:** Describimos 3 casos de pacientes receptores de TPH con encefalitis-VH6 en 100 días postTPH. Dos recibieron aloTPH mieloablativos, otro un TPH autólogo con tratamiento inmunosupresor prolongado.

**Casos:** Caso 1 Mujer 63 años con sd nefrótico por GMN de cambios mínimos desde 2011. Tratamiento con prednisona, ciclofosfamida, tacrolimus, azatioprina y micofenolato. Tras nueva biopsia renal, compatible con amiloidosis 1ria: afectación renal, polineuropatía y MO con 10% de plasmáticas. Recibió Bortezomib y Dexametasona x6. TASPE en Abril de 2014 con Melfalan. Ingresó en UCI el +11 por desorientación y bradipsiquia. TC cerebral: leucoencefalopatía. LCR: proteínas 390, glucosa 29, presión de apertura normal, cadenas ligeras kappa y lambda negativas. Virus por microarray VH6+. PCR positivo en sangre. Recibió Ganciclovir. Shock hemorrágico por rotura esplénica. Evolución neurológica favorable, alta de UCI tras 8 días. A las 24 horas, parada cardiorespiratoria, fallece en el +30. Caso 2: Mujer 23 años con crisis blástica mieloides tras LMC receptora de aloTPH de DNE con mismatch HLA-B y DRB3 con BuCy-ATG. En el +13 sd del injerto iniciando corticoides, desorientación y bradipsiquia. TC cerebral normal. Deterioro neurológico progresivo con ingreso en UCI. Alta a planta tras 48 horas. RM cerebral normal. EEG: encefalopatía grado II. LCR: glucosa 88, proteínas 83. Virus por microarrays VH6+. PCR cualitativa+en sangre. Inicia Ganciclovir. Presentó rebrote de EICH agudo cutáneo, hepático e intestinal grado 4, nuevo deterioro neurológico y fallo multiorgánico. Fallece el +20. Caso 3: Mujer 48 años LAL Ph+ en 1º RC EMR negativa. Recibe aloTPH de DNE con mismatch en HLA-B y DRB3 acondicionado con TBI-Cy-ATG. Desde el +13 EICH agudo cutáneo y hepático que precisó esteroides y fotoaféresis. En el +77 disfasia leve y espasmos en brazo. TC cerebral normal, sin microangiopatía. Se sustituyó Ciclosporina por Micofenolato. Deterioro neurológico con bradipsiquia y somnolencia. EEG: encefalopatía grado II. LCR: virus por microarray VH6+ con PCR cualitativa negativa en sangre. Inició Ganciclovir con resolución del cuadro neurológico en el +98. En el +113, EICH intestinal grado IV, intensificando tratamiento inmunosupresor. En el +129, nuevo deterioro neurológico. Se reinicia Ganciclovir por sospecha de reactivación de VH6. Cultivos negativos de LCR y sangre. EEG: encefalopatía grado II con zona irritativa temporal derecha sin mejoría, cambiándose a Foscarnet. Shock séptico con EICH intestinal refractario, fallece en el +149.

**Conclusión:** La encefalitis-VH6 se debe sospechar ante síntomas neurológicos en pacientes con alto grado de inmunosupresión dada su elevada mortalidad. Ganciclovir y Foscarnet se pueden emplear como terapia de primera línea, aunque no hay ensayos clínicos de su eficacia. Se recomienda inicio precoz del tratamiento y mantenerlo 3 semanas.

#### Bibliografía

Ogata M et al. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: What we do and do not know. Bone Marrow Transplantation 2015

## PB-134

## Abstract withdrawn

## PB-135

## INHIBIDORES DE mTOR Y ANEMIA MICROCÍTICA EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Monter A, Esquirol A, Martino R, Garcia I, Saavedra S, Brunet S, Sierra J, Remacha Ángel F

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** La utilización de inhibidores de mTOR como sirolimus o everolimus en el rechazo en los trasplantes de órganos sólidos se asocia a anemia microcítica. Así, esta complicación se ha observado en un 27-57% de los pacientes sometidos a un trasplante renal. La anemia microcítica se atribuye a una alteración de la homeostasis férrica, relacionada con un aumento de la hepcidina inducido por la inhibición de la proteína mTOR.<sup>1,2</sup>

**Objetivo:** Evaluar la prevalencia de anemia microcítica en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos tratados con inhibidores de mTOR.

**Material y Métodos:** Se analizaron retrospectivamente 60 pacientes que recibieron un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos después de acondicionamiento de intensidad reducida (aloTIR), entre 2009 y 2014. El esquema de preparación al alo-TIR fue similar en todos los casos y la profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor consistió en un inhibidor de mTOR (sirolimus 6 mg el día -5 y posteriormente dosis de 4 mg cada día) en combinación con un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus 0.02 mg/kg a partir del día -3), con ajuste de la dosis según niveles. El donante en todos los casos fue no emparentado con el paciente. Se recogieron los valores de hemoglobina (Hb), volumen corpuscular medio (VCM), ferritina (Ft) e índice de saturación de la transferrina a los 6 y 12 meses posteriores al aloTIR. Se consideró como anemia una Hb <120 g/l y microcitosis un VCM <80fL.

**Resultados:** Los diagnósticos en los 60 pacientes fueron: leucemia aguda 22 (36,7%), linfoma no-Hodgkin 12 (20%), síndrome mielodisplásico 10 (16,7%), linfoma de Hodgkin 7 (11,7%), mieloma múltiple 4 (6,7%), leucemia linfática crónica 3 (5%) y mielofibrosis 2 (3,2%). De los 55 evaluables a los 6 meses (5 fueron éxitus), 29 pacientes (52,7%) presentaron anemia, pero sólo en 7 (12,7%) la Hb fue <10 g/L y en ningún caso <7 g/L. De los 29, sólo 1 (3,4%) presentó anemia microcítica (Hb 94 g/L, VCM 69 fL y Ft 21 ug/L). A los 12 meses, se evaluaron 37 pacientes (15 se excluyeron por falta de seguimiento y 8 fueron éxitus), de ellos 5 (13,5%) presentaron anemia, 4 (10,8%) con Hb <10 g/L y ninguno <7g/L. En este período, ninguna fue microcítica.

**Conclusión:** Los pacientes que reciben un aloTIR con inhibidores de mTOR como profilaxis de EICR presentan anemia moderada en un 50% de los casos; a diferencia de lo descrito en los trasplantes renales, la anemia microcítica después de alo-TIR es muy rara. Esta diferencia podría deberse a la forma de utilizar el fármaco o a las características fisiopatológicas de los pacientes con afectaciones renales.

## Bibliografía

1. Sofroniadou S, Kassimatis T, Goldsmith D. Anaemia, microcytosis and sirolimus - is iron the missing link?. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1667-1675.
2. Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplantation Reviews* 2014; 28: 126-133

## PB-136

## CISTITIS HEMORRÁGICA EN PACIENTES ADULTOS SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Martínez Velandia AM, Reguera Ortega JL, Humala Barbier K, López de la Guía A, Gómez Prieto P, Muñoz Gama A, Díaz Jordán B, De Ramón Ortíz C, Meijón Ortigueira MdM, Cortez Clemente S, Sánchez Vadillo I, De Soto Álvarez T, Broce Cossu A, Jiménez Y, Canales Albendea MÁ

Hospital Universitario La Paz

**Introducción:** La cistitis hemorrágica (CH) es una complicación grave con alta morbilidad e incidencia variable entre el 10-28.8% que se presenta en el periodo post-trasplante. Existe una forma precoz, asociada a toxicidad por fármacos utilizados durante el acondicionamiento, y una forma

tarde de curso incierto que se asocia a infecciones virales (poliomavirus (BK), adenovirus y CMV) durante el periodo de mayor inmunosupresión.

**Objetivos:** Analizar la incidencia de CH y describir la gravedad, duración y los factores de riesgo relacionados con esta complicación, como la presencia de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y replicación viral concurrente.

**Materiales y Métodos:** Se ha revisado de forma retrospectiva la historia clínica de todos los pacientes sometidos a TPH en los años 2013 y 2014. Se han analizado las características demográficas, enfermedad de base, régimen de acondicionamiento, tiempo desde el TPH hasta el desarrollo de la CH, duración de los síntomas, identificación microbiológica y tratamiento recibido.

Tabla 1. Características basales de los pacientes con CH

Edad	47 (22 - 60)
Sexo (H/M)	9 / 4
<b>Enfermedad de base</b>	
LAM	5
LAL	1
SMD	3
Linfoma	3
Mieloma	1
<b>Trasplante previo</b>	
5	
<b>Tipo de trasplante</b>	
Donante emparentado	5
Donante no emparentado	2
Haplodéptico	5
Cordón umbilical	1
<b>Acondicionamiento</b>	
Ciclofosfamida	11
Busulfán	13
Fludarabina	8
Melfalán	1
Tiotepa	1

**Resultados:** En los 50 TPH alogénicos realizados en los últimos dos años, se han detectado 15 episodios de CH (30%) en 13 pacientes. Las características basales de los pacientes, del trasplante y el acondicionamiento se describen en la Tabla 1. El 60% de las CH de nuestra serie son de inicio tardío, con mediana de aparición en el día +31 (+5 a +144). Se presentaron dos episodios (13%) de inicio precoz y cuatro (27%) de inicio muy tardío (>día +100). El 20% de las CH fue de grado 4, el 47% grado 3, 27% grado 2 y 6% grado 1. La mediana de duración de la clínica fue de 19 días (8 a 110 días). Se identificaron como principales factores relacionados con el desarrollo de CH la presencia de EICH (40%), la replicación de CMV (33%) y en 5 pacientes (33%) se objetivó infección viral por BK o adenovirus. Respecto al tratamiento, todos los pacientes recibieron profilaxis con hidratación y con Mesna durante el acondicionamiento, y todos los casos recibieron como tratamiento hiperhidratación (100%), la mayoría con sueros lavadores (80%) y hialuronato intravesical (53%). 2 pacientes (14%), que presentaron una duración mayor a 50 días, fueron sometidos a embolización de arterias hipogástricas. Se administró tratamiento antiviral con cidofovir en el 100% de los pacientes en que se identificó virus BK o adenovirus.

**Conclusiones:** La incidencia de CH descrita en esta serie es similar a la descrita en la bibliografía, siendo la mayoría de episodios (67%) graves, con duración mediana de 19 días, datos que apoyan la gran morbilidad producida por esta complicación. Los dos casos de inicio precoz tuvieron una duración inferior a la mediana y no se identificaron virus. De los 4 episodios de inicio muy tardío, sólo 1 presentó de forma concurrente EICH crónico y coinfección CMV-BK. La relación con situaciones que aumentan el grado de inmunosupresión es evidente en nuestra serie (73% con EICH o replicación CMV).

## PB-137

## ANÁLISIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS INFLUENZA A EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS EN LOS PERÍODOS ESTACIONALES DE 2013/2014 Y 2014/2015. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Pérez González JA, Leyva Ferrer RN, González Sierra P, Jurado Chacón M

Complejo Hospitalario Universitario De Granada

**Introducción:** Los pacientes hematológicos están sometidos a quimioterapias agresivas que condicionan un estado de inmunosupresión junto con el propio de su enfermedad de base. En esta fase, presentan un riesgo aumentado de desarrollo de infecciones oportunistas. El virus Influenza A causa epidemias estacionales en toda la población de forma anual, constituyendo en los pacientes inmunocomprometidos un problema de

salud de entidad, por la posibilidad de desarrollo de infecciones complicadas. De esta manera, se recomienda a este grupo la vacunación rutinaria de la gripe estacional, si bien, continúa siendo una causa común de ingreso hospitalario en el período de máxima incidencia.

**Objetivos:** Analizar y comparar la epidemiología de la infección por Virus Influenza A en nuestro servicio en los dos últimos periodos estacionales. Valorar la sensibilidad de las pruebas diagnósticas disponibles para la infección por virus Influenza A y la respuesta al tratamiento con Oseltamivir.

**Pacientes y Métodos:** La población a estudio la constituyen pacientes hematológicos hospitalizados en nuestra unidad durante el período estacional de Diciembre a Marzo de 2013/2014 y 2014/015 diagnosticados de infección respiratoria por el virus Influenza A, constituyendo un total de 34 pacientes, distribuidos en 2 muestras, con el aislamiento en cada una de ellas de una cepa viral diferente, la H1N1 y la H3N1, respectivamente. Las características demográficas de la muestra se adjuntan en la tabla 1. Todos los pacientes fueron diagnosticados mediante la realización, en un exudado nasofaríngeo, del antígeno rápido del virus Influenza A, y posterior realización de manera diferida tanto la PCR como el cultivo viral para confirmación. En cuanto al tratamiento, Oseltamivir fue la terapia estándar, con una duración similar pero con diferencias en cuanto a la dosis en las dos muestras.

Tabla 1.

	2013/2014 Influenza A H1N1 n = 16	2014/2015 Influenza A H3N1 n = 18
<b>SEXO</b>		
• VARONES	14 (87.5%)	12 (66.6%)
• MUJERES	2 (12.5%)	6 (33.3%)
<b>EDAD MEDIA</b>	51	52.5
<b>PATOLOGÍA</b>		
• POST TPH	5 (31.3%)	9 (50%)
• HEMOPATÍA MALIGNA	11 (68.7%)	9 (50%)
<b>COMORBILIDADES</b>	9 (56.25%)	10 (55.5%)

**Resultados:** Respecto a los aislamientos en ambos periodos fue muy similar, siendo 16 y 18 respectivamente. La sensibilidad del antígeno rápido ha sido baja (20%) los dos años con un Valor Predictivo Negativo muy bajo. Por otro lado, la determinación por PCR fue muy sensible, siendo positiva en el 100% de los casos. En cuanto a la respuesta al tratamiento, en el 2º período se empleó el doble de dosis (150 mg/12 horas) en la mayoría de los pacientes (83.3%). Se observa una diferencia llamativa en la mortalidad relacionada con la infección en ambas muestras, 43.5% (2013/2014) frente a 16.6% (2014/2015). Todos estos datos quedan reflejados en la tabla 2.

Tabla 2.

	2013/2014 Influenza A H1N1 n = 16	2014/2015 Influenza A H3N1 n = 18
<b>DIAGNÓSTICO: EXUDADO NASOFARÍNCEO</b>		
• ANTÍGENO RÁPIDO POSITIVO	5 (31.25%)	2 (11.11%)
• PCR/CULTIVO POSITIVO	16 (100%)	18 (100%)
<b>TRATAMIENTO: OSELTAMIVIR</b>		
• 75MG/12H DURANTE 5 DÍAS	14 (87.5%)	3 (16.6%)
• 150MG/12H DURANTE 5 DÍAS	2 (12.5%)	15 (83.3%)
<b>MORTALIDAD: EXITUS</b>	7 (43.75%)	3 (16.6%)

**Conclusiones:** 1. Comparando ambos periodos, hubo una menor mortalidad en el periodo 2014/2015, posiblemente debido a la precocidad del inicio tanto en el diagnóstico como del tratamiento, aunque intuimos que la causa fundamental la constituye la virulencia de la cepa, menos agresiva en este periodo. 2. No existe evidencia de que la mayor supervivencia en el periodo 2014/2015 está relacionada con la administración de la doble dosis de Oseltamivir. 3. Respecto a los test diagnósticos empleados, podemos concluir la escasa sensibilidad de la determinación de antígeno rápido, en contrapartida a la alta sensibilidad de la PCR y el cultivo del virus.

**PB-138**

**MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS PARA TPH AUTÓLOGO CON ANTAGONISTAS DE CXCR4: EXPERIENCIA EN NUESTRO HOSPITAL**

Moreno Vega MM, López Brito J, Guerra Domínguez L, Naylén C, Molero Labarta T

HUGC Dr. Negrín

**Introducción:** El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (auto-TPH) forma parte del tratamiento de diversas patologías hematológicas como el Mieloma Múltiple (MM), Linfoma no Hodgkin (LNH) y Linfoma de Hodgkin (LH). Los regímenes habituales de movilización de progenitores hematopoyéticos (PH) hacen uso de citoquinas como Filgrastim (factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF)) solos o en combinación, así como quimioterapia seguida de administración de citoquinas. En 2008 se aprobó el uso de Plerixafor, un inhibidor del receptor CXCR4 que en combinación con G-CSF ha mostrado un papel exitoso para la movilización de PH en pacientes con LNH y MM considerados pobres movilizadores. Se considera fracaso en la movilización el no obtener un número suficiente de PH para la realización del TPH (células CD34+<2x10e6/kg), estando el éxito de la movilización condicionada por diversos factores que pueden ser inherentes o adquiridos del paciente.

**Objetivo:** El objetivo es analizar la incidencia de pobres movilizadores en nuestro Centro, el uso del régimen de movilización basado en Plerixafor con G-CSF y sus resultados en los pacientes llevados a auto-TPH desde el 2009 hasta la actualidad.

**Metodología:** Análisis descriptivo de 18 pacientes con diagnósticos de LNH-B/T (13/18) y MM (5/18) sometidos a auto-TPH desde el 2009, considerados de alto riesgo para ser pobres movilizadores según cumplieran >1 de los siguientes criterios: >2 líneas de quimioterapia, radioterapia en campo extendido, tratamiento previo con alquilantes, análogos de las purinas o Lenalidomida, intervalo <3 meses desde última quimioterapia, edad >60 años, afectación de la MO por la enfermedad. La aféresis de CPH se llevó a cabo con Cobe Spectra; el recuento en el producto de células CD34+ se realizó mediante citometría de flujo.

**Resultados:** La incidencia anual del fracaso de la movilización mostró un descenso desde el 2009 (11%) al 2014 (5.5%). De los 18 pacientes, el 44% eran mayores de 60 años y todos cumplían más de 2 FR para ser pobres movilizadores, siendo el más frecuente el uso de alquilantes (78%), y fue ausente el uso de radioterapia. Todos tuvieron un intento previo de movilización con G-CSF excepto cuatro: un paciente llevado a segundo TPH y usado el Plerixafor de forma preventiva, así como tres pacientes en los que se utilizó Plerixafor como tratamiento de rescate durante el primer intento al comprobarse <0.5x10e6 CD34+/kg tras el uso de G-CSF. Tras el uso de Plerixafor todos excepto una paciente (94%) fueron movilizados con éxito. Dicha paciente aún no se ha podido movilizar tras el uso de otros regímenes.

Tabla 1. Evolución de la incidencia de fracasos en la movilización de PHSP

Año	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Incidencia (%)	11.5	19	11	16.6	10.7	5.5

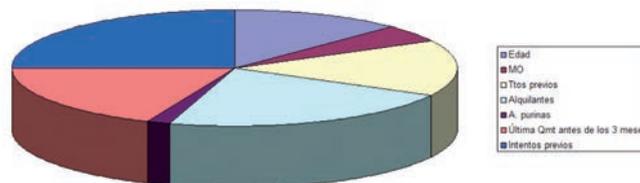


Figura 1. Distribución de FR para pobres movilizadores

Tabla 2. Resultados del análisis en uso de Plerixafor

Edad >60 años	>2 líneas Qmt previas	Afectación de MO por la enfermedad	Tratamiento previo			<3 meses desde última quimioterapia	Intentos de movilización	Éxitos en la movilización con Plerixafor
			Alquilantes	A. Purinas	Lenalidomida			
8/18 (rango 22 - 71 años. Media: 56 años)	10/18	13/18	14/18	1/18	3/18	12/18	16/18	17/18

**Conclusion:** El sinergismo entre Plerixafor y G-CSF es crítico en la optimización de la aféresis de PH, fundamental para la seguridad y eficacia del TPH, con posibilidad de realizarlo en pacientes con deficiente respuesta al régimen clásico de movilización con G-CSF. En nuestro centro el resultado ha sido satisfactorio, tanto por el uso del Plerixafor como por la mejora de las condiciones en las que el paciente es sometido a la

aféresis, con excepción de una paciente que podría mostrar predisposición innata de origen genético a la movilización pobre.

### PB-139

#### TRASPLANTE AUTÓLOGO EN LINFOMA HODGKIN EN UN ÚNICO CENTRO. ANÁLISIS DE TOLERANCIA Y DE RESULTADOS A LO LARGO DE 17 AÑOS

García Boyero R<sup>1</sup>, Donato Martín EM<sup>1</sup>, Clavel Pia JM<sup>1</sup>, Arbelaez Olivar AF<sup>1</sup>, Almela Rambla S<sup>1</sup>, Guinot Martínez M<sup>1</sup>, Mas Esteve M<sup>1</sup>, Gascón Buj A<sup>1</sup>, Blanquer Cots A<sup>1</sup>, Gimeno Brosel M<sup>1</sup>, Serrano Picazo L<sup>1</sup>, Mas Esteve E<sup>1</sup>, Viciano Delibano E<sup>1</sup>, Caceres Sansaloni A<sup>2</sup>, Alarcón Martín MJ<sup>2</sup>, Gozalbo Gascó T<sup>2</sup>, Cañigral Ferrando G<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General y Universitario de Castellón, <sup>2</sup>Servicio Hematología y Hemoterapia. General Universitario de Castellón

**Introducción:** Los linfomas Hodgkin que no responden a primera línea o recaen pronto suelen tratarse con trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAPH), dado su peor pronóstico. Pretendemos analizar nuestra serie en términos de tolerancia y eficacia, así como valorar la influencia de dos esquemas de acondicionamiento distintos.

**Metodos:** El período de estudio fue entre mayo de 1998 y mayo de 2015. En ese período se efectuaron en nuestro centro 24 TAPH en linfoma Hodgkin (23 pacientes) de un total de 165 TAPH. La edad media fue 36,5 años (18-60), siendo 17 de ellos hombres (68%). La mayoría fueron esclerosis nodular (14 casos). Se trasplantaron en RC (48%), con enfermedad quimiosensible (40%) y 3 (12%) con enfermedad activa. La fuente de células fue sangre periférica en todos. Se infundió una media de 4,54 (1,66-12,16) x10<sup>6</sup> células CD34+/Kg. Se utilizó como esquema de acondicionamiento: BEAM (50%) y CBV con profilaxis con MESNA (50%), en dos fases distintas. Se hizo profilaxis con quinolonas en 56% casos, palifermin en 58% y soporte con G-CSF desde día +5. Se evaluó toxicidad del procedimiento según criterios de la OMS. Se analizó la incidencia y etiología del proceso febril. Se recogieron datos demográficos, clínico-analíticos, de toxicidad y respuesta, para hacer un análisis descriptivo. También se hicieron estudios de supervivencia (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y comparación de variables por método de Kaplan Meier, utilizando el paquete estadístico SPSS v.20.

**Resultados:** Hubo una muerte relacionada con el procedimiento (4%), por neumonitis intersticial de etiología no filiada en un paciente acondicionado con BEAM. No hubo diferencias en la recuperación o en la toxicidad al describir ambos esquemas de acondicionamiento, salvo tendencia a menor toxicidad digestiva con CBV. Así la toxicidad en el grupo total más frecuentemente encontrada fue: mucositis (80%), siendo grado ≥2 en 36% casos; toxicidad digestiva con grado ≥2 en 24% y toxicidad hepática en 32%. Hubo fiebre en 100% de TAPH, aislándose microorganismos en 10 de ellos con 9 sepsis, predominio de germen G+ (7 vs 3) y 36% de casos de FOD. Se recuperaron 500 PMN/μL y 20.000 plaq/μL a los 10 y 11 días respectivamente. Un caso se volvió a autotrasplantar y 4 se alotrasplantaron (3 DNE). No se alcanza mediana de SG ni SLP, con 75% vivos a partir de año y medio y 67% a partir de 9 años y con 60% de casos libres de progresión a partir de 3 años. El único factor influyente en la SG es el tipo de respuesta al TAPH (p=0,001), con 90% vivos si RC y 80% si quimiosensibilidad previa. El sexo femenino muestra tendencia a SG más alargada (p=0,08). Ni la edad o el período de trasplante, y tampoco el esquema de acondicionamiento aportan diferencias.

**Conclusión:** 1.-En nuestro centro, TAPH es una opción terapéutica de rescate con buena tolerancia y buenos resultados, sobre todo si el enfermo muestra quimiosensibilidad previa al procedimiento. 2.- Ni el período de estudio, la edad o el esquema de acondicionamiento (BEAM o CBV) ofrecen diferencias en los resultados.

### PB-140

#### ¿ESTÁ INDICADA LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA SISTEMÁTICA EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS?

Lopez Pereira B, Bermúdez A, López-Duarte M, Yáñez L, Colorado M, Richard C, Conde E

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

**Introducción:** Las bacteriemias son una complicación frecuente en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH), presentando en este contexto una alta morbi-mortalidad. El uso sistemático de profilaxis antibiótica es un tema aún controvertido.

**Material y Métodos:** Análisis retrospectivo de la incidencia acumulada de bacteriemia (IAB), la densidad de incidencia de bacteriemia asociada a catéter (DIBC), la incidencia de bacterias gram positivas y negativas (incluyendo gram negativas multiresistentes) y la tasa de mortalidad asociada a la bacteriemia en una cohorte de 82 pacientes sometidos alo-TPH en nuestro centro desde enero de 2012 junio de 2014. La mediana de seguimiento fue de 12 meses. Ningún paciente recibió profilaxis antibiótica y todos eran portadores de un catéter venoso central. La mediana de edad de la serie fueron 51 años y 51 eran hombres. La enfermedad de base más frecuente fue la leucemia aguda (35). La mayoría de pacientes habían recibido 1 línea de tratamiento previa y el 64% (52) estaban en remisión completa. En el 71% de los Alo-TPH fueron de médula ósea, 50% de donante no emparentado y 32% HLA-mismatch. Todos los pacientes (excepto uno, Alo-TPH singénico) recibieron un inhibidor de calcineurina +/- Metotrexato o Micofenolato mofetilo. La mediana de días hasta PMN>500/mm<sup>3</sup> fue de 16 (9-33). Desarrollaron mucositis grado 3-4 64 pacientes y 32 precisaron nutrición parenteral. Presentaron EICR aguda II-IV 43 pacientes y 43 EICR crónica.

**Resultados:** Se encontraron 91 episodios de bacteriemia en 51 pacientes. La mediana de episodios por paciente fue de 2,4 (1-7). La IAB fue del 62,2% y la IAB asociada a catéter de 12,2%. Con una mediana de seguimiento de 12 meses, la DIBC fue de 9,85 por 100 días de catéter. El 50,5% de los aislamientos fueron gram-negativos. Las bacterias más frecuentes fueron *S. Epidemidis*, *E. Coli*, *E. Cloacae*, *P. Aeruginosa* y *E. Faecium*. La incidencia de gram-negativos multiresistentes fue del 9%. La tasa de mortalidad asociada a bacteriemia (7 días posteriores) fue del 7%. El 38% de los pacientes sin profilaxis no presentaron ningún episodio de bacteriemia.

**Conclusión:** La incidencia acumulada de bacteriemia es alta (62,2%) en nuestra serie con una elevada incidencia de bacterias gram-negativas (50,5%). Sin embargo, la incidencia de bacterias gram-negativas multiresistentes (9%) y la tasa de mortalidad a los 7 días de la bacteriemia (7%) menor que en otros estudios (Bock AM, 2012). La DIBC (9,85/ 1000 días de catéter) es similar a otras series (Dettenkofer M, 2003).

### PB-141

#### IMATINIB PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED CRÓNICA PULMONAR. A PROPOSITO DE UN CASO

Caro Navarro M, Botella C, Prasca S, Chinae A, López-Jimenez J  
Hospital Ramón y Cajal

**Introducción:** La EICR crónica (EICRc) es una complicación importante a largo plazo, en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, con una probabilidad de aparición de hasta el 61%. Dado el aumento del número de trasplantes de donantes no relacionados o con mismatch en HLA, la infusión de linfocitos del donante o Alo-TPH en pacientes de edad avanzada o muy jóvenes, la EICRc se va a convertir en un desafío grave y común en el seguimiento clínico de estos pacientes. En cuanto al tratamiento de la EICRc pulmonar parece ser que los esteroides sistémicos a dosis de 1mg/kg tiene un papel fundamental en el tratamiento de primera línea con una recomendación (A II), los inhibidores de calcineurina y Micofenolato pasarían a tratamiento de segunda-tercera línea, con recomendación grado (C-2) y evidencia (III-1) y la fotoféresis quedaría como tratamiento de tercera-cuarta línea con grado de recomendación (C-1) y evidencia (III-1). El Imatinib parece tener un papel importante en el tratamiento del EICR pulmonar adquiriendo una recomendación grado (C-2) y evidencia (III-1) en combinación con otros inmunosupresores.

**Material y métodos:** Descripción de un caso en un hospital terciario, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Paciente varón de 27 años con diagnóstico de leucemia aguda de linaje ambiguo e infiltración del SNC al diagnóstico, en Julio de 2013. Se realiza TPH de sangre periférica de donante emparentado mieloablativo, en Octubre de 2013. Como profilaxis para la EICR durante el trasplante, el paciente recibió tratamiento con Ciclosporina (CsA) desde el día (-3) y MTX (+1,+3,+6 y +11). Durante el seguimiento en consultas externas el paciente desarrolla EICR hepática grado I y cutánea grado I, en el contexto del descenso de la Ciclosporina en el día +120. Se decide mantener por ello la CsA hasta el mes +10 post-TPH, en el que el paciente desarrolla EICR ocular, cutánea y de mucosas grado II/III. Iniciamos tratamiento de primera línea con corticoides a 1mg/kg y fotoféresis realizándose 16 sesiones. Se objetivo mejoría de la EICR, pudiendo realizar descenso progresivo y posterior suspensión total de los corticoides. En el mes +14, el paciente comienza con clínica de tos y disnea de mínimos esfuerzos. Se solicita TACAR

pulmonar donde se observo afectación en vidrio deslustrado de ambos lóbulos superiores que sugieren bronquiolitis obliterante y pruebas de función respiratoria que muestran una obstrucción severa.

**Resultados:** Se decide iniciar tratamiento con Imatinib a dosis de 100 mg/24h en Enero de 2014, manteniendo la CsA y las sesiones de fotoféresis mensuales. Tras dos meses de tratamiento con Imatinib, el paciente presenta tanto mejoría clínica como radiológica, con ausencia de tos y TACAR pulmonar con mínimo foco de infiltrado en vidrio deslustrado en LSD. Se realizan también nuevas PFR que muestran en esta ocasión obstrucción moderada.

**Conclusiones:** La EICR presenta distintos grados de respuesta en las segundas líneas de tratamiento. Existen estudios que demuestran la respuesta a Imatinib a dosis de 100-200 mg/día. En el caso de nuestro paciente se objetiva mejoría clínica, radiológica, PFR, quedando pendiente en la próxima reevaluación el ascenso de dosis.

#### PB-142

### EL USO DE ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA DE ACONDICIONAMIENTO EN LOS PACIENTES OBESOS NO AUMENTA LA INCIDENCIA DE COMPLICACIONES EN EL TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

Roque A, Pereira MI, Batista AS, Saturnino H, Cortesão E, Espadana AI, Gerales C, Ribeiro L

Servicio de Hematología, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

**Introducción:** El trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAPH) es un procedimiento que se asocia con una alta morbilidad relacionada con la toxicidad. El cálculo de la dosis de quimioterapia pre-trasplante (con base en el área de superficie corporal (ASC) ha sido una preocupación dominante, especialmente en los pacientes obesos. Varios estudios han analizado el impacto del ajuste de la quimioterapia pre-TPH en los pacientes obesos, y nosotros hemos demostrado que la supervivencia pos-trasplante es idéntica para los distintos grupos de índice de masa corporal (IMC) - peso normal, sobrepeso y obesidad. Todavía no está claro cómo este ajuste se correlaciona con la toxicidad digestiva.

**Métodos:** Se analizaron todos los 136 TAPH consecutivos realizados en nuestro centro entre 2012 y 2014; 9 pacientes han sido excluidos debido a los datos perdidos y uno con diagnóstico de leucemia aguda, debido al diferente acondicionamiento empleado.

**Resultados:** La edad media ha sido de 53,0±12,9 años, con 63,8% de varones; las enfermedades de base más frecuentes han sido las discrasias de células plasmáticas (61,4%) y el linfoma no-Hodgkin (26,8%). El régimen de acondicionamiento utilizado para 49 pacientes ha sido lo BEAM - carmustina (BCNU) 300 mg/m<sup>2</sup>, día -6; citarabina (ARA-C) 200 mg/m<sup>2</sup> días -5,-4,-3,-2; etopósido (VP-16) 200 mg/m<sup>2</sup> días -5,-4,-3,-2 y melfálan 140 mg/m<sup>2</sup>, día -1 (Mel140); y para 77 pacientes, el Mel200 (melfálan 200 mg/m<sup>2</sup>, día -1). No hubo diferencias en la incidencia de náuseas, vómitos, diarrea y odinofagia, así como en los grados de mucositis oral y gastrointestinal, entre los diferentes grupos de IMC (p=NS). La ASC fue similar entre los pacientes con síntomas gastrointestinales y los asintomáticos (p=NS). La incidencia de síntomas gastrointestinales y su gravedad fue similar entre los pacientes acondicionados con Mel200 o Mel140 (p=NS) y en relación con la dosis total, no hubo diferencias entre las dosis de Mel200, Mel140, BCNU, VP-16 o ARA-C entre pacientes con sintomatología digestiva y los asintomáticos (p=NS). El número de días hasta el *engraftment* de neutrófilos y plaquetas y el número de días de hospitalización fueran idénticos entre los tres grupos de IMC (p=NS).

**Conclusiones:** En nuestra cohorte, no hemos identificado diferencias en la incidencia de efectos adversos digestivos o su grado de severidad, la toxicidad medular, o la duración de la hospitalización, relativamente a ASC y IMC, ni en relación con la dosis de cada fármaco. Basándonos en estos resultados, no aconsejamos cualquier ajuste de la dosis en pacientes obesos, o a la imposición de la pérdida de peso antes del trasplante.

#### PB-143

### TROMBOCITOPENIA SEVERA REFRACTARIA ASOCIADA A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON RESPUESTA A ROMIPLOSTIN. A PROPÓSITO DE UN CASO

Santamaria A, Cidre López R, Nieto Vázquez A, Fernandez Fernandez A, Albo Lopez C, Rodríguez Ruiz M

Xeral Cíes de Vigo

**Introducción:** La trombocitopenia es una complicación frecuente tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (PH), pudiendo estar causada por múltiples factores, frecuentemente presentes de forma simultánea (retraso en prendimiento, EICH, tóxicos, fenómenos inmunes, etc).

**Métodos:** Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura.

**Resultados:** Mujer diagnosticada a los 41 años de trombocitopenia inmune. Se mantuvo con cifras de plaquetas estables y sin precisar tratamiento durante 12 años, al cabo de este tiempo se observa disminución progresiva en las cifras plaquetarias, por lo que recibe tratamiento con corticoides (primeramente prednisona y después dexametasona) sin éxito; en este momento se realiza estudio de MO que no demuestra alteraciones. Recibe tratamiento con IGIV, sin éxito, y posteriormente con romiplostin, con él consigue una respuesta parcial inicial, pero con pérdida de la misma tras alcanzar la dosis de 9 µg/kg/semana. Se realiza tratamiento con Eltrombopag, sin respuesta. Se repite estudio de MO que demuestra hipoplasia megacariocítica, motivo por el que recibe tratamiento con ciclosporina durante 6 meses (sin respuesta) y ATG (sin respuesta). La paciente en este tiempo evoluciona a aplasia medular. Se procede a trasplante alogénico de PH de médula ósea de donante no emparentado 11/12 cuando la paciente cuenta con 56 años; se realizó acondicionamiento con fludarabina, ciclofosfamida y ATG, y profilaxis de EICH con ciclosporina y metotrexate en pauta corta. Se observó prendimiento granulocitario con >500 polimorfonucleares/mm<sup>3</sup> a día +14 y prendimiento plaquetario con >50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> a día +20. A día +128 la paciente presenta trombocitopenia severa (5.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) y clínica de sangrado mucocutáneo, con estudio de médula ósea que demuestra una celularidad normal y sin datos de EICH. Se administra tratamiento con inmunoglobulinas a 1g/kg/día durante 2 días alcanzando respuesta parcial y de corta duración, por lo que se administra tratamiento con rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> semanal durante 4 semanas, sin respuesta. En este momento se inicia tratamiento con romiplostin a dosis de 1 µg/kg, escalando la dosis 1 µg/kg cada semana hasta obtener cifras de plaquetas de 150.000/mm<sup>3</sup>, que se alcanzan con una dosis de 7 µg/kg; la respuesta es mantenida, por lo que se inicia descenso en la dosis a razón de 1 µg/kg por semana; manteniendo cifras de plaquetas >100.000/mm<sup>3</sup> con una dosis semanal de 1 µg/kg.

**Conclusión:** Los análogos de la trombopoyetina (Romiplostin y Eltrombopag) han demostrado su eficacia en el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria. Sin embargo, su uso como tratamiento en la trombocitopenia severa asociada al trasplante está poco estudiado, apoyándose en series pequeñas descritas en la literatura y en casos clínicos aislados, en las que parece efectivo tanto cuando está implicado un mecanismo inmune como no. El caso presentado, refractario a tratamiento convencional y a tratamiento con rituximab, ha respondido a romiplostin de forma completa y mantenida, lo que ha permitido disminuir la dosis hasta 1 µg/kg.

#### PB-144

### DOSIS ÓPTIMA DE G-CSF PARA MOVILIZACIÓN EFECTIVA DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN SANGRE PERIFÉRICA PARA TRASPLANTE AUTÓLOGO

Toral Ibarra DS, Martín Hernández MP, Sáez Serrano MI, Torres Jiménez W, Álvarez Carmona A, Martínez Martínez Rafael B

Departamento De Hematología Y Hemoterapia. Sección: Aféresis Y Terapia Celular. Hospital Clínico San Carlos

**Fundamento:** El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica (PBPC) es una modalidad de tratamiento bien establecida para mejorar las tasas de remisión completa después de protocolos estándar de quimioterapia en neoplasias malignas, tales como mieloma múltiple y linfoma. Actualmente, la movilización de PBPC se basa en el uso de factores de crecimiento mieloides para liberarlas a la circulación sanguínea. El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es el más potente de los factores disponibles y las dosis efectivas oscilan entre 5-16 mcg/Kg/día. En la última década se han descrito nuevas técnicas de movilización de PBPC, sin embargo, la dosis óptima de la administración de G-CSF para obtenerlas y su día de recolección aún quedan por definir, ya que se utilizan tantas estrategias en la práctica clínica como centros existen.

**Objetivo:** Identificar la dosis óptima de G-CSF y el día de recolección para la obtención de células progenitoras autólogas efectivas para trasplante.

**Materiales y métodos:** Estudio unicéntrico, descriptivo observacional y retrospectivo, donde se han analizado los datos de 53 pacientes que han

sido sometidos a movilización de PBPC para posterior trasplante autólogo en el servicio de Hematología del Hospital Clínico San Carlos, desde mayo de 2013 hasta abril de 2015. Las PBPC fueron movilizadas con G-CSF a dosis de 10 y 15 mcg/Kg/día, recogiendo las células el día 4 o 5 del inicio de la administración. Como endpoint se comparó el número de aféresis necesarias para alcanzar alrededor de  $2 \times 10^6$  CD34+ por Kg que es el mínimo razonable para lograr el éxito en una infusión.

**Tabla 1. Características de los pacientes que fueron movilizados con dosis de G-CSF de 10 y 15 mcg/Kg/día.**

Características		% pacientes
Edad (años)	<60	70
	>60	30
Enfermedad hematológica	Mieloma Múltiple	56,7
	Linfoma No Hodgkin	33,3
	Enfermedad de Hodgkin	3,3
	Leucemia Mieloide Aguda	6,7
Movilización (#)	Primera	53,3
	Segunda	46,7
Leucocitos pre - aféresis (u/L)	<20.000/	13,3
	>20.000	86,7
Plaquetas pre-aféresis (u/L)	<50.000	3,3
	50-100.000	6,7
	100-150.000	23,3
	>150.000	66,7
Hb pre-aféresis (g/dL)	<12	33,3
	>12	66,7

**Tabla 2. Número de aféresis necesarias para alcanzar valores óptimos de células CD34+ para infusión de PBPC en trasplante autólogo.**

Dosis de G-CSF (mcg/Kg/día)	Día de recolección	
	4	5
10	3,2	2
15	1,83	1,25

**Resultados:** De los 53 pacientes recogidos, 39 se sometieron finalmente a trasplante, los restantes no se infundieron por movilización insuficiente menos de  $1 \times 10^6$ , por detección de enfermedad en el producto o por fallecimiento, entre las causas más importantes. Se analizan los datos de 30 pacientes, ya que, estos recibieron la dosis de G-CSF a comparar y además alcanzaron el objetivo de células CD34+ requerido. El número de aféresis requerido para obtener las células necesarias para infusión fue mayor en el grupo que recibió una dosis de 10 mcg/Kg/día (G10) de 16 pacientes, que en el grupo que recibió 15 (G15) de 14 pacientes (3,125 vs 1,5 días  $p < 0.05$ ). Se estratificaron los datos además por día de recogida, subdividiendo los grupos en aquellos del G10 que se recogieron respectivamente al día 4 y 5, al igual que para el G15. Los resultados fueron similares, mostrando una diferencia significativa entre las dosis independientemente del día de recolección, menos acentuada en la menor dosis de G-CSF debido probablemente a la corta estimulación.

**Conclusión:** Nuestros datos indican que dosis altas de G-CSF son más efectivas que dosis intermedias, requiriendo menor número de aféresis para obtener un volumen de células óptimo para infusión.

**PB-145**  
**TRATAMIENTO SECUENCIAL FRENTE A CMV EN UN PACIENTE SOMETIDO A ALOTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Moatassim De La Torre Y, López Fernández E, Entrena Ureña L, Leyva Ferrer R, Moratalla López L, Jurado Chacón M  
 Complejo Hospitalario de Granada

**Introducción:** El Citomegalovirus (CMV) es una de las mayores causas de infección oportunista en los pacientes sometidos a Alo-Trasplante de Progenitores Hematopoéticos (Alo-TPH). Para reducir su morbimortalidad se llevan a cabo diferentes estrategias terapéuticas como la profilaxis y el tratamiento preemptivo. Sin embargo el uso generalizado de estas estrategias ha promovido la aparición de resistencia a los fármacos tradicionalmente usados. Existen pocos antivirales con actividad frente

a CMV: el GANCICLOVIR, análogo de nucleósido más comúnmente usado, el FOSCARNET, análogo de pirofosfato, el CIDOFOVIR, análogo de nucleótido y el VALGANCICLOVIR, profármaco del ganciclovir. Las resistencias al Ganciclovir se deben principalmente a la mutación en la quinasa UL97 y en menor medida a mutaciones de la DNA polimerasa (gen UL54). La resistencia a Foscarnet y cidofovir residen principalmente en mutaciones en gen el UL54.

**Material y Metodos:** Presentamos el caso de un paciente de 44 años de edad diagnosticado de LAM M2, FLT3ITD NEGATIVO, NPM1 NEGATIVO, en diciembre-12, en 1ª remisión completa, tras inducción según esquema Pethema 99 LAM<65 años (Idarubicina+Citarabina) 7 días. Posteriormente recibe 2 consolidaciones con aceptable tolerancia, programándose después para realización de aloTrasplante de progenitores Hematopoéticos de donante no emparentado HLA 9/10. Sometido a trasplante alogénico de PH de sangre periférica de donante no emparentado HLA 9/10 en Mayo-2013. Destacar IgG CMV donante negativo, receptor positivo. Principales complicaciones desarrolladas tras el aloTPH: EICH crónica pulmonar y mucosa en tto con CTC a dosis de 1 mg/Kg/24h (14/08/13; semana 7: 24/09/13 semana 20: 24/12/13 y reinducción a 1mg/kg/48h desde el 28/01/14; nueva reducción a partir del día 14/02/14) y CSP; se asocia Rapa (1/12/13) por posible empeoramiento pulmonar y aparición de colestasis/citolisis hepática, evolucionando favorablemente. Colectomía laparoscópica 7/03/14. Hiperlipemia: tto con Atorvastatina Disfunción diastólica grado I. FE conservada, pendiente de bisoprolol IR 2ª al uso de CSP/Foscarnet Inicio tratamiento con Valcyte en Julio-2013 por carga viral positiva que llega hasta la cifra de 88.000 copias (15/07/13). Con fecha 01/08/13, manteniendo aun carga viral positiva (2.150 cop/ml) y dada la pancitopenia secundaria a tratamiento, se inicia dosis de mantenimiento que posteriormente se suspende (14/08/2013). El 27/08/13, por nuevo aumento en carga viral, se reinicia terapia a dosis de 900 mg/12 horas consiguiendo reducir a mantenimiento con fecha 24/09/13, presentando de nuevo el paciente pancitopenia que precisa nuevamente de soporte transfusional y administración de G-CSF. En visita con fecha 23/10/13 de nuevo se aprecia un ascenso en el numero de copias CMV pasando de 1850 cop/ml a 7340 cop/ml a pesar de continuar con dosis de mantenimiento, Valcyte 900 mg/24 horas. El paciente precisa entonces ingreso ese mismo mes para inicio de tratamiento con foscarnet IV. A pesar de los tratamientos el paciente desarrollo en marzo-14 retinitis por CMV que precisa ingreso para tratamiento iv e intravítreo de retinitis por CMV con Foscarnet; octubre -14, neumonitis por CMV que precisa nuevamente ingreso con mala tolerancia (abdominal con insuficiencia renal y toxicidad hematológica) pero con buena evolución de su Neumonitis y negativización del CMV en sangre; diciembre-13 - Enfermedad digestiva por CMV. Realizado estudio de resiliencia al ganciclovir se evidencia la mutación. UL97, por lo que dada tolerancia extremadamente mala al uso de Foscarnet y una nefropatía y tubulopatía con alteraciones electrolíticas graves, se solicita el uso de Leflunomide que se está utilizando como uso compasivo, sin obtener ningun resultado. Solicitado tambien el uso de MARIBAVIR a la dosis de 800 mg diario con carácter urgente, finalmente no es aceptado. Se inicia entonces tratamiento con cidofovir con aceptable tolerancia pero sin conseguir durante tratamiento de inducción, negativización de la carga viral. Actualmente en tratamiento con foscarnet a dosis ajustada, con aceptable tolerancia y sin mostrar por el momento reactivación de la enfermedad citomegalica.

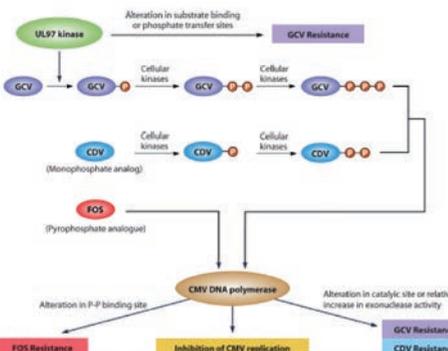


FIG. 4. Analysis of approved HCMV antiviral drugs. UL97 kinase adds the initial phosphate to GCV. Cellular kinases add two additional phosphates. GCV triphosphate is the active form of the drug incorporated into viral DNA by the viral DNA polymerase. Resistance results from UL97 or DNA polymerase mutations. CDV is a monophosphate analog and does not require initial viral kinase activity. Cellular kinases add additional phosphates to produce CDV diphosphate, the triphosphorylated active form of the drug. Resistance is conferred only by DNA polymerase mutations. FOS is a pyrophosphate analog, which does not require activation. Resistance is also conferred only by DNA polymerase mutations. The DNA polymerase is the ultimate target of all three drugs.

Figura 1.

**Conclusiones:** La resistencia a antivirales se debe sospechar ante la persistencia, el incremento de la carga viral en plasma o evolución a enfermedad manifiesta, a pesar de un tiempo razonable de tratamiento de primera línea. La resistencia a antivirales se debe a la evolución de una o múltiples mutaciones que confieren varios niveles de resistencia. Las decisiones acerca del cambio de línea de tratamiento deben realizarse teniendo en cuenta varios factores: tipo de mutación, comorbilidades del huésped y toxicidad potencial de antivirales

**PB-146**

**INFUSIÓN DE CELULAS PROGENITORAS CD34+ TRAS SELECCION POSITIVA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INJERTO POBRE POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Medina marrero L<sup>1</sup>, Badell Serra P<sup>2</sup>, Azqueta Molluna C<sup>1</sup>, Vila Bou J<sup>1</sup>, Bosch Llobet MA<sup>1</sup>, Valdivia García E<sup>1</sup>, Martínez Llonch N<sup>1</sup>, Sánchez García I<sup>1</sup>, Escrich Gimenez S<sup>1</sup>, Dalmau Verger C<sup>1</sup>, Montero Pardillo A<sup>1</sup>, Domeque Rius M<sup>1</sup>, Sáez Bruguera M<sup>1</sup>, Torrer Español M<sup>2</sup>, Sisinni L<sup>2</sup>, Muñoz Díaz E<sup>1</sup>, Nogués Galvez N<sup>1</sup>, Canals Suris C<sup>1</sup>, Querol Giner S<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Banc de Sang i Teixits, <sup>2</sup>Hospital de Sant Pau i la Santa Creu

**Introducción:** El uso de células progenitoras CD34+ tras selección positiva (BOOST de CD34+) para mejorar un injerto pobre después del trasplante alogénico es conocido, pero la bibliografía incluyendo pacientes pediátricos es limitada. Quedan incógnitas por resolver, como el número óptimo de estas células que a infundir, la eficacia en pacientes con quimera mixta, o la eficacia de esta terapia a largo plazo. Analizamos tres pacientes pediátricos sometidos a este procedimiento.

**Material y Métodos:** Los criterios para definir un injerto pobre fueron una hemoglobina <85 g/L, leucocitos <1x10E9/L o plaquetas <30x10E9/L, o niveles más altos si se requirieron transfusiones o factores de crecimiento para alcanzar dichos umbrales. La selección positiva se realizó mediante separación inmunomagnética utilizando el CliniMACs device®. No se administró acondicionamiento previo a la infusión de las mismas.

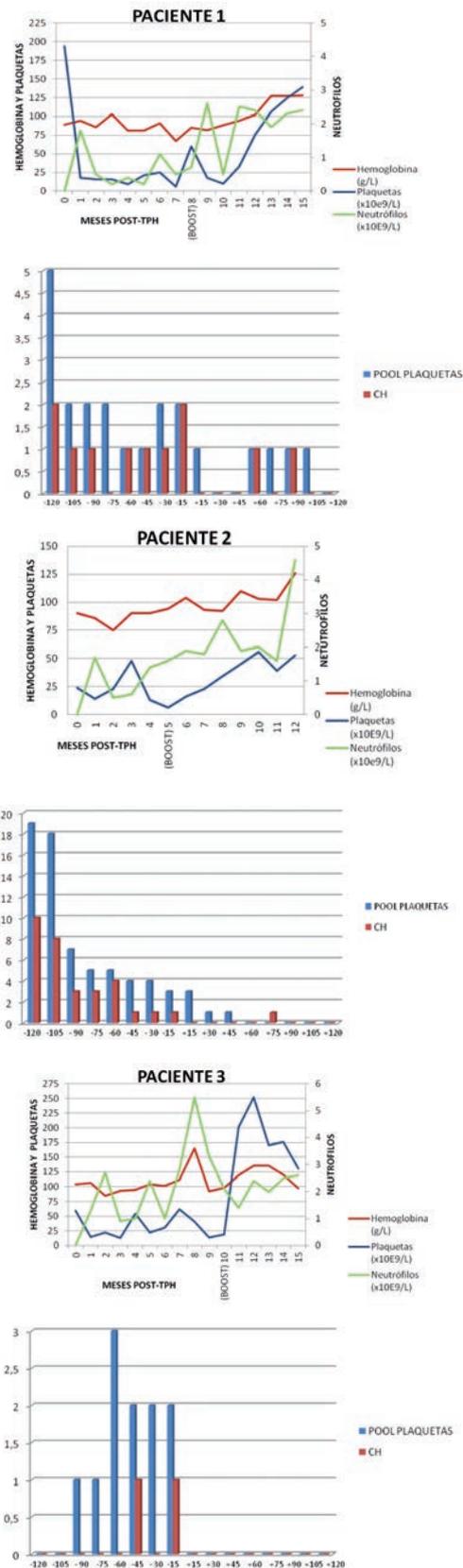
**Resultados:**

**Tabla 1. Características de los pacientes:**

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
Edad (años)	13	9	10
Género	Femenino	Femenino	Femenino
Diagnóstico	Enfermedad linfoproliferativa de células T (asociada a VEB) + linfohistiocitosis hemofagocítica	Anemia aplásica severa	Leucemia aguda linfoblástica (Ph+)
Donante (compatibilidad HLA)	Donante emparentado (10/10)	Donante no emparentado (9/10; MM: B)	Donante emparentado (9/10; MM: B)
Fuente de progenitores	Sangre periférica	Médula ósea	Sangre periférica
Incompatibilidad ABO/Rh	NO	NO	NO

Después del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) los pacientes 1, 2 y 3 lograron injertaron neutrófilos los días +13, +19 y +23, respectivamente. Todos ellos tenían quimerismo completo del donante en el primer mes post-trasplante. Sin embargo, todos ellos presentan citopenias que requerían transfusiones de concentrados de hematíes (CH) y plaquetas, aparte de eritropoyetina y trombopoyetina. Además, el paciente 1 también necesita apoyo con G-CSF después del trasplante y no pudo interrumpirlo hasta cuatro meses después del BOOST. Este paciente fue sometido el BOOST en quimera mixta y fue propuesto para recibir infusiones de linfocitos del donante a posteriori. El paciente 3 fue el único en injertar plaquetas (día +153), además, fue el único que respondió a trombopoyetina. Desafortunadamente, tres meses más tarde, volvió a perder el injerto de nuevo. La cantidad de CD34 (x10E6/kg) infundidas fue 4.3, 5.9 y 2.1, respectivamente. Por otro lado, la dosis de CD3/kg (x10E5) en los productos fue de 0.17, 0.17 y 0.03. Tras el BOOST todos los pacientes presentaron un incremento importante en los niveles de hemoglobina y plaquetas, reduciéndose y acabando por desaparecer los requerimientos transfusionales. Los pacientes injertaron plaquetas los días +110, +61 y +37, respectivamente. Para hematíes estos días fueron +157, ++5 y +47, respec-

tivamente. En cuanto a la enfermedad injerto contra huésped, solo el paciente 3 presentó un estadio 2 cutáneo después de la infusión del BOOST. hasta ahora no se han obtenido muerte ni complicaciones graves.



**Figures.**

**Conclusiones:** Nuestros pacientes mejoraron los injertos pobres después de la infusión del BOOST de CD34 +, sin producirse eventos adversos graves

y desapareciendo los requerimientos transfusionales. A pesar de someterse al BOOST en quimera mixta, el paciente 1 se recuperó de la pancitopenia.

#### PB-148

##### EXPERIENCIA CON AZACITIDINA EN TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

De Miguel Jiménez C, Morales de la Plaza A, Martínez-Muñoz ME, Anze Barrientos G, Llorente González L, Losa Maroto A, Pérez de Camino Gaisse B, Lerma Verdejo A, Forés Cachón R, Bautista Carrascosa G, De Laiglesia Lorenzo A, Ojeda Gutiérrez E, Gil García S, Bueno Cabrera JL, Krsnik Castelló I, Navarro Matilla B, García Marco JA, Regidor Luengo C, Cabrera Marín R

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Los agentes hipometilantes aumentan el reconocimiento de las células tumorales mediado por células T e inhiben las células NK en pacientes con hemopatías mieloides. Además, la 5-azacitidina (AZA) induce un aumento en las células T específicas frente a los "cáncer-testis antígenos". Hay poca experiencia de uso en el pretrasplante.

**Objetivo:** El fundamento de este estudio es valorar la respuesta a AZA y la supervivencia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y síndrome mielodisplásico (SMD) que la han recibido en el pretrasplante y/o en el postrasplante.

**Material y Métodos:** Revisamos 33 pacientes, de los cuales 15 eran hombres y 18 eran mujeres. De estos 33 pacientes, 28 tenían diagnóstico de LMA (3 secundarias a SMD y 1 en células del donante) y 5 de SMD. Del total de pacientes, 14 (42.4%) recibieron AZA en el pretrasplante (9 como tratamiento único y 5 en combinación con otros agentes quimioterápicos), y 19 (57.6%) postrasplante. De estos últimos (todos ellos, excepto uno, con recidiva de su enfermedad), 3 recibieron solamente AZA, 6 recibieron AZA+infusión de linfocitos del donante (ILD), 3 recibieron AZA+ILD+células stem, 4 recibieron AZA+Interferón, 2 recibieron AZA en combinación con quimioterapia y 1 recibió AZA+Sorafenib. De los 13 casos con AZA pretrasplante, 10 la estaban recibiendo como tratamiento de su enfermedad y en 3 se inició como tratamiento de mantenimiento en espera del trasplante.

**Resultados:** De los 33 pacientes analizados permanecen vivos 15 (45.5%). Entre los 13 pacientes que recibieron AZA pretrasplante permanecen vivos 9 (69.2%), con una mediana de supervivencia de 33 meses (6-79), con una evolución similar a otros trasplantes alogénicos. Entre los pacientes que recibieron AZA postrasplante (19) encontramos 9 respuestas completas (47.4%), 2 respuestas parciales (10.5%) y en 8 casos (42.1%) no se observó ninguna respuesta. De estos 19 pacientes, 6 (31.6%) permanecen vivos, con una mediana de supervivencia de 24.5 meses (10-34). Los que recibieron AZA+ILD +/- células stem tuvieron una evolución más favorable.

**Conclusión:** Según nuestra experiencia el empleo de AZA pretrasplante no tiene efectos significativos sobre el trasplante hematopoyético posterior. En el tratamiento de las recidivas postrasplante el empleo de AZA en combinación con ILD +/- células stem puede ser una opción terapéutica.

#### PB-149

##### EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO CON MICA FUNGINA COMO PROFILAXIS ANTIFÚNGICA EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO

Verdugo Cabeza De Vaca M<sup>a</sup>V, Madrigal Toscano M<sup>d</sup>, Saldaña Moreno R, Rubio Perez V, Martin Chacon E, Salamanca Cuenca A, Campo Palacio Heidy J, Raposo Puglia JA, Garzón López S

Hospital General De Jerez De La Frontera

**Introducción:** La Micafungina es una equinocandina aprobada para la profilaxis antifúngica en pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos que tiene actividad frente a la mayoría de especies de *Cándida* y *Aspergillus*. Su principal ventaja es que no se metaboliza por el citocromo y por tanto tiene bajo riesgo de interacciones, consideración importante ahora que se están ensayando nuevos esquemas de profilaxis de EICH que llevan rapamicina con la que se desaconsejan los azoles (posaconazol, voriconazol).

**Objetivo:** Analizar la eficacia y seguridad del empleo de micafungina como profilaxis antifúngica en pacientes sometidos a trasplante alogénico, durante la fase de neutropenia.

**Material y Metodo:** Entre Febrero 2013 y Mayo 2015, 20 pacientes (11 varones) con una edad media de 48 años (18-68) han recibido micafungina 50 mg/día cada 24 h desde el día 0 hasta la resolución de la neutropenia. Se trata de 13 pacientes sometidos a TPH de intensidad reducida, (1 con esquema de profilaxis de EICH con tacrolimus/rapamicina, 1 con CSA/MM), 3 MiniAlogénicos de donante haploidéntico con profilaxis tacro/ciclofosfamida y 4 TPH mieloablatoivo de alto riesgo en los que había sospecha de EVOH (2) o estaban con dieta absoluta por diarreas o mucositis (2) y el uso de posaconazol no era posible. Ninguno tenía antecedentes de IFI previa. Utilizaremos como parámetro para medir la EFICACIA la incidencia de infección fúngica y la proporción de pacientes que requirió tratamiento empírico. Para medir la SEGURIDAD determinaremos las cifras de creatinina y bilirrubina total y mediremos el valor máximo de dichos parámetros bajo el tratamiento

**Resultados:** En nuestra serie la mediana de duración del tratamiento con Micafungina fue 19 días (8-32). La mediana de días de neutropenia (<1000): 18 días (5-25). Se iniciaron 2 tratamientos empíricos con anfotericina B liposomal 3mg/kg/día por fiebre prolongada y clínica respiratoria (12.5%) pero en ninguno se confirmó IFI (en los dos casos se aislaron posteriormente dos microorganismos bacterianos). La seriación del Antígeno Galactomanano fue negativa en todos los casos por lo que no se pautó ningún tratamiento anticipado. Respecto a la tolerancia no se comunicó ningún incidente infusional. La media de creatinina máxima fue 1.3 mg/dl con una variación media de 0.64 mg/dl respecto a la basal (0.66 mg/dl). En cuanto a la hepatotoxicidad la cifra de bilirrubina total máxima fue 0.72 mg/dl con una variación de 0.25 mg/dl respecto a la basal (0,47mg/dl).

**Conclusiones:** En nuestra serie no hubo desarrollo de IFI y tratamiento empírico solo fue necesario en 2 casos, por lo que consideramos Micafungina 50 mg/24 h una estrategia eficaz de profilaxis antifúngica y la alternativa que mas usamos en los trasplantes con AIR con profilaxis de EICH con tacro/siro. La tolerancia al tratamiento, así como el perfil de toxicidad hepática y renal fue excelente.

#### PB-150

##### VALORACIÓN DE LA EFICACIA DEL USO DE FLUCONAZOL COMO PROFILAXIS ANTIFÚNGICA EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Revilla Calvo N, García-Gutiérrez V, Herrera P, Calbacho M, China A, Jiménez A, Fonseca J, Saavedra I, López-Jiménez J

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

**Introducción:** La profilaxis antifúngica en el periodo precoz del trasplante alogénico (tph alog) debe individualizarse; debiéndose reservar los antifúngicos frente a hongos filamentosos para pacientes (pts) de alto riesgo de infección fúngica invasiva (IFI) y valorar en los de riesgo moderado. El objetivo principal es analizar la supervivencia libre de IFI durante los 100 días post tph alog en receptores no catalogados como alto riesgo de IFI, durante la profilaxis con fluconazol.

**Métodos:** Estudiamos 51 pts consecutivos no de alto riesgo<sup>1</sup> para IFI de un total de 93 pts sometidos a tph alog de Enero 2012 a Enero 2015. Los motivos de exclusión de los 42 pts restantes: antecedentes de IFI(13), trasplantes de fuentes alternativas o experimentales(18) o neutropenia prolongada previa al acondicionamiento(11); no siendo considerado como alto riesgo el tph alog no relacionado independientemente de presentar disparidad HLA o no, ni la intensidad del acondicionamiento. Durante la neutropenia los pts permanecieron bajo filtros HEPA con monitorización bisemanal de AGA en suero hasta el injerto de neutrófilos y después semanal. Si fiebre persistente o positividad de AGA, se realizó TC tórax así como en otras localizaciones si sintomatología. La clasificación de IFI se hizo de acuerdo con los criterios de EORTC/MSG. En caso de neutropenia febril persistente (>5 días) se comenzó tratamiento antifúngico de amplio espectro de forma empírica.

**Resultados:** Hubo 37/51 (73%) episodios de neutropenia febril, siendo >5 días en 6 de los mismos (12%). Se solicitó TC en 14/51 pts (27%) no siendo compatibles con IFI. En 5/51 pts (10%) se positivizó el AGA en suero, realizándose AGA en BAL en uno de ellos que fue negativo. No tuvimos ningún paciente con criterio de IFI posible o probable. 9/51 pts (18%) iniciaron tratamiento antifúngico de amplio espectro por AGA positivo (4), neutropenia febril persistente (4) y candidemia por *C.glabrata* (1). En el seguimiento posterior de los que permanecieron con fluconazol (42 pts), 13 pts precisaron profilaxis de amplio espectro tras

inicio de corticoides a altas dosis por EICR, 1 paciente tratamiento empírico por cuadro neurológico y otro por insuficiencia respiratoria aguda; sin objetivar ninguna IFI. En total, en un 53% de los pts no fue necesario el uso de antifúngico de amplio espectro durante el seguimiento hasta día +100. No se objetivaron interacciones farmacológicas ni toxicidades relacionadas con el uso de fluconazol.

**Conclusiones:** La administración de fluconazol junto al uso de habitaciones con filtro HEPA y una monitorización estrecha en pts sometidos a tph alog no de alto riesgo de IFI es una opción eficaz y segura.

**Bibliografía**

1. Sofroniadou S, Kassimatis T, Goldsmith D. Anaemia, mycrocytosis and sirolimus – is iron the missing link?. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1667-1675.
2. Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplantation Reviews* 2014; 28: 126-133

## Trastornos hematológicos de Origen Inmune

**PB-151**

**EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON PTI CON AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA**

Gómez Núñez M, Piernas Pontanilla S, Soler Campos JA, Rámila Herrero E, Martínez de Sola M, Roig Martínez I

*Hospital Parc Taulí*

**Introducción:** Para los pacientes con PTI crónica refractaria a esplenectomía o en los que la cirugía está contraindicada, los nuevos agentes trombopoéticos son la alternativa que ofrece una mayor eficacia y menor toxicidad.

**Métodos:**

**Tabla 1.**

Características demográficas pacientes	n= 14
Edad, mediana (rango), años	71,5 (41-89)
Sexo, n (%):	
Mujer	12 (85,7%)
Hombre	2 (14,3%)
Cifra de plaquetas basal:	
≤10x10 <sup>9</sup> /L	2 (14,3%)
11-30x10 <sup>9</sup> /L	7 (50%)
31-50x10 <sup>9</sup> /L	2 (14,3%)
>50x10 <sup>9</sup> /L	3 (21,4%)
Asociado a hemorragia	11 (78,5%)
Asociado a SLP/neoplasia	5 (35,7%)
Asociado a E. inmune	2 (14,3%)
Ac. antinucleares (12/14)	5 (35,7%)
Esplenectomía	2 (14,3%)
Índice de comorbilidad de Charlson	
0-1	7 (50%)
2	4 (28,6%)
≥3	3 (21,4%)

**Resultados:**

**Tabla 2.**

Tratamiento	
Tratamientos previos PTI:	
2 líneas	5 (35,7%)
> 2 líneas (3-7)	9 (64,3%)
Tipo de agonista R-TPO:	
Eltrombopag	11 (78,5%)
Romiplostim	5 (35,7%)
Ambos	2 (14,3%)
Respuesta*:	
NR	4 (28,5%)
R	2 (14,3%)
RC	8 (57,2%)
Duración del tratamiento, media (extremos) en días	367 (6-1554)
Tratamiento de rescate	4 (28,5%)
Suspensión del tratamiento	5 (35,7%)

\*Definiciones de respuesta:

NR: PQ<30x10<sup>9</sup>/L o tto concomitante

R: PQ≥ 30x10<sup>9</sup>/L sin tto concomitante

RC: PQ≥100x10<sup>9</sup>/L

**Toxicidad:**

**Tabla 3.**

Eltrombopag	n=11	Romiplostim	n=5
Efecto adverso	pacientes, n (%)	Efecto adverso	pacientes, n (%)
Infecciones VRS	3 (27,2)	Infecciones VRS	1 (20)
Rash cutáneo	3 (27,2)	Rash cutáneo	1 (20)
ITU	2 (18,1)	ITU	2 (40)
Artralgias	2 (18,1)	Artralgias	2 (40)
Herpes zóster	1 (9)	Herpes zóster	1 (20)
Diarrea	1 (9)	Neoplasia	1 (20)
Náuseas	1 (9)		
Astenia	1 (9)		

**Conclusiones:** El tratamiento con agonistas del receptor de la trombopoyetina es eficaz en un porcentaje elevado de pacientes refractarios a otros tratamientos. En nuestra experiencia objetivamos >50% de respuestas completas. La mayoría de pacientes suspendieron el tratamiento concomitante para la PTI y no precisaron tratamiento de rescate. Los agonistas del receptor de la trombopoyetina tienen un perfil de toxicidad aceptable, incluso en pacientes ancianos y con comorbilidades. No observamos ningún efecto adverso grave.

**PB-152**

**EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TROMBOPENIA PRIMARIA INMUNE**

Anguita Arance M<sup>1</sup>, Tallón Pérez JD<sup>1</sup>, López JA<sup>2</sup>, Avellaneda Molina C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital San Agustín Linares, <sup>2</sup>Complejo hospitalario de Jaén

**Introducción:** La trombopenia primaria inmune, es una enfermedad autoinmune adquirida cuya forma de comportamiento muy variable. Tiene lugar una destrucción acelerada y producción inadecuada de plaquetas mediada por anticuerpos. El objetivo principal del tratamiento es evitar la hemorragia, manteniendo la cifra de plaquetas en un nivel seguro. Por su carácter crónico es necesario el uso de varias líneas de tratamiento no consiguiendo respuestas satisfactorias hasta en un 20% de los pacientes.

**Objetivos:** Evaluar la seguridad y eficacia del anticuerpo monoclonal anti CD20 (rituximab) en pacientes con trombopenia primaria inmune en el contexto de resistencia a dos líneas de tratamiento como mínimo.

**Material y Métodos:** Se evaluaron un total de 16 pacientes diagnosticados de trombopenia primaria inmune, en el Hospital San Agustín de Linares y el Complejo Hospitalario de Jaén, a los cuales se les administró tratamiento con Rituximab. Se evaluaron parámetros demográficos, la cifra de plaquetas y diátesis hemorrágica al diagnóstico, el tratamiento de primera línea y su respuesta, empleo de inmunoglobulinas, determinación de H. pylori, el momento en el que se trataron con Rituximab, tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento inmunoterápico, evolución de cifra de plaquetas, tiempo en alcanzar respuesta, grado de respuesta y duración.

**Resultados:** Las principales características de la serie presentada se describen en la tabla adjunta (Tabla 1).

**Tabla 1. Características muestra pacientes con PTI tratados con Anti-CD20**

Características de la serie de pacientes (N=16)	
Edad (años)	
Mediana (rango)	45.5 (16 - 73)
Sexo (Hombres / Mujeres)	18.75% / 81.25%
Plaquetas (/mm3)	
Mediana (rango)	8000 (2000-25000)
Diátesis hemorrágica	
Piel y mucosas	43.7%
Piel únicamente	37 %
Ningún sangrado	18.7%
Tratamiento corticoide (mediana duración)	
Respuesta	15/16 (93.8%) Mediana 9 meses (2-180)
Resistencia	1/16 (6.2%)
Uso Inmunoglobulina intravenosa	
IGIV	12/16 (75%)
Líneas de tratamiento previas (mediana)	3 (2-4)
Tiempo de inicio desde diagnóstico	46 meses (6-396)
Numero ciclos Rituximab (mediana)	6 (3-8)

Se observa un aumento significativo de la cifra de plaquetas previa al inicio de tratamiento y la cifra medida justo después de terminar la última dosis (p=0.02). No existe beneficio alguno en el empleo de un número de ciclos superior a 4. Se detectó un aumento de eventos adversos relacionada con el empleo de más dosis del fármaco. Dos de los siete pacientes que recibieron más de 4 ciclos de tratamiento manifestaron complicaciones infecciosas por la inmunodepresión secundaria. Ningún caso descrito de leucoencefalopatía multifocal progresiva. El evento adverso más frecuente relacionado con la administración fue cefalea en un 12.5% y reacciones infusionales 18.75%. No parece asociarse la presencia de infección por H. pylori y su erradicación con mejoría de las respuestas. De todos los pacientes a los que se le administró Rituximab, (62.5%) obtuvieron respuesta completa, el (25%) no experimentaron mejoría alguna y (12.5%) consiguieron un aumento transitorio. La mediana de duración de la misma fue de 16 meses (2-36). No se encontró ninguna variable que predijera una respuesta mejor o más duradera.

**Conclusiones:** El empleo de rituximab para el tratamiento de la PTI es una opción de tratamiento en pacientes con recaídas. Los eventos relacionados con la infusión son asumibles, aunque existe un incremento en el riesgo de desarrollo de procesos infecciosos. La cifra de plaquetas o tratamientos previos no son predictores de la respuesta. Un número de ciclos superior a cuatro no produce mejores respuestas, pero si incrementa el grado de inmunosupresión y el riesgo de infecciones. Es necesario un seguimiento mayor, para ver eficacia definida por tiempo hasta el siguiente tratamiento.

**PB-153**

**PAPEL DEL ASPIRADO-BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA EN EL DIAGNÓSTICO DE TROMBOPENIA INMUNE PRIMARIA**

Rodríguez Rodríguez M, Martín-Clavero E, Gilsanz Rodríguez F

Hospital Doce de Octubre

**Introducción:** La Trombocitopenia Inmune Primaria es una enfermedad autoinmune adquirida, cuyo diagnóstico sigue siendo de exclusión. Según las guías españolas la realización de aspirado/biopsia de médula ósea (ABMO) en esta patología está indicado al diagnóstico en pacientes mayores de 60 años y en todo paciente que muestre refractariedad al tratamiento o hallazgos atípicos en el frotis de sangre periférica. La Sociedad Americana de Hematología lo indica sólo en este último caso. El objetivo de nuestro estudio es analizar el valor del aspirado y biopsia de médula ósea (AMO) en esta enfermedad.

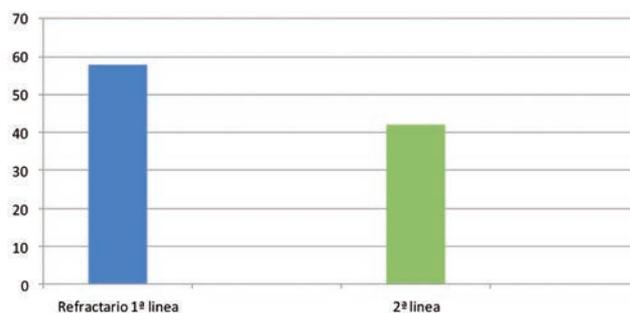


Figura 1.

**AMO < 60 años**

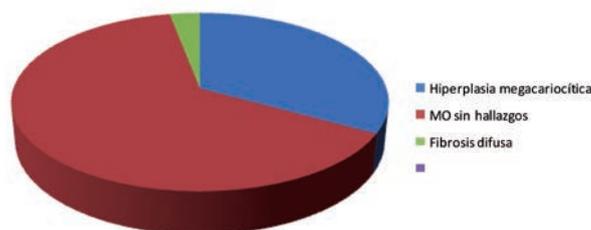


Figura 2.

**AMO > 60 años**

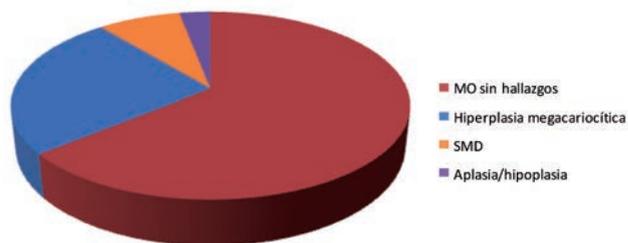


Figura 3.

**Material y Métodos:** Se estudiaron pacientes diagnosticados de PTI entre Enero de 2008 y Mayo de 2015. Se seleccionaron aquellos pacientes que

tenían realizado estudio de Médula ósea (ABMO). 73 pacientes fueron estudiados de forma retrospectiva. Todos fueron sometidos simultáneamente a una BMO unilateral en cresta iliaca postero-superior y un aspirado de médula ósea en el que se estudió la morfología. Se ampliaron estudios genéticos, inmunofenotípicos y moleculares en aquellos pacientes donde la morfología era sospechosa. Se realizó un análisis estadístico por grupos de edades. *Resultados:* En el grupo de menores de 60 años (33 casos), al 58% se le realizó ABMO por refractariedad a tratamiento de primera línea, y 39% a tratamiento de segunda línea. En el estudio citológico el 33% mostraba hiperplasia megacariocítica sugestiva de trombopenia periférica, el 64% no mostraba alteraciones, y un 3% no fue valorable. En el estudio histológico el 79% no tenía hallazgos destacables,

el 15% presentaba hiperplasia megacariocítica, un 3% no fue valuable y el 3% tenía fibrosis inespecífica. En el grupo de mayores (40 casos), el 30% de los ABMO se realizó por refractariedad al tratamiento. El estudio citológico no aportó nada en el 64% de las MO, el 25% presentaban hiperplasia megacariocítica, y un 11% fueron diagnósticas (8% SMD y 3% de aplasia/hipoplasia). Los resultados histológicos fueron similares: 63% MO con alteraciones inespecíficas, 21% hiperplasia megacariocítica, 8% SMD aplasia/hipoplasia (3%) y material insuficiente (5%).

*Conclusiones:* En pacientes menores de 60 años el ABMO está justificado únicamente en aquellos pacientes con frotis de sangre periférica patológico. En mayores de 60 años la realización de ABMO es necesaria para descartar otras causas de la trombocitopenia.

## Author Index

- Aalto L 267  
 Abad Gosálbez A 38, 74, 269  
 Abad López J 31, 32  
 Abáigar M 66, 76  
 Abalo L 126  
 Abdolah A 155  
 Abella E 46, 68, 124, 125, 180, 181  
 Abenza Camacho S 5  
 Abio Calvete María de la O 93  
 Abril L 95, 140, 211  
 Abril Sabater L 11, 154, 158, 217  
 Abrisqueta P 181, 185  
 Achenbach H 29  
 Acuña Cruz E 179  
 Acuña E 115, 288  
 Adam Felici V 82  
 Adán R 237  
 Ademà V 68, 77  
 Afonso Ferrández V 247  
 Afonso Martin JL 278  
 Agirre X 41, 60  
 Aguado B 115, 246, 288  
 Aguado Bueno B 108, 113  
 Aguilar C 5, 45, 66, 76  
 Aguilar Franco C 267  
 Aguilar Segura MS 237  
 Aguilar-Guisado M 182  
 Aguilera C 16, 45  
 Aguilera CG 9  
 Aguilera Gomez C 166  
 Aguilera Morillo MC 6  
 Aguinaco Culebras MR 72  
 Aguinaco Culebras R 113, 224  
 Aguinaga L 271  
 Ahmadi A 251  
 Aibar Abad MP 183  
 Aláez C 246  
 Alamo Marzo JM 237  
 Alarcón Martín MJ 219, 291  
 Alarcón Payer C 110, 195  
 Alba Sosa Álvaro M 103, 107, 110  
 Albaladejo Ruiz J 90  
 Albo C 13, 166  
 Albo López C 221, 270, 292  
 Albors Ferreiro M 157, 265, 267  
 Alcoceba M 8, 10, 40, 66, 68, 76, 135, 155, 160, 162, 164, 206  
 Aldama Alonso I 152  
 Alegre A 108, 115, 246, 288  
 Alegre Amor A 113  
 Alemani IL 277  
 Alemany C 122  
 Alemany EA 120  
 Alférez Baquero S 132  
 Algara Plana P 152  
 Algarín EM 42  
 Algarín M 45  
 Algarra Algarra LJ 272  
 Alguero C 5  
 Alguero MdC 69  
 Alkadi Fernandez N 121, 151, 285  
 Allegue Vilasó MJ 241, 273  
 Almagro Torres F 112, 248  
 Almeida A 149  
 Almeida H 1, 30, 87, 88  
 Almeida J 138  
 Almeida JC 91, 277, 280  
 Almeida Parra M 150  
 Almeida S 138, 278  
 Almela Rambla S 219, 235, 291  
 Almenar Bonet L 156  
 Alonso Alonso A 145  
 Alonso Álvarez S 8, 10, 12, 70, 129, 160, 162, 164  
 Alonso C 2, 19, 153  
 Alonso Domínguez JM 126  
 Alonso Escobar N 72, 251, 253, 274  
 Alonso Fernández R 117  
 Alonso Fernández RA 256  
 Alonso García L 198  
 Alonso JM 45, 76, 155, 189  
 Alonso Madrigal C 151, 285  
 Alonso Nogues E 123  
 Alonso Prieto C 61, 226, 238  
 Alonso Prieto CM 62, 163  
 Alonso R 19  
 Alonso S 12, 219  
 Alonso Saladrígues A 89, 138, 256  
 Alonso Sanz E 21, 135  
 Alpoim M 57, 68  
 Altemir Trallero J 93  
 Altés A 161  
 Alvarellos Outeiro M 232, 234  
 Álvarez B 34  
 Álvarez Carmona A 292  
 Álvarez Fernández C 53, 55  
 Álvarez García A 157, 170  
 Álvarez Laderas I 141  
 Álvarez Larrán A 24, 27, 28, 189, 190  
 Álvarez Manceñido F 282  
 Álvarez Miguel A 102  
 Álvarez Pacios A 269  
 Álvarez Pequeño L 221  
 Álvarez Rivas MÁ 35, 54, 245  
 Álvarez RM 60  
 Álvarez Twose I 64, 79  
 Álvarez-Larrán A 25, 26, 124, 125, 189  
 Álvarez-Twose I 63, 193  
 Alves Ferreira FJ 176  
 Alves R 152  
 Amador Barciela L 241  
 Amaia Casado D 220  
 Amantegui P 284  
 Amarika I 237, 286  
 Amarika Ibarrondo I 255  
 Amaro S 127  
 Amat Martinez P 77  
 Amigo García V 112, 226, 238, 280  
 Amigo Lozano ML 139, 147  
 Amigo ML 147  
 Amores Contreras G 274  
 Amores Contreras MG 263

- Amunarriz C 203  
Amutio Díez E 144, 222  
Anagnostopoulos A 67  
Ancín Arteaga I 237, 255  
Ancín I 286  
Andón C 167  
Andon Saavedra C 227  
Andrade Campos M 103, 105, 114, 171, 176, 187  
Andrade M 10, 162  
Andrade-Campos M 225  
Andreasson B 28  
Andreeva N 41  
Andrés Coduras M 187  
Andrés I 220  
Andres M 34, 78  
Andreu R 19, 20, 22, 122, 136  
Angomas Jiménez E 74, 245  
Angona A 26, 124  
Angona Figueras A 27, 189, 190  
Anguita Arance M 250, 297  
Anguita Arance MM 195  
Anguita J 51, 52, 58, 64, 99, 201, 203, 207, 208, 215  
Antelo Camaño M<sup>o</sup>L 232  
Antelo ML 28  
Antón A 8  
Antón AI 66  
Antuña Santurio C 282  
Antunes C 127  
Anze Barrientos G 295  
Anze G 141  
Aoiz Jauregui I 204, 232, 234  
Araguás Arasanz C 113, 224  
Aragües Bornaecha P 91  
Aragües P 1, 24  
Aranda Arrufat A 227  
Arango Rial L 151  
Araujo C 41  
Araújo LF 277, 280  
Arbelaez Olivar AF 219, 291  
Arbelo E 189  
Arbelo Granada E 192, 236  
Arbelo Granados E 278  
Arbona C 73  
Arcos Carmona MJ 16, 147  
Ardanaz Eguilaz MT 21, 135  
Ardila A 21  
Arellano Rodrigo E 28  
Arenillas L 68, 125, 180, 181  
Arenillas Rocha L 21, 135  
Argilés Aparicio B 85  
Argiles B 78  
Argüello Junquera M 252  
Arias Sampedro J 272  
Arias Sampedro JA 214  
Arija Tejero O 214  
Aristu M 257  
Armand P 53  
Armellini A 119  
Armenter C 240, 241  
Arnal M 181  
Arnan M 136, 140, 145, 147  
Aróstegui JI 110  
Arquero Portero T 206, 263, 288  
Arquero T 83, 245  
Arqueros Martínez V 242  
Arranz R 13, 115, 166  
Arranz Sáez R 113, 179  
Arratibel N 12, 129, 160, 164  
Arregui Morales P 204, 232, 234  
Arribalzaga Juaristi K 265  
Arribalzaga K 277  
Arribas Arnaiz AI 131  
Arriero A 108, 115  
Arriero García Á 113  
Arriero García ÁV 246  
Arrizabalaga Amuchastegui B 21, 135  
Arrizabalaga Amuschategui B 91  
Arrizabalaga B 1, 30, 33  
Arrizabalaga B 84  
Arroyo AB 223  
Arroyo Fernández M 244  
Asensio A 161, 193  
Asin Aguilar C 5  
Askari E, Prieto E 245  
Astigarraga I 237  
Asunción M 193  
Atanasio P 61  
Atance Pasarisis M 151, 260  
Athanasiadou A 67  
Aulés Leonardo A 230  
Avellaneda Molina C 250, 297  
Aventin A 145  
Avila Matias A 60  
Ayala Díaz R 81, 96, 117, 188, 191, 256  
Ayala R 19, 25, 60  
Ayape Puyales ML 232  
Aymerich Gregori M 157  
Aymerich M 66  
Azaceta G 68, 180  
Azaceta Reinares G 151, 285  
Azevedo A 114  
Azevedo AP 127  
Azevedo J 91, 146, 280  
Aznar Moreno M<sup>o</sup>V 232  
Azqueta Molluna C 294  
Badell I 89, 205  
Badell Serra I 294  
Baena Cubero Á 112, 248  
Baiget M 85, 89  
Baile M 12, 129, 160, 164  
Bailen Almorox R 201  
Bailen García A 21, 135  
Bajo Gómez R 37, 72, 253, 274  
Balagué O 17, 155  
Balaguer Roselló A 70  
Balanzategui A 8, 40, 135, 206  
Balda I 233  
Baldominos P 19, 20, 136  
Baliakas P 67  
Ballester C 15, 16, 70  
Ballester I 73  
Ballester Ruiz MDC 121  
Ballesteros AM 172  
Ballesteros Andrés M 102, 195, 258  
Ballesteros J 145  
Ballesteros M 280  
Ballesteros Martin I 131  
Ballina B 99, 102, 217, 247, 251  
Balsalobre Lucas P 201

- Balsalobre P 6, 50, 51, 52, 64, 115, 203, 207  
 Bañas H 34  
 Bañas Llanos H 147  
 Bañas Llanos MH 16  
 Baptista MJ 158  
 Barata Badiella A 118  
 Barba P 28, 189  
 Barceló MJ 89  
 Báñez A 12, 24, 102, 135  
 Báñez García A 45, 184  
 Bargay J 77, 118, 136, 137, 141, 142, 147  
 Bargay Lleonart J 144  
 Bargou Ralf C 19  
 Bareda-Zahonero B 138  
 Barragán E 2, 19, 20, 78, 80, 136, 140, 153  
 Barragán González E 61, 62, 144  
 Barreira R 91  
 Barrio S 19, 191  
 Barrios Decoud D 243, 276  
 Barrios S 60  
 Bastida Bermejo JM 39  
 Bastidas G 48  
 Bastos M 50, 64, 203, 207  
 Bastos-Oreiro M 10, 51, 52, 58, 99, 104, 201, 208, 215  
 Batalha Reis AM 127  
 Batista AS 292  
 Batlle M 95, 211  
 Batlle Massana M 11, 123, 150, 154, 214, 217  
 Baumann T 17, 155  
 Bautista AM 15  
 Bautista Carrascosa G 141, 199, 213, 295  
 Bautista Claver T 112, 163, 225, 226, 238, 286  
 Bautista G 193  
 Bayo Ramírez M 130  
 Bayona A 122, 250  
 Bea MD 168  
 Beà S 66  
 Beach CL 18, 22, 134, 144  
 Beekman R 41  
 Belendez C 201  
 Bello-López JL 29, 287  
 Bellon JM 6  
 Bellosillo B 26, 180, 191  
 Bellosillo Paricio B 27, 189, 190  
 Bellot P 157  
 Beltran S 169  
 Benavente C 34  
 Benavente Cuesta C 244  
 Beneit P 160, 184, 268  
 Beneit Villena P 237  
 Beneitez D 84, 128, 129, 241  
 Beneitez Pastor D 37, 89, 240  
 Benet Campos C 112, 163, 225, 226, 286  
 Beneyto Castelló I 156  
 Benito A 205  
 Benito L 120, 193  
 Benito R 66, 76, 140  
 Benjamin J 19  
 Benlloch Muncharaz MJ 38  
 Bento C 1, 30, 34, 87, 88  
 Bento L 10, 15, 16, 139, 168, 169, 205  
 Beorlegui C 99  
 Berbis Serrat G 150  
 Berenguer M 230  
 Berenguer Piqueras M 5, 84, 90, 101, 109  
 Bergmann A 41  
 Bergua Burgués J 16  
 Bergua Burgues JM 147  
 Bergua JM 137  
 Bermejo Vega N 16, 147  
 Bermón JS 193  
 Bermúdez A 57, 203, 211, 258, 291  
 Bermúdez Rodríguez A 202, 203  
 Bernal R 186  
 Bernal Ruíz R 150  
 Bernal T 134  
 Bernardo A 240, 252  
 Berruero Moreno R 138, 256  
 Berruero R 89  
 Berruero Salazar M<sup>a</sup>J 174, 276  
 Besalduch J 43, 70, 161  
 Besses C 24, 26, 28, 29, 125, 189, 191  
 Besses Raebel C 27, 189, 190  
 Bielza Galindo R 75, 122  
 Bigas Salvans A 138, 256  
 Bigorra L 132  
 Bigorra López L 133, 253  
 Bilbao C 79, 234, 283  
 Birgegård G 29  
 Bladé Creixentí B 47  
 Bladé J 42, 44, 46, 48, 60, 110  
 Blanchard M<sup>a</sup>J 42, 50  
 Blanchard Rodríguez M<sup>a</sup>J 47  
 Blanco A 140  
 Blanco Álvarez A 89  
 Blanco Ares G 181  
 Blanco G 181, 185  
 Blanco Muñoz O 56  
 Blanco Ó 8, 12, 164  
 Blanquer Blanquer M 5, 84, 101, 109  
 Blanquer Cots A 219, 235, 291  
 Blanquer M 59, 69  
 Blas C 151, 238, 260  
 Blas C, Perez MA 238  
 Blasco Barbero A 237  
 Blum A 29, 285  
 Blum Dominguez MA 227  
 Bobillo S 13, 166  
 Bódalo M 181, 185  
 Bodí Saera M 224  
 Bohigues Escrivá C 38  
 Bolaños Calderón E 97, 249  
 Bolufer Gilabert P 61  
 Bonanad Boix S 70  
 Bonanad S 137  
 Boqué C 24, 25, 79, 118, 166, 189  
 Borgia L 23, 82, 235  
 Borrás Gallen A 269  
 Borrás J 77  
 Borrego Costillo M 231, 256  
 Borrero JJ 233  
 Bosch Benítez JM 171, 153, 195, 278  
 Bosch F 181, 185  
 Bosch JM 89  
 Bosch Josep M 33  
 Bosch Llobet MA 294  
 Bosch R 180  
 Bosch Vizcaya A 6  
 Bosch-Vizcaya A 5  
 Bossio M 157

- Botella C 92, 218, 291  
 Botella García C 71, 230, 239  
 Botín T 95  
 Botón Contreras ME 93, 152  
 Bourgeois M 155  
 Bravo P 33  
 Breña Atienza J 184, 196, 247  
 Brenda López P 220  
 Briones J 53, 55, 161  
 Briones Meijide J 172, 273  
 Brito Manuel J 146  
 Brizido H 129, 239, 240  
 Broce Cossu A 126, 289  
 Broce Cossu Anadi A 124, 176  
 Brodie C 267  
 Broquetas MT 124  
 Bru Orobal N 113, 144, 224  
 Brunet Mauri S 144, 146, 172, 273  
 Brunet S 5, 6, 56, 77, 136, 145, 147, 148, 289  
 Bucés E 56, 64  
 Bucés Gonzalez E 6, 195  
 Buenasmañanas C 172  
 Buenasmañanas Cervantes D 266  
 Bueno Cabrera JL 141, 199, 295  
 Bueno JL 37  
 Buño Borde I 195  
 Buño I 5, 6, 11, 50, 52, 56, 64, 194, 207, 261  
 Burgaleta Alonso De Ozalla C 145  
 Burgaleta C 28, 193  
 Burgaleta de Ozolla C 86  
 Burgaleta E 24  
 Burgos Garcia A 176  
 Burgos L 40  
 Bustamante Ramírez G 221  
 Bustelos R 168  
 Bustelos Rodríguez R 274  
 Bustins A 108, 212, 254  
 Bustins Tarrats A 286
- Caballero Barrigón D 53, 56  
 Caballero D 12, 13, 49, 160, 166  
 Caballero Gómez MdM 259  
 Caballero González AC 273  
 Caballero J 2, 119  
 Caballero JC 12, 129, 160, 164  
 Caballero Luna P 228  
 Caballero M 24  
 Caballero MD 8, 9, 10, 12, 57, 68, 129, 138, 162, 164, 206, 219  
 Caballero Navarro G 176, 282, 283  
 Caballero T 34, 55  
 Caballero-Velázquez T 141, 150  
 Cabañas Perianes V 4, 84, 90, 101, 109  
 Cabañas V 102, 230  
 Cabello Rodríguez AI 247  
 Cabezón M 79, 140, 148  
 Cabezón MM 77  
 Cabrera Marín JR 141, 199  
 Cabrera Marín R 213, 295  
 Cabrera Ruíz F 100, 106, 111, 163, 178  
 Cabrera SC 16  
 Cabrera SMDC 147  
 Cabrero M 219  
 Caceres Sansaloni A 235, 291  
 Cáceres Sansaloni A 219  
 Cachá Costa J 260
- Cadren K 259  
 Calabuig M 136, 143, 146  
 Calabuig Muñoz M 147  
 Calasanz M<sup>a</sup>J 41, 145  
 Calasanz MJ 182, 285  
 Calavia J 257  
 Calbacho M 295  
 Caldas C 63, 64  
 Caldas Pontes C 79  
 Calderon C 55  
 Calderón M 44  
 Calderón-Cabrera C 72, 141, 150, 186  
 Callao M 225  
 Callao Molina V 74  
 Calle C 193  
 Calle Primo C 172, 266  
 Callejas Charavía M 86  
 Callejas M 118  
 Callén Sevilla L 121  
 Calull A 180  
 Calviño Suárez M 214, 272  
 Calvo C 52, 54, 225  
 Calvo González X 21, 135  
 Calvo Villas JM 176, 282, 283  
 Calvo X 68, 180, 181  
 Camacho Diaz L 27, 189  
 Camacho L 26  
 Camacho Martinez F 192  
 Cámara R 5, 6, 56, 58, 115, 288  
 Camós Guijosa M 138, 256  
 Camós M 89, 142  
 Campana D 50  
 Campano Val J 72, 251, 253, 274  
 Campillo JA 101  
 Campo E 13, 17, 41, 66, 155, 161, 175  
 Campo Güerri E 157  
 Campo Palacio H 270  
 Campo Palacio Heidy J 126, 216, 268, 295  
 Campos A 188  
 Campos Alvarez RM 126  
 Campos D 79  
 Campos F 2  
 Campos Garrigues A 106  
 Campos ML 105  
 Campos Pena A 287  
 Campoy García F 157, 265, 267  
 Campuzano Saavedra V 191, 230, 241  
 Cañadillas S 202  
 Canal López A 61, 63  
 Canales Albendea M 39  
 Canales Albendea MÁ 124, 289  
 Canales M 9, 12  
 Canalez Albendea MA 176  
 Canals Pernas T 9, 266  
 Canals Suris C 294  
 Canals T 166  
 Cancio Jimenez S 139  
 Candeias J 138  
 Candela MJ 231  
 Canet Maldonado M 221  
 Cañete A 153  
 Cañete N 124  
 Cañigral Ferrando G 219, 235, 291  
 Cañizo C 3, 28, 39, 68, 135  
 Cannata-Ortiz J 58, 179

- Cano Godino A 250  
 Cano H 225  
 Cánovas Giménez V 112, 225, 226, 238, 286  
 Cantalapiedra A 135  
 Cantalapiedra Díez A 245  
 Cantalejo RH 155  
 Caparros I 188  
 Caparrós Miranda I 106  
 Caparrós Miranda IS 100, 111  
 Capel MJ 240, 241  
 Capmartín MJ 66  
 Capote FJ 102  
 Capote García J 174, 244  
 Capote Huelva FJ 165, 174, 178, 244  
 Carbonell D 64  
 Carbonell Ramón F 186  
 Carbonell Vaya R 70  
 Carbonell-Caballero J 2  
 Cárcel Corella P 112, 225, 226, 238, 286  
 Carda JP 278  
 Cárdenas Fernández MC 244  
 Cardenas Dominguez JJ 197  
 Cardeñoso L 58  
 Carlos R 220  
 Carmona González M 72, 227  
 Carmona I 120  
 Carmona M 55  
 Carmona MD 202  
 Carnicero Gonzalez F 16, 147  
 Caro Navarro M 71, 218, 230, 239, 291  
 Carpio MN 70  
 Carpio N 71  
 Carral A 33  
 Carrasco V 90  
 Carrega F 284  
 Carreño Gómez-Tarragona G 36  
 Carreño Parrilla A 172  
 Carrera Merino MD 225, 226, 286  
 Carreras E 21  
 Carreras JL 108  
 Carriço F 129  
 Carrillo Cruz E 182  
 Carrión F 128  
 Carrión JA 124  
 Carvalho A 114  
 Casado Díez A 57, 202, 203  
 Casado L 131, 155  
 Casado LF 25, 193  
 Casado M 193  
 Casado Montero F 152  
 Casado-Díez A 211  
 Casamayor G 75  
 Casaño J 137  
 Casaño Sanchez FJ 52, 54  
 Casaño Sánchez J 143  
 Casanova Molla J 113  
 Casares N 60  
 Casas Avilés I 16, 147  
 Casaus García A 276  
 Casco Amarillo C 86  
 Cascón M<sup>a</sup>J 205  
 Castaño Mora P 90  
 Castejon C 34  
 Castellano G 41, 60  
 Castellano JJ 142  
 Castelltort R 240  
 Castilla C 36, 98, 119, 206  
 Castilla Llorente C 118, 119, 209, 214, 223  
 Castilla ML 202  
 Castillo J 2  
 Castillo JA 128  
 Castillo Valero I 77  
 Castro Fernández M 232  
 Castro N 19  
 Castro Rebollo P 208  
 Català A 89  
 Català Temprano A 138, 256  
 Catalano G 82, 235  
 Cava Almohalla C 59  
 Cava Valenciano F 126  
 Cecchini C 217  
 Cedená Romero MT 36, 81, 117  
 Cedeña T 30, 60  
 Cejalvo Andújar M<sup>a</sup>J 177  
 Cejudo LA 95  
 Cela E 86, 201  
 Celis M 57, 203  
 Cerdá Rodríguez S 99, 251  
 Cerda S 102, 217, 247  
 Cervantes F 25, 28  
 Cervera J 2, 19, 20, 78, 136, 153, 250  
 Cervera M 136  
 Cervera Zamora J 61, 62  
 Cervero C 193  
 Cháfer Rudilla M 275  
 Champ D 50, 51, 52  
 Champ Martins da Cruz D 159, 161, 203, 207  
 Chaves Martinez J 82  
 Chávez C 89, 240  
 Chen-Liang T-H 66, 206, 214, 215, 231  
 Chic Acevedo C 35, 177, 245  
 Chic C 202  
 Chic-Acevedo C 160  
 Chica E 120  
 Chicano Lavilla M 261  
 Chicano M 10  
 Chillón C 40  
 Chillón MC 8, 28, 135  
 China A 218, 291, 295  
 Chiorazzi N 180  
 Chng W-J 41  
 Churruca J 51  
 Chvez C 241  
 Cibeira López MT 208  
 Cibeira MT 48, 110  
 Cid J 205  
 Cidoncha Morcillo B 245  
 Cidre Lopez R 221  
 Cidre López R 270, 292  
 Cisneros A 79, 140  
 Cisneros-Herrerros JM 182  
 Clavel Pia JM 219, 235, 291  
 Clavero C 102  
 Clavijo M 143  
 Climent Esteller F 9, 166  
 Climent F 165  
 Clot G 66  
 Cobas Freire Á 214  
 Cobo Rodriguez MT 274  
 Cobo T 168

- Coello de Portugal C 262  
 Coello de Portugal Casana C 259  
 Colado E 34, 137  
 Coll Bonet R 198  
 Coll Jordà R 131  
 Coll R 108, 140, 155, 212, 254  
 Collado M 148  
 Collado Nieto R 186  
 Collado R 67, 106, 189, 257, 277, 281  
 Colom B 25  
 Colomar A 139  
 Colomer D 13, 66, 161, 175  
 Colomo L 175  
 Colorado Araujo M 210  
 Colorado E 270  
 Colorado Ledesma E 103, 105, 114, 171  
 Colorado M 203, 258, 291  
 Comai A 166  
 Company Calabuig AM 74  
 Conde E 57, 203, 211, 258, 291  
 Conde García E 202, 210  
 Condori Arenas M 263  
 Consuegra L 128  
 Contreras Barbeta E 224  
 Contreras E 37, 229  
 Contreras Sanfeliciano T 107  
 Corbacho Hernández A 37, 72, 251, 253, 274  
 Corchete LA 40, 42, 198  
 Corcia Palomo Y 218  
 Cordeiro A 142  
 Córdoba Mascuñano R 159, 193  
 Córdoba R 193  
 Córdoba R 12, 33, 83, 118, 119  
 Cordón Gallego L 78  
 Cordón L 250  
 Cores Saleta JL 157  
 Coria E 13, 166  
 Coria Ramirez E 97  
 Comejo Calvo ME 103  
 Cornudella Lacasa R 121  
 Corral A 34, 58, 215  
 Corral J 3  
 Corral R 8, 40, 135  
 Corrales F 99  
 Correa Alonso M<sup>Á</sup> 199, 219, 222  
 Correa J-G 25  
 Correal E 69  
 Correia Júnior E 127  
 Corte JR 252  
 Cortes Carmona J 228  
 Cortés Maya S 75  
 Cortesão E 278, 292  
 Cortez Clemente S 39, 289  
 Cortez Clemente SD 124, 176  
 Cortti Ferrari MJ 86  
 Costa D 145  
 Costa S 106  
 Costa T 127  
 Costan B 180  
 Costilla Barriga L 257, 259, 262, 270  
 Costilla L 68, 180  
 Coucelo M 146, 152  
 Couso J 30  
 Coutinho R 10, 162  
 Couto C 102  
 Couto Mallón D 286  
 Coza A 193  
 Crespo Nuñez C 253  
 Crespo Nuñez C 251, 274  
 Criado V 96  
 Crowe C 267  
 Cruz D 108, 212  
 Cruz Díaz AJ 72, 98, 107, 153  
 Cruz García D 254, 275, 286  
 Cruz N 234, 283  
 Cuadrado Orden I 94  
 Cueller García C 174, 178  
 Cuello García R 245  
 Cuello R 148  
 Cuesta A 203  
 Cuesta García A 104  
 Cuesta Grueso C 269  
 Cuesta Tovar J 152  
 Cuevas B 24, 189  
 Cuevas MV 33  
 Cuñat P 122  
 Cunha E 87  
 Cunha M 114  
 Da Silva Cabañero B 131, 272, 275  
 Dalmau Verger C 294  
 Damle Rajendra N 180  
 Dasí Carpio M<sup>Á</sup> 78, 85  
 Daumal J 15  
 Davalos L 73  
 Davi F 67  
 Dávila J 12, 45, 129, 160, 164  
 Davis Z 67  
 De Arriba De La Fuente F 102, 118, 119  
 De Arriba F 36, 43, 66, 98, 206, 214, 215  
 De Brabandere C 282  
 De Cabo E 155  
 De Cos C 3  
 De Diego E 152  
 De Juan Jiménez I 61  
 De La Banda E 68, 180  
 De La Cámara R 5, 6, 56, 58  
 De La Cruz F 9, 182  
 De La Fuente A 137, 148, 160, 184, 268  
 De La Fuente GF 33, 86  
 De La Fuente Graciani I 245  
 De La Fuente I 24, 66, 76  
 De La Fuente P 45  
 De La Fuente-Gonzalo F 32, 89, 242  
 De La Hoz AB 1  
 De La Iglesia S 30, 79, 89, 233  
 De La Mata Espinosa C 228  
 De La Maya Retamar MD 37, 72, 251, 253, 274  
 De La Morena-Barrio ME 3  
 De La Rubia Comos J 45, 47, 177  
 De La Rubia J 42, 248  
 De La Serna J 29  
 De La Serna Torroba FJ 117  
 De Laiglesia LA 141, 199  
 De Laiglesia Lorenzo A 213, 295  
 De Las Heras N 28, 66, 76, 99, 102, 217, 247  
 De Las Nieves Lopez MA 120, 228  
 De Matteo B 19, 20, 136, 153  
 De Miguel Jiménez C 141, 213, 295  
 De Miguel Sanchez C 210

- De Oña R 184, 268  
 De Pablos JM 98, 107  
 De Paz F 80  
 De Paz FJ 80  
 De Paz R 25, 191  
 De Ramón Ortiz C 289  
 De Ramon Ortiz CJ 124, 176  
 De Ramon Sanchez C 245  
 De Rueda Ciller B 257, 259  
 De Soto Álvarez T 124, 176, 289  
 De Unamuno Bustos B 61  
 Debén Ariznavarreta G 167  
 Debén G 137, 160  
 Del Arco A 177  
 Del Campo del Val L 108  
 Del Campo JF 193  
 Del Campo M 202  
 Del Campo R 141, 142  
 Del Cañizo C 3, 28, 39, 70, 135, 198, 200, 210  
 Del Cañizo MC 12, 40, 129, 149, 219  
 Del Mar Molina M 5  
 Del Orbe Barreto R 1  
 Del Rey M 140  
 Del Río E 85, 89  
 Del Río J 37  
 Del Río JA 69  
 Delgado Beltran MP 88, 259  
 Delgado Beltrán P 176, 257, 262, 270, 282, 283  
 Delgado Casado E 72, 251, 253, 274  
 Delgado J 17, 155, 175, 185  
 Delgado R 148, 188, 246  
 Denisse Sharon Toral I 97  
 DeRueda Ciller B 262  
 Devis MaT 122  
 Díaz Beyá M 21, 142  
 Díaz de Heredia C 205  
 Diaz de Heredia Rubio C 198  
 Diaz Goizueta M 263  
 Díaz Goizueta MdM 274  
 Díaz J 196, 254  
 Díaz JA 34  
 Diaz Johana A 212  
 Díaz Jordán B 126, 289  
 Diaz Jordan Bolivar L 124, 176  
 Diaz Lopez A 184  
 Diaz M 108, 212  
 Díaz M 21, 111, 135, 145, 150, 157, 254  
 Díaz MÁ 205  
 Díaz Mediavilla J 193  
 Díaz Medievilla J 47  
 Díaz Pérez MÁ 55  
 Díaz Santa Johana A 108, 275  
 Diaz T 44  
 Diaz Trapiella A 282  
 Díaz Valls M 275, 286  
 Diaz-Beyá M 136  
 Diaz-Beyà M 146  
 Díaz-Beyá M 147  
 Diaz-Galvez FJ 155  
 Diaz-Lopez A 160, 268  
 Díaz-Rodríguez E 61  
 Dichiará Rodríguez MG 4  
 Dieguez A 171  
 Dieguez Moreno A 195, 278  
 Díez Baeza E 12  
 Díez Campelo M 21, 22, 140  
 Diez G 202  
 Díez H 282, 286  
 Díez José L 5  
 Díez López G 177, 242  
 Díez Martín JL 172, 195, 201, 261  
 Díez Pastor J 163  
 Díez R 12, 120  
 Diez Zubia H 222  
 Díez-Campelo M 57, 129, 137, 219  
 Díez-Martín J-L 159, 161, 203, 207  
 Díez-Martín JL 6, 11, 50, 51, 52, 58, 64, 99, 104, 115, 194, 208, 258, 280  
 Dimopoulos Meletios A 41, 46  
 Dios Loureiro AM 102, 273  
 Díza Santa J 286  
 Dlouhy I 13, 17, 155, 175  
 Do nascimento J 113, 224  
 Döhner H 18, 22, 134, 144  
 Dombret H 18, 22, 134, 144  
 Domenech Cienfuegos I 178  
 Domeque Rius M 294  
 Domiguez Lomeña M<sup>a</sup>J 120  
 Domingo Morera JM 93, 227  
 Domingo-Doménech E 9, 161, 165, 166, 266  
 Dominguez Barrios P 262  
 Domínguez D 79, 148  
 Dominguez Lomeña M<sup>a</sup>J 228  
 Domínguez MÁ 29, 285  
 Domínguez Velasco N 278, 279  
 Dominguez Velazquez N 236  
 Dominguez-Garrido E 182  
 Donato Martín EM 177, 291  
 Dongen van Jacques JM 40  
 Dopazo Joaquín Cervera J 2  
 Dorado Herrero N 199  
 Doria S 19, 20, 136  
 Dourdil Sahun V 121, 285  
 Duarte C 239, 279  
 Duarte Estrada R 38  
 Duarte M 203, 210, 258, 277, 280  
 Durán MA 24, 189  
 Durán Nieto MS 112, 195, 248  
 Duran Pastor MA 121, 122  
 Durán S 102  
 Durie B 40  
 Echaniz P 34  
 Egea Rico M 186  
 Elduayen Izaguerri R 251, 253, 274  
 Elorza Alvarez I 198  
 Encinas C 58, 99, 159, 161, 208, 280  
 Encinas M 24, 119  
 Encinas Rodríguez C 104, 115  
 Encuentra Marti M 166  
 Enjuanes A 175  
 Entrena Ureña L 293  
 Erber W 66  
 Erkiaga Tellería S 91  
 Escalante F 45, 99, 102, 217, 247, 251  
 Escamez Martinez T 5  
 Escamilla Gómez V 150  
 Escobar Ramón MJ 121  
 Escoda L 46, 77, 147, 148, 161, 185  
 Escoda Teigell L 113, 144, 224  
 Escola A 169

- Escolano C 120  
 Escribà Garcia L 53, 55  
 Escribano L 63, 64  
 Escribano Mora L 79  
 Escribano P 102, 217, 247  
 Escrich Gimenez S 294  
 Escrivá Vicedo A 177  
 Escudero A 86, 115, 280  
 Escudero Soto A 172, 184  
 Espadana AI 278, 292  
 España F 3  
 Espeso de Haro M 163, 178, 243, 276  
 Espigado I 6, 55, 182, 186, 218  
 Espigado Tocino I 149, 150  
 Espinet B 68, 145, 180, 181, 185  
 Espinet Solà B 67  
 Espinosa LN 105, 114, 171  
 Espinoza Lara N 262  
 Esquerria A 265  
 Esquirol A 206, 289  
 Esquirol Sanfeliu A 53, 172, 273  
 Estany C 161  
 Esteban Figuerola A 113, 224  
 Estella Aguado C 138, 256  
 Esteve Codina A 157  
 Esteve J 21, 136, 142, 146, 147, 148  
 Esteve Reyner J 144, 208  
 Estévez M 160, 184, 268  
 Estrada Serra M 183  
 Etxebarria A 237  
 Eulogio C 220  
 Eusebio Ponce E 74, 245  
 Expósito Ruiz M 153, 195  
 Ezpeleta Iraizoz I 232  
  
 Facon T 41  
 Falantes González J 149, 153, 218  
 Falantes J 18, 55, 137, 150  
 Falantes JF 29, 186, 285  
 Faria MC 284  
 Faura Petisco MV 267  
 Fe Bitabe R 276  
 Feijoo Valencia EM 241, 273  
 Feito J 12  
 Feliu E 77, 79, 95, 140, 145, 148, 211  
 Feliu Frasnado E 11, 150, 154, 158, 214, 217  
 Feliu J 8, 182, 183  
 Feliu Sánchez J 271  
 Fenaux P 149  
 Fernández Llavador M<sup>A</sup>J 177  
 Fernández A 98, 100, 106, 111, 145, 148, 163, 178, 188, 192, 221, 231, 236, 252  
 Fernández Abellán P 144, 145  
 Fernández Anguita MJ 178  
 Fernández C 55, 53, 78, 79, 108, 155, 212, 225  
 Fernandez Caballero M 36  
 Fernández Canal C 282  
 Fernández de Larrea C 44, 46, 48, 110  
 Fernandez de Larrea RC 208  
 Fernández de Sevilla A 9, 161, 165, 166  
 Fernández Escalada N 261  
 Fernández F 286  
 Fernández Fernández A 100, 106, 111, 163, 178, 221, 292  
 Fernández Fernández E 74, 245  
 Fernández Fernández MdlÁ 270  
 Fernández Fernández MT 167, 190  
 Fernández Fontecha E 74  
 Fernandez G 248, 277  
 Fernández González A 282  
 Fernández H 98  
 Fernandez JA 237  
 Fernández JC 240  
 Fernández Jiménez MC 34, 93  
 Fernández JM 153, 205  
 Fernandez Lago C 190  
 Fernández León L 108  
 Fernandez Leyva H 16  
 Fernández M<sup>A</sup>Á 145  
 Fernandez Maqueda C 141  
 Fernandez Martin R 171  
 Fernández Martín RdC 259  
 Fernández MdC 33  
 Fernández Mellid E 214  
 Fernandez Monsteirin N 270  
 Fernandez P 78  
 Fernández Rodriguez C 27, 189  
 Fernandez Roman I 231, 236  
 Fernández S 208  
 Fernández Sevilla M 89  
 Fernández V 66  
 Fernandez Valle M<sup>a</sup>dC 174, 178, 244  
 Fernández Zarzoso M 177  
 Fernández-Álvarez R 11  
 Fernández-Avilés F 21, 48, 49, 205, 212  
 Fernández-Caballero M 98  
 Fernandez-Delgado Monparler M 235  
 Fernandez-Ferrero S 155  
 Fernández-Muñoz H 231  
 Fernández-Rodríguez C 26, 265  
 Fernandez-Sojo J 95  
 Fernández-Teijeiro A 86  
 Ferrá C 5, 56  
 Ferrà C 95, 140, 211  
 Ferrà Coll C 11, 123, 154, 214, 217  
 Ferrandez Izquierdo A 14, 77, 82  
 Ferraro M 124  
 Ferraro Mariana P 173  
 Ferraro Rosset M 125, 265  
 Ferraz P 82  
 Ferré Bermejo O 57  
 Ferré Ó 12, 68, 129, 160, 164, 206, 223  
 Ferreira C 114  
 Ferreira G 277, 280  
 Ferreira JP 91  
 Ferreira P 91  
 Ferreira SI 138  
 Ferreiro JJ 13, 166  
 Ferrer A 138, 181  
 Ferrer Del Álamo A 68, 180  
 Ferrer F 24  
 Ferrer G 180  
 Ferrer Lores B 77, 82, 111  
 Ferrer Marco R 269  
 Ferrer Marín F 28  
 Ferrer MR 74  
 Ferrer-Marín F 189  
 Ferrero Campos A 261  
 Ferrero Díaz S 214  
 Ferris Villanueva E 196  
 Ferro Sánchez M<sup>a</sup>D 228

- Fiallo D 233  
 Fiallo Suarez D 190  
 Fiallo Suárez Dolly V 81, 153, 196  
 Fidalgo T 1  
 Figuera A 115, 288  
 Figuera Á 246  
 Figuera Álvarez Á 113  
 Figueroa Paternina A 247  
 Fisac Herrero R 107  
 Fisac Herrero RM 264  
 Fisac R 108  
 Flavin R 267  
 Flicek P 41  
 Florensa Brichs L 21, 135  
 Florensa L 68, 180, 181  
 Flores R 193  
 Flores-Montero J 40  
 Foncillas Garcia MA 165  
 Foncillas MA 168  
 Fonseca J 295  
 Font L 136, 147, 229  
 Font López P 22, 172  
 Font P 115, 137, 159, 161, 261, 280  
 Font X 77  
 Fontanes Trabazo E 214, 249  
 Fontcuberta J 31  
 Forés Cachón R 141, 199, 213, 295  
 Fornés Torres MG 35  
 Fortuna M 146  
 Fox Bueno L 150  
 Fox L 205  
 Francés A 75  
 Francisco Tomás J 42  
 Franco I 239  
 Freire Sandes A 34  
 Fresno A 229  
 Fuentes Gutierrez I 253  
 Fuentes Gutiérrez I 251, 274  
 Fuertes M 102, 140, 217, 247  
 Fuertes Palacio MÁ 151  
 Funes C 230  
 Fuster JL 205  
 Fuster Lluch Ó 71  
 Fyodorovna Majar M 82
- Gaidano G 41  
 Galan Lacoba B 133  
 Galego Garcia A 227  
 Galende J 12, 76  
 Galeo A 13, 166  
 Galindo C 79, 283  
 Gallardo D 6, 56, 79, 108, 136, 147, 155, 212, 254  
 Gallardo F 173  
 Gallardo Giralt D 5, 286  
 Gallardo M 191  
 Gallart Blanco MA 133  
 Gallego-García A 160  
 Gallo Caverro D 218, 226, 233  
 Gallur L 140  
 Galy B 30  
 Gama A 284  
 Gamir M 73  
 Gar V 24  
 Garayoa M 42, 45  
 García A 21, 27, 135
- García ÁM 8  
 García Ariza M 237  
 García Arroba J 224  
 García Ávila S 57  
 García Ballesteros C 163, 238, 280, 286  
 García Barbera N 223  
 García BD 4  
 García Blanes C 78  
 García Blanes CP 85  
 García Boyero R 235  
 García Boyero R 145, 219, 291  
 García Bravo B 192  
 García Bueno MJ 265, 277  
 García Cadenas I 172, 273  
 García Calduch O 154  
 García Candel F 5, 101, 109  
 García Candel F 84, 90  
 García Cerecedo T 261  
 García Climent A 237  
 García Cuadrado I 139  
 García D 66, 193  
 García de Coca A 245  
 García De Coca A 45, 66, 76, 108, 135  
 García de Insausti C 118  
 García de Veas Silva JL 103, 107  
 García de Villaescusa Collazo R 232  
 García Delgado R 148, 188  
 García Domínguez M 37, 72, 251, 253, 274  
 García Erce JA 38  
 García Erce José A 37  
 García F 16  
 García F 157, 230  
 García Feria A 177  
 García Fernández de Barren M 60  
 García Fernandez E 124, 176  
 García Fernández G 112, 248  
 García Fornieles M 143  
 García Fortes M 100, 106, 111, 163, 178  
 García Frade J 74, 245  
 García Guiñon A 261  
 García Gutiérrez V 25, 28, 71, 92, 94, 189  
 García Hernández AM 4, 84, 101, 109  
 García Herrero MA 86  
 García I 289  
 García L 12, 16, 120, 121, 129, 160, 164, 169  
 García Lledó J 92  
 García López J 198  
 García M 95, 211  
 García M 160  
 García MA 108  
 García Malo MD 184  
 García Maño L 70, 168  
 García Marco JA 199, 295  
 García Martín L 223  
 García Mateo A 107, 264  
 García Menchon A 147  
 García ML 68  
 García Montero A 150  
 García Montero AC 63, 64, 79  
 García Muñoz R 271  
 García Navarro I 226  
 García Naveda L 237, 255  
 García Nieto A 165  
 García O 11, 40  
 García Pallarols F 189

- García R 75, 122, 137, 159  
 Garcia Ramirez P 232, 234  
 García Raso A 75  
 Garcia Recio M 139, 168  
 García Roa M 97, 249  
 García Ruiz JC 1, 91, 222, 231, 282, 286  
 García Ruiz MA 72  
 García Sánchez R 100, 102, 106, 111  
 Garcia Sanchis L 14, 184  
 García Sanz R 9, 40, 160  
 García SR 8  
 Garcia Suarez J 160  
 García T 12  
 García Torres E 52, 54, 143, 245  
 García-Alcalá Hernández M 131, 272, 275  
 García-Alonso L 2  
 García-Álvarez M 10, 40, 135, 155, 162, 206  
 García-Ávila S 211  
 García-Barchino MJ 60  
 Garcia-Bernal D 69  
 García-Bragado F 225  
 García-Caro M 217  
 García-Donas Gabaldón G 195  
 García-Foncillas J 119  
 García-Gigorro R 117  
 García-Guerrero E 206  
 García-Guiñón A 147  
 García-Guiñón A 46  
 García-Gutiérrez V 189, 295  
 García-Hernández AM 59  
 García-Jiménez I 225  
 García-Malo MD 66, 214  
 García-Mañó L 15  
 García-Martín L 57  
 García-Morín M 201  
 Garcia-Muñoz R 8, 182, 183  
 García-Noblejas A 58, 179  
 García-Pallarols F 26, 124, 125, 173, 265  
 García-Pasarolls F 10, 162  
 Garcia-Recio M 16, 169  
 García-Recio M 15  
 García-Ruiz JC 255  
 Garcia-Sanz R 43, 60  
 García-Sanz R 12, 40, 45, 60, 135, 206  
 García-Verdugo JM 41  
 Gardella S 161  
 Gardiner A 67  
 Garnacho Montero J 218  
 Garrido A 137, 146  
 Garrido C 201  
 Garrido Collado MdP 72  
 Garrido Collado MP 195  
 Garrido Collado P 103, 153  
 Garrido Diaz A 136  
 Garrido Díaz A 172, 273  
 Garrido T 248  
 Garza E 23, 82, 235  
 Garzon Lopez S 126, 270  
 Garzón López S 174, 216, 268, 295  
 Gascon Buj A 235  
 Gascón Buj A 219, 291  
 Gasió Kabat M 124, 126  
 Gassiot Riu S 11, 95, 154, 158, 214, 217  
 Gassiot S 140, 211  
 Gavín Sebastián O 121  
 Gaya A 33, 90  
 Gaya Valls A 175  
 Gayoso Cruz J 201  
 Gayoso J 6, 11, 50, 51, 52, 58, 64, 104, 115, 203, 207, 208, 215  
 Genescà E 148  
 Genesca Ferrer E 150  
 Gerales C 278, 292  
 Gerónimo Victor S 120  
 Gervas J 225  
 Gervasini Rodriguez G 37, 72  
 Gestal Pampín MJ 232  
 Giagounidis A 149  
 Gil García S 199, 213, 295  
 Gil Ginés E 120  
 Gil I 128  
 Gillenwater H 41  
 Gilsanz F 224  
 Gilsanz Rodríguez F 81, 96, 117, 297  
 Giménez Mesa E 75, 122, 159, 193  
 Giménez Pérez T 113, 144, 224  
 Giménez T 68  
 Gimeno Brosel M 219, 291  
 Gimeno Brosel MT 235  
 Gimeno C 122  
 Gimeno E 125, 173, 181, 265  
 Gimeno V 143  
 Gine E 13  
 Giné E 17, 155, 175  
 Giné Soca E 157  
 Ginés J 15  
 Giraldo P 8, 103, 105, 114, 171, 187, 193, 225  
 Gironella M 46  
 Gleeson E 4  
 Godoy Molías A 262  
 Godoy Molias AC 259  
 Godoy Molías AC 257  
 Goldschmidt H 41  
 Gomes M 278  
 Gomez Arbones J 133  
 Gomez Arteta E 234  
 Gómez C 286  
 Gomez Calafat M 77  
 Gómez Calafat M 189  
 Gomez Casares M 195  
 Gómez Casares MT 27, 28, 81, 189  
 Gomez Crespo MJ 83, 238, 288  
 Gómez E 193  
 Gomez Espuch J 101  
 Gomez Garcia JC 131  
 Gómez García JC 272, 275  
 Gómez León N 108  
 Gómez M 38, 190  
 Gomez MJ 245  
 Gómez Morales M 72  
 Gómez MT 24  
 Gómez Nuñez M 183  
 Gómez Núñez M 296  
 Gómez Pérez C 91, 222  
 Gómez Prieto P 126, 289  
 Gómez Ramírez P 32  
 Gómez Ramírez S 38  
 Gómez Rojas S 96  
 Gómez Roncero MI 30, 152  
 Gomez Sanz E 274  
 Gómez Seguí I 69, 71, 78

- Gómez Toboso D 112, 225, 226, 238, 280, 286  
 Gómez V 115, 223  
 Gómez Vázquez MJ 72, 232, 260  
 Gómez Villagrán JL 35  
 Gomez-Casares MT 79, 234, 283  
 Gómez-Llonín A 181  
 Gómez-Seguí I 20, 136  
 Gomis F 122, 250  
 Gonçalves AC 152  
 Góngora E 193  
 González A 94, 183  
 Gónzalez AP 9  
 González Arias E 104, 172, 258  
 González Barca E 9, 161, 166  
 González Barca EM 266  
 Gonzalez Brito G 27  
 González Campos J 29, 141, 149, 150, 218, 285  
 Gonzalez Conejero R 223  
 Gonzalez De La Calle V 45  
 González E 12, 58, 208  
 González FA 32, 33, 96  
 González Fenando A 242  
 González Fernández A 100, 106, 111, 145, 163, 178  
 Gonzalez Fernandez FA 37, 72, 97  
 González Fernández FA 86, 90, 126, 249  
 González G 165  
 González González AI 271  
 González I 168  
 Gonzalez J 153, 234  
 González L 45  
 Gonzalez M 227, 241  
 González M 5, 6, 8, 10, 12, 28, 40, 56, 66, 72, 76, 160, 164, 206, 240  
 Gonzalez Mena B 45  
 González Méndez H 247  
 González Méndez L 42  
 Gonzalez MS 102  
 González N 193  
 González Rivera M 6  
 Gonzalez San Miguel JD 27, 196  
 González Sierra P 289  
 González Sierra PA 98, 110  
 González T 67, 250  
 Gónzalez T 12  
 González V 129, 160, 210  
 González Vicent M 55, 205  
 Gonzalez Y 43, 108, 212  
 González Y 155  
 González-Barca E 165  
 González-Campos J 144  
 González-Díaz M 135, 155  
 González-García E 11  
 González-López TJ 137  
 González-Mesones B 210  
 González-Pardo M 108, 115  
 González-Rivera M 64  
 Goranova-Marinova V 46  
 Gorlatov S 180  
 Goterris R 73, 143  
 Govantes Rodriguez J 196  
 Goyanes I 120  
 Gozalbo Gascó T 291  
 Gozalbo Gascón T 219  
 Gracia O 140  
 Graciani IF 155  
 Granada Font I 144  
 Granada I 67, 79, 140, 145, 148  
 Grande C 10, 162, 256  
 Grande García C 19, 117, 166  
 Grande GC 13  
 Granell Gorrochategui M 172, 273  
 Granell M 43, 46  
 Grau Cat J 11  
 Grau J 79, 95, 140  
 Griesshammer M 29  
 Grifols Ronda J-R 123  
 Groiss Buiza J 37, 251, 274  
 Guardia R 77, 108, 136, 145, 148, 212  
 Guàrdia R 254  
 Guardia Sanchez R 150  
 Guedes Mesa S 171, 259  
 Guerra Domínguez L 229, 290  
 Guerra M 114  
 Guerrero F 266  
 Guerrero Fernández L 91, 282  
 Guerrero Hernández M 157  
 Gugliotta L 29  
 Guillem V 6, 147  
 Guillén Rienda C 188, 260  
 Guinot Martínez M 219, 235, 291  
 Guinot Segarra M 156  
 Gunko S 120  
 Gut Ivo G 41  
 Gut M 41, 157  
 Gutierrez A 16, 70, 139, 168, 169  
 Gutiérrez A 15  
 Gutierrez Albariño M 97  
 Gutiérrez Bassini G 128, 129, 130  
 Gutiérrez CN 42  
 Gutierrez G 21  
 Gutiérrez G 205  
 Gutiérrez Jomarrón I 84, 86  
 Gutiérrez L 30  
 Gutiérrez Maria D 128  
 Gutiérrez Mariscal FM 143  
 Gutiérrez N 8, 45  
 Gutiérrez NC 40, 42, 135  
 Gutiérrez Norma C 41  
 Gutiérrez Pimentel MJ 72  
 Gutiérrez R 202  
 Gutierrez V 28, 31  
 Gutiérrez Valle V 32  
 Gutiérrez-García G 212  
 Gutierrez-Jomarron I 160  
 Guzmán Fernández MR 157, 184, 265, 267  
 Guzman Roman I 228  
 Ha Dong TT 75, 122  
 Hájek R 41, 46  
 Hamdani M 29  
 Hamdi Djatri M 234  
 Hamdi M 232  
 Harrison C 29  
 Heath S 41, 157  
 Hentze M 30  
 Heras Benito C 165  
 Heras C 168  
 Heras Fernando I 119, 139, 147, 209  
 Heras Fernando MI 118, 119  
 Heras I 36, 98, 206, 214, 215, 223  
 Hermida J 4

- Hernández B 33  
 Hernandez Boluda JC 28, 189  
 Hernández Boluda JC 24  
 Hernández Castellet JC 276  
 Hernández D 42  
 Hernández García MT 47  
 Hernández García S 42  
 Hernández JA 107, 168  
 Hernández JÁ 12, 66, 76  
 Hernandez JC 111  
 Hernández JM 45  
 Hernández M 157, 231  
 Hernandez Maraver D 39  
 Hernández Martín JM 107, 108, 264  
 Hernández Martin M 47  
 Hernandez Mohedo F 153, 195  
 Hernández MT 42  
 Hernández Pérez P 247  
 Hernandez Pous L 157  
 Hernández R 45  
 Hernández Rivas JÁ 24, 145, 165  
 Hernández Rivas JM 66, 76  
 Hernández Ruano M 8  
 Hernández Ruíz B 172, 266  
 Hernández S 119  
 Hernández Sánchez E 251, 274  
 Hernández Sánchez M 66, 76  
 Hernández-Boluda J-C 25  
 Hernández-Boluda JC 29, 189  
 Hernández-Charro B 257  
 Hernández-García Miguel T 89  
 Hernandez-Garcia MT 196  
 Hernández-García S 45  
 Hernández-Hernández Á 3, 28, 200  
 Hernandez-Rivas J-M 150, 225  
 Hernández-Rivas JM 140  
 Hernández-Ruano M 28, 135  
 Hernández-Sánchez JM 76  
 Hernanz Soler N 247  
 Herráez Albendea MDM 175  
 Herraes Balanzat I 121  
 Herraes García R 193  
 Herráez García R 75, 122, 159  
 Herraes I 16  
 Herráez I 15, 168, 169  
 Herranz N 27  
 Herrera Arroyo C 52  
 Herrera I 202  
 Herrera JC 49  
 Herrera M<sup>a</sup>A 233  
 Herrera P 295  
 Herrera Puente P 69, 145  
 Herrero AB 45  
 Herrero Velasco B 55  
 Hoyos M 136, 145, 147  
 Huarte R 257  
 Humala Barbier K 126, 289  
 Hurtado AM 206, 214  
 Hurtado G 257  
 Hurtado López AM 66, 215  
  
 Iacoboni García-Calvo GI 70  
 Ibañez Camacho F 101, 109  
 Ibañez Company M 61, 62  
 Ibañez Espacio F 16, 147  
  
 Ibañez F 190, 230  
 Ibañez M 2, 19, 20, 78, 136  
 Ibañez M 153, 250  
 Ibañez P 141, 142  
 Ibarra Vega N 119  
 Ibarra Vega NI 147  
 Ibarrondo Chamorro P 210  
 Iborra Muñoz A 270  
 Iglesias del Barrio A 244  
 Iglesias R 160, 184, 268  
 Ildelfonso Mendonça FM 192  
 Inácio M 114  
 Infante MS 165, 168  
 Iniesta Lopez-Matencio P 36, 119, 147, 209  
 Iniesta López-Matencio P 118, 119, 139  
 Iniesta P 36, 98, 206, 214, 215, 223  
 Iñigo B 42, 118  
 Inogés Sancho S 8  
 Insunza A 203, 211  
 Insunza Gaminde A 202  
 Iranzo P 110  
 Irati O 220  
 Iruin G 282  
 Iruín G 286  
 Isabel Badell S 37  
 Iserte Terrer L 261  
 Isidro I 42  
 Isola I 25, 46, 110  
 Ísola I 205  
 Isunza A 140  
 Isusi P 34  
 Iturbe T 128  
 Ivars D 257, 277, 281  
 Ivars Santacreu D 106, 186  
 Izquierdo Alvarez S 88  
 Izquierdo Gil A 183  
 Izquierdo S 78  
 Izquierdo Sebastián S 85  
 Izuzquiza Fernández M 151, 285  
  
 Jaeken J 3  
 Jaen Jorquera A 237  
 Jakubowiak A 46  
 Jannone Forés R 70  
 Jara Acevedo M 63, 64, 79  
 Jara M 40  
 Jara-Acevedo M 193  
 Jares P 66  
 Jarilla Fernández MDC 175  
 Jarilla M 193  
 Jaro Arias E 232, 260  
 Jarque I 13, 33, 166  
 Jarque Ramos I 45, 69  
 Jaume Mas M 121  
 Javier C 22  
 Javier González K 106, 186  
 Javier Gonzalez KP 257, 277  
 Javier K 281  
 Javier Lopez J 71  
 Jerez A 36, 66, 78, 98, 206, 214, 215  
 Jesus A 240  
 Jia C 19  
 Jiménez A 92, 94, 295  
 Jiménez Alonso MA 35  
 Jiménez Bárcenas R 226, 227

- Jiménez Barral E 113  
 Jiménez Bravo De Laguna S 145  
 Jimenez Bravo S 81  
 Jimenez C 60  
 Jiménez C 8, 60, 135  
 Jiménez E 74, 115, 246, 288  
 Jimenez Gamiz P 153  
 Jiménez Guerrero P 182  
 Jiménez Jiménez J 105  
 Jimenez Lorenzo M-J 123  
 Jiménez Lorenzo M-J 217  
 Jiménez Lorenzo M<sup>ª</sup>J 214, 217  
 Jiménez M 73  
 Jiménez MA 69  
 Jimenez Martin A 71, 230  
 Jiménez Martín A 239  
 Jiménez O 92  
 Jiménez R 202  
 Jiménez S 9  
 Jiménez Sánchez C 40  
 Jimenez segura R 47  
 Jiménez T 37  
 Jimenez Velasco A 189  
 Jiménez Velasco A 195  
 Jiménez Velasco A 6  
 Jiménez Y 289  
 Jimenez Yuste V 39, 124, 126, 176  
 Jimenez-Ubieto A 13, 117, 166, 191  
 Jiménez-Velasco A 5, 56  
 Johansson Barron E 189  
 Johansson Barrón E 190  
 Johansson E 26, 124, 125  
 Jollerstrom P 30, 87  
 Jorge del Val L 183  
 José Luis P 9  
 Josefina S 22  
 Joshua D 41  
 Jou JM 128  
 Jou Josep M 129  
 Jou Turallas JM 97  
 Jover Sagarra S 247  
 Juan Garcia P 131  
 Juan García P 275  
 Juan Marco M<sup>ª</sup>L 177  
 Juárez Salcedo LM 86  
 Julià Arenas M 221  
 Juncà J 95, 148  
 Juncà Piera J 11  
 Juncos Tobarra MdIA 131  
 Jurado Chacon M 153  
 Jurado Chacón M 72, 98, 103, 107, 110, 289, 293
- Kantarjian Hagop M 19  
 Karube K 175  
 Kekre N 53  
 Kelleher N 108, 212  
 Kergelen A 28  
 Kerguelen A 24, 189  
 Kestler Gonzalez K 231, 236, 256, 279  
 Kestler González K 278  
 Kiladjian JJ 29  
 Knight Asorey T 186, 218, 233  
 Kotasková J 67  
 Krawczyk J 267  
 Kreutzman A 25
- Krsnik Castello I 141, 199  
 Krsnik Castelló I 295  
 Krsnik I 42  
 Kulis M 41, 157  
 Kwon M 6, 50, 51, 52, 58, 64, 201, 203, 207, 208, 215
- Laborda B 240  
 Labrador J 45, 66, 135  
 Lahuerta JJ 42, 43, 50, 60  
 Lahuerta Palacios JJ 13, 47, 117, 166  
 Laiz Marro B 71  
 Lakhwani S 89  
 Lakwhani Lakwhani S 196  
 Lamana ML 69  
 Landeta Callejo E 255  
 Landeta E 237, 286  
 Landeta E, Amarika I 237  
 Laperche C 5, 6, 10, 50, 51, 52, 64, 190, 194, 195, 203  
 Lapresta C 257, 262  
 Lario Arribas A 141, 213  
 Larque Daza AB 157  
 Larramendi CH 105  
 Larráyoiz MJ 182  
 Larson RA 19  
 Lasarte JJ 60  
 Laso Morales MJ 38  
 Latorre González A 232, 284  
 Lau C 82  
 Lavilla E 33, 118  
 Lavilla Rubira E 145, 214, 272  
 Lavorgna S 23  
 Lecumberri Villamediana R 99  
 Lefeber D 3  
 Leivas A 50  
 Lemes A 34, 68, 79, 171, 180, 233  
 Lemes Castellano A 81, 153, 196  
 Leon J-A 161  
 León Mendoza AM 247  
 Lerma A 141  
 Lerma Verdejo A 213, 295  
 Leyva Ferrer R 293  
 Leyva Ferrer RN 289  
 Leza Bruis D 121  
 Liébana Cabanillas JM<sup>a</sup> 120  
 Lillo R 6  
 Lima M 82, 138  
 Limão L 127  
 Linares Alberich M 11, 154, 158, 217  
 Linares Garcia M 106  
 Linares M 95, 140, 211, 257, 281  
 Lis MJ 180  
 Lisboa B 279  
 Llagostera MJ 240, 241  
 Llamas Elvira JM 98  
 Llamas MJ 202  
 Llamas P 75, 83, 119, 145, 245  
 Llamas Poyato MJ 35, 177, 245  
 Llamas Sillero P 206, 238, 263, 288  
 LLamas-Sillero P 151, 260  
 Llaudet E 31  
 Llaudet Planas E 32  
 Llobet N 21  
 Llop García M 61, 62  
 Llop M 2, 19, 20, 136, 153  
 Llopis Calatayud I 184

- Llopis M<sup>a</sup>A 92  
 Llorente González L 141, 213, 295  
 Llorente R 240, 252  
 Lloveras N 108, 212  
 Lo Coco F 23, 82, 235  
 Lo Riso L 121  
 Lobeira R 202  
 Longarón R 26  
 Longarón Rozalen R 27, 189  
 Lopes Ramos T 3, 28, 198, 200  
 López Á 16, 104, 122, 138  
 López Almaraz R 237  
 López Andrés N 154  
 López Andújar R 156  
 Lopez Ariztegui MA 255  
 López Ariztegui MA 237  
 López Brito J 229, 290  
 López Corral L 49, 56  
 López de la Guía A 289  
 López de Lacalle Juega A 81  
 López Diaz de Cerio A 8  
 López Díaz M 157, 265, 267  
 Lopez Duarte M 210  
 Lopez Estebaranz JL 265  
 López F 68, 129, 160, 164, 223  
 López Fernández E 98, 110, 293  
 López Fernández MF 157, 167, 170, 227  
 López GA 13  
 López García B 286  
 López Garrido P 98, 107, 195  
 López Godino O 49, 56, 118, 119, 209  
 López Gómez L 16, 184, 193  
 López González L 97, 214, 272  
 López González S 71, 239  
 López Guillermo A 161  
 López Guillermo A 157, 166  
 López Iglesias AA 42, 45  
 López J 9, 189  
 López JA 248, 297  
 López Jiménez FJ 69, 92, 94, 239  
 Lopez Jimenez J 230  
 López Jiménez J 13, 166  
 López L 56, 98, 110, 133, 202  
 López López JA 248  
 Lopez Lorenzo JL 245, 263, 288  
 López Lorenzo JL 83, 206  
 Lopez Lucas MD 101  
 López Lucas MD 4  
 López M 257, 277  
 López Martínez A 163  
 López Martínez A 112, 225, 226, 238  
 López O 129, 160  
 López Oreja I 125  
 López P 15  
 López Parra M 39, 53, 70, 210  
 Lopez Pavia M 106  
 López Pavía M 78  
 Lopez Pereira B 57, 203, 258, 291  
 López R 45, 108  
 López Rubio M 84, 86, 90  
 Lopez San Roman I 102  
 López Sánchez P 38, 74  
 López Sisamon D 154  
 Lopez Viaplana L 11  
 López Villar O 39, 70, 210  
 Lopez Wolf D 265  
 Lopez-Anglada L 43, 155  
 Lopez-Aventin D 173  
 López-Cadenas F 12, 57  
 Lopez-Corral L 219  
 López-Corral L 206  
 López-Duarte M 203, 258, 291  
 López-Dupla M 225  
 Lopez-Ferre R 145  
 López-Godino O 12, 57, 206, 214, 215, 219  
 Lopez-Guillermo A 17  
 López-Guillermo A 155  
 López-Guillermo A 9, 10, 13, 66, 162, 175  
 López-Jimenez J 218, 291  
 López-Jiménez J 56, 223, 295  
 López-Lorenzo JL 151, 260  
 López-Pardo J 46  
 López-Pavía M 2, 20, 136  
 López-Pereira B 211  
 López-Púa Y 73  
 López-Ruano G 28, 200  
 López-Sánchez C 223  
 López-Santamaría Castro C 37, 94, 184  
 Lorenzo A 58  
 Lorenzo Hernández Y 247  
 Lorenzo J-F 225  
 Lorenzo Jambrina A 113  
 Lorenzo Pérez M 167  
 Lorenzo Vizcaya Á 214, 272  
 Losa Maroto A 141, 295  
 Losada Castillo MC 278  
 Loscertales J 29  
 Loscertales Pueyo J 113  
 Lozano Almela M 119  
 Lozano Almela ML 118, 119, 209  
 Lozano Cerrada S 204  
 Lozano E 44  
 Lozano M 36, 223  
 Lozano ML 36  
 Luaña Galan A 261  
 Lucas Calduch A 9  
 Lucy Lela M 18, 22, 134, 144  
 Ludwig H 41, 46  
 Lumbreras E 66, 76  
 Luna I 78, 106, 257, 277, 281  
 Luño E 67, 68, 180, 189  
 Luño Fernández E 21, 94, 135  
 Luque M 100, 106, 111, 163, 172, 178, 202  
 Luscieti S 30  
 Luts I 84, 86  
 Luz B 278  
 Luzardo H 27  
 Luzardo Henriquez H 81  
 Machado J 122  
 Macian Maj 122  
 Macian M<sup>o</sup>J 250  
 Macías G 159, 161, 258, 280  
 Madrid Baños N 228  
 Madrigal Toscano M<sup>a</sup>D 295  
 Madrigal Toscano MD 216, 268, 270  
 Magalhães E 278  
 Magalhães Maia T 87  
 Magalhães MT 30  
 Magalhães R 114

- Magnano L 10, 13, 155, 162, 166, 175  
 Magnano Mayer L 17, 157, 161  
 Magro E 34, 189  
 Magro Mazo E 86  
 Maia R 30, 87  
 Maia T 87, 88, 280  
 Majado MJ 59  
 Malatesta R 138, 256  
 Maldonado R 8, 60  
 Maluquer Artigal C 11, 154, 158, 217  
 Maluquer C 95, 140, 211  
 Manaças M 239, 240, 279  
 Mancheño Trujillo T 126  
 Manco L 1, 34  
 Mañú Pereira M<sup>a</sup>d.Mar 31  
 Mañú Pereira MdM 32  
 Manubens Guarch A 97, 249  
 Manuel Ismael Asensio M 75  
 Manzanares M 13, 166  
 Manzanares Perez M 199, 219, 222  
 Manzanares Pérez M 216, 268  
 Mara C 220  
 Marcé S 77, 79, 148  
 Marcè S 140  
 Marcellini AS 86  
 Marchante Cepillo I 174, 178, 195, 244  
 Marco Amigot JJ 230  
 Marco Betés V 261  
 Marco Buades J 177  
 Marco Buadesa J 138  
 Marco P 80  
 Marco Rico A 237  
 Marcos-Gragera R 155  
 Marengo AP 266  
 Mares FJ 153  
 Marí Jiménez P 143, 177, 242  
 Marí P 202  
 Mariégués N 21  
 Marín C 60  
 Marín I 61, 62, 165  
 Marín JL 31  
 Marín L 8, 135, 206  
 Marín LA 40  
 Marín Mori K 165  
 Marín N 5  
 Marín P 21, 48, 212  
 Marín Payá JC 78  
 Marín Saucedo A 247  
 Marín-Cruz I 212  
 Marquet J 92, 94  
 Marquet Palomanes J 230, 239  
 Marquet Palomares J 69, 71  
 Marquez F 55  
 Márquez Malaver F 218  
 Marquez-Malaver F 53  
 Márquez-Malaver FJ 49, 137, 186  
 Marrero C 13, 166  
 Marrero Santos CM 247  
 Marriaga Ospin Luz E 177  
 Martí JM 77, 136  
 Martí Josep M 46  
 Martí R 122  
 Martí Tutusaus JM 221  
 Martín A 57  
 Martín A 8, 10, 12, 129, 160, 162, 164  
 Martín AÁ 66, 76  
 Martín Aguilera C 16  
 Martín Antonio B 198  
 Martín Calvo C 52, 54  
 Martín Calvo C 245  
 Martín Chacon E 295  
 Martín G 45, 155  
 Martín Hernández MP 292  
 Martín M 47, 188  
 Martín M 45  
 Martín MA 160  
 Martín Marín I 61, 62  
 Martín Martín A 89  
 Martín Martín L 138  
 Martín Mateos ML 16, 190  
 Martín Moro F 160  
 Martín Núñez G 37, 76  
 Martín Reina María V 174  
 Martín Reina MV 244  
 Martín Reina MV 178  
 Martín Sánchez G 210  
 Martín Sánchez J 72  
 Martín Sánchez M 42  
 Martín Santos T 153  
 Martín Subero I 157  
 Martín V 202  
 Martín Villén L 218  
 Martín-Antonio B 6, 200, 212  
 Martín-Batista S 89  
 Martín-Clavero E 224, 297  
 Martín-García D 66  
 Martín-Núñez G 137  
 Martín-Peña A 182  
 Martín-Ramos M<sup>a</sup>L 145  
 Martín-Subero I 60  
 Martín-Subero JI 41  
 Martínez A 17, 44, 155, 163, 213, 230  
 Martínez A 50, 55, 77, 111, 112, 128, 175, 226  
 Martínez AB 230  
 Martínez Barranco P 265  
 Martínez Barranco P 33  
 Martínez Bautista MJ 178  
 Martínez C 4, 223  
 Martínez C 5, 9, 21, 48, 49, 56, 69, 205, 212  
 Martínez Campos M 50  
 Martínez Carballeira D 282  
 Martínez D 240  
 Martínez D 145  
 Martínez de Sola M 296  
 Martínez de Sola M 183  
 Martínez F 52, 54  
 Martínez García AB 5, 101, 109  
 Martínez García AB 84, 90, 196  
 Martínez García MF 45  
 Martínez Hellín Á 272  
 Martínez Hernández MdC 38  
 Martínez J 25  
 Martínez J 61, 148, 248  
 Martínez Laperche C 6, 50, 190  
 Martínez Laperche C 194, 258  
 Martínez Lázaro B 121, 151, 285  
 Martínez LJ 60  
 Martínez LJ 63  
 Martínez Llonch N 294  
 Martínez LMJ 227

- Martínez Lopez J 19  
 Martínez López J 191  
 Martínez López J 24, 36, 81, 96, 117, 144, 145, 150, 188, 193, 256  
 Martínez Losada C 23, 82, 235  
 Martínez Losada C 143  
 Martínez Marin A 101  
 Martínez Marín A 84  
 Martínez Martínez R 244, 249  
 Martínez Martínez Rafael B 292  
 Martínez Martínez RB 97  
 Martínez Muñoz C 175  
 Martínez Muñoz ME 141  
 Martínez N 21, 205, 212  
 Martínez P 77, 277  
 Martínez P 59, 138, 148  
 Martínez Pozo A 157, 175  
 Martínez Quesada MJ 112, 248  
 Martínez R 32, 86, 242  
 Martínez Robles V 137  
 Martínez Sánchez P 117, 256  
 Martínez Serra J 122, 168  
 Martínez Trivez MP 241  
 Martínez Velandia AM 124, 176  
 Martínez Velandia AM 289  
 Martínez Y 78, 122  
 Martínez-Chamorro C 246  
 Martínez-Climent JA 60  
 Martínez-Climent JA 182  
 Martínez-Domínguez J 189  
 Martínez-Geijo Román C 267  
 Martínez-Laperche C 51, 52, 195, 261  
 Martínez-Laperche C 5, 10, 64  
 Martínez-López J 50, 60, 189  
 Martínez-Martínez I 3  
 Martínez-Muñoz ME 295  
 Martínez-Odriozola P 225  
 Martínez-Robles V 99, 102, 217, 251  
 Martínez-Sánchez P 13, 19, 166  
 Martínez-Sánchez P 117  
 Martínez-Sánchez P 145  
 Martínez-Serra J 16  
 Martínez-Serra J 15, 169  
 Martínez-Trillos A 17, 155  
 Martínez-Trillos A 66, 175  
 Martínez-Vea A 224  
 Martino Bufarull R 172, 273  
 Martino Galiana M 218  
 Martino Galiana ML 29, 149, 150, 285  
 Martino R 289  
 Martirena Galperin F 80  
 Marull Amall A 127, 130, 131, 132, 253  
 Maruri Machado N 255  
 Maruri N 237  
 Marzal Sorolla P 38  
 Mas Esteve E 219, 235, 291  
 Mas Esteve M 219, 235, 291  
 Mas Ochoa C 226  
 Mascarell Vidal M 177  
 Masso asensio P 193  
 Massó Asensio P 75, 122, 159  
 Masszi T 46  
 Mata de la Serna R 238  
 Mata M 24  
 Mata MI 28, 189  
 Mata R 83, 151, 260  
 Matarraz Sudón S 79  
 Matas Cespedes A 157  
 Mateo Morales M 249  
 Mateo MS 152  
 Mateos M 45, 60  
 Mateos M-V 45  
 Mateos Manteca M<sup>a</sup>V 47, 248  
 Mateos Manteca MV 102, 107  
 Mateos M<sup>a</sup>V 40, 42  
 Mateos Mazon JJ 222, 231  
 Mateos MV 40, 42, 60  
 Matin Mateos ML 147  
 Matito A 63, 64  
 Matito Bernechea A 79  
 Matos S 127  
 Matutes E 66  
 Mayado A 63, 64  
 Mayado Colino A 79  
 Mayans Ferrer JR 112, 225, 226, 238, 280, 286  
 Mayans JR 163  
 Mayor Pérez L 121  
 Mayorals Tendero A 172  
 Mayordomo Aranda E 156  
 McCallum P 134  
 Medina A 148  
 Medina marrero L 294  
 Medina Salazar F 249  
 Medina Ugarelli JY 95  
 Mehrling T 45  
 Meijon Ortigueira MDM 124, 176  
 Meijón Ortigueira Mdm 289  
 Meireles F 127  
 Melendez MaC 122  
 Melendez M<sup>c</sup>C 250  
 Melero C 180  
 Mellado Gázquez A 195  
 Melnick A 41  
 Melo Cristino J 129, 239, 240, 279  
 Mena Rodríguez F 226  
 Menarguez J 159  
 Menárguez J 11  
 Menchón P 59  
 Mendes MJ 277, 280  
 Mendez G 71  
 Mendez JA 225  
 Méndez Navarro G 239  
 Mendizábal S 69  
 Meneu E 169  
 Mensa-Vilaro A 110  
 Mercadal S 148, 165  
 Mercadal Vichez S 150  
 Mercadal Vilchez S 9, 166, 266  
 Mercadel S 13, 166  
 Merchán B 140  
 Merino A 128, 129, 132  
 Merino González A 130, 133, 253  
 Merino Guerrero E 55  
 Merino J 34, 40  
 Merino Ponce MD 237  
 Mesa Lorenzo MC 153, 196, 247  
 Mesa Tudel A 221  
 Mesegué Meda M 256  
 Mesquita B 87, 114, 146  
 Messegué M 89  
 Mestre de Juan M<sup>a</sup>J 284

- Mihaylov Georgi G 46  
 Milla F 211  
 Millá F 77, 79, 145, 148  
 Millà F 92, 95, 140  
 Millá Santos F 11, 158  
 Millacoy Austenrritt P 234  
 Miñano A 3  
 Minguela A 34  
 Minguela Puras A 101  
 Miqueleiz Alamos S 172, 273  
 Miranda A 129, 239, 240, 279  
 Miranda Acuña J 230  
 Miranda E 60  
 Miras Calvo F 36  
 Misiewicz-Krzeminska I 42  
 Moatassim De La Torre Y 293  
 Modamio Chamarro J 157  
 Moineo Allegue S 232  
 Molero A 89, 140, 240  
 Molero Labarta T 81, 229, 290  
 Molero T 79, 171, 233, 234, 283  
 Molero Yordi A 241  
 Molina Alcaide JE 35  
 Molina C 78  
 Molina Gil Bermejo J 182  
 Molina Hurtado JR 195  
 Molina J 149  
 Molines Honrubia A 153  
 Molins C 122, 250  
 Molla S 169  
 Monclús M 229  
 Monsalvo S 245  
 Monserrat Coll J 101, 109  
 Montagud Porta M 77  
 Montalban C 160, 184, 268  
 Montalt M 122, 250  
 Montañes García MÁ 88  
 Montañes Gracia MA 270  
 Monteagudo Saiz M<sup>a</sup>D 284  
 Monteiro A 284  
 Montejano Ortega L 36  
 Monter A 96, 289  
 Montero Cuadrado I 149, 150, 218  
 Montero Cuadrado MI 29, 285  
 Montero I 25  
 Montero Pardillo A 294  
 Montes Gaisán C 203  
 Montes R 4  
 Montes-Fernandez MC 155  
 Montes-Gaisan C 203  
 Montesdeoca RS 24  
 Montesdeoca S 124, 125  
 Monteserin C 33  
 Monteserín M<sup>a</sup>C 120  
 Montesinos Fernández P 61, 62, 144, 145, 150  
 Montesinos M 108  
 Montesinos O 108  
 Montesinos P 2, 19, 20, 136, 137  
 Montoro Gómez J 140  
 Montoto S 161  
 Montoya González M<sup>a</sup>C 234  
 Montoya González MC 204  
 Montoya Gonzalez M<sup>a</sup>C 232  
 Montserrat E 180  
 Montserrat Garcia E 97  
 Montserrat I 89, 240, 241  
 Montserrat J 59  
 Monzó Castellano E 226  
 Monzo E 163  
 Monzo M 142  
 Monzón D 208  
 Monzón E 12  
 Mora Casado A 75, 122, 159  
 Mora MI 99  
 Mora Soler A 56  
 Morado Arias M 34, 37, 124, 126  
 Morado M 84, 90, 191  
 Morais Ferraz PA 114  
 Moraleda Jimenez JM 5, 90, 101, 109  
 Moraleda JM 12, 13, 59, 69, 166  
 Morales Camacho R 150  
 Morales Camacho RM<sup>a</sup> 233  
 Morales de la Plaza A 141, 295  
 Morales M 72, 92  
 Morales Navarro C 260  
 Morales-Indiano C 92, 127, 130, 132, 253  
 Morán Jiménez MJ 94  
 Moran Sanchez J 244  
 Morán Sánchez J 174  
 Moratalla López L 98, 110, 293  
 Morcuende G 122  
 Morcuende GG 75  
 Moreau P 41, 46  
 Moreno Atanasio C 172, 273  
 Moreno Belmonte MJ 109  
 Moreno C 118, 161, 180  
 Moreno G 92, 94  
 Moreno I 78, 91  
 Moreno Jimenez G 71, 230  
 Moreno Jiménez G 69, 239  
 Moreno Lopez MDP 176  
 Moreno M 9, 93, 95, 211, 233, 234  
 Moreno MJ 10, 101  
 Moreno Ramirez D 192  
 Moreno Ramirez S 152  
 Moreno Risco B 72, 253  
 Moreno Risco MB 251, 274  
 Moreno V 119  
 Moreno Vega MM 229, 290  
 Moreno Velázquez M 11, 154, 158, 214, 217  
 Morente Constantín E 72, 98, 103  
 Moretó A 282  
 Moretó Quintana A 286  
 Morgades de la Fe M 123, 158, 214, 217  
 Morgades de la Fé M 217  
 Morgades Delafe M 150  
 Morgades M 145, 148, 211  
 Morgado JM 63, 64  
 Morgado Tenera JM 79  
 Morillo D 205  
 Moscardó F 71  
 Mostacedo Marasovic S 9, 166  
 Mostacedo Marasovich S 266  
 Mostacero Tapia S 93  
 Motlló Borrella C 11, 47, 154, 217  
 Motlló C 46, 95, 211  
 Moya Arnao M 84, 101, 109  
 Moya M 230  
 Munilla Das A 269  
 Muñoz C 79

- Muñiz Díaz E 294  
 Muñiz E 241  
 Muñoz A 177, 182  
 Muñoz Ballester J 119  
 Muñoz C 25, 51, 52, 168  
 Muñoz EC 5  
 Muñoz Esparza C 90, 101, 109  
 Muñoz Gama A 289  
 Muñoz Gama AM 124, 176  
 Muñoz García C 256  
 Muñoz Gómez M 38  
 Muñoz Gonzalez JI 79  
 Muñoz González JI 64  
 Muñoz H 107  
 Muñoz J 209  
 Muñoz León JA 178  
 Muñoz Lozano C 157  
 Muñoz M 37, 202  
 Muñoz Novas C 165  
 Muñoz Rodríguez Aura L 271  
 Muñoz T 202  
 Muñoz-Ballester J 66, 206, 214, 215  
 Muñoz-Gonzalez JI 63  
 Muntañola A 46, 161  
 Muntañola Prat A 221  
 Muntión S 3, 28, 198, 200  
 Murcia I 122, 250  
 Murga Fernández MJ 93, 152  
 Murillo Florez I 103, 105, 114  
 Murray M 267  
 Murria Estal R 61  
 Murtula Corbi A 237  
  
 Narbaitz M 157  
 Nascimento T 91  
 Navaro JT 95  
 Navarro A 66, 142  
 Navarro Álvarez P 107  
 Navarro Antón JA 38  
 Navarro B 145, 146, 147, 153  
 Navarro Bailón A 258  
 Navarro Casado L 131, 275  
 Navarro Cubells B 77, 82  
 Navarro De Miguel M 237  
 Navarro Ferrando J-T 11, 154, 158  
 Navarro Garcia de la Galana C 264  
 Navarro JA 38  
 Navarro José T 180  
 Navarro JT 68  
 Navarro López A 157  
 Navarro Matilla B 141, 199, 295  
 Navarro MB 12  
 Navarro N 27  
 Navarro Ponz A 175  
 Navarro R 68  
 Navarro-Bailon A 10, 64  
 Naylén C 290  
 Nebro Luque M 172  
 Nebro Luque MdM 266  
 Negrin Lopez M 195, 278  
 Negro A 30  
 Nguyen-Khac F 67  
 Nicolás Arfelis JM 208  
 Niesvizky R 46  
 Nieto Campuzano JB 37, 72  
  
 Nieto J 5, 56  
 Nieto JB 6, 206, 215  
 Nieto JM 32, 86  
 Nieto Jorge M 242  
 Nieto José B 214  
 Nieto M<sup>3</sup>J 39, 70, 210  
 Nieto Vázquez A 270, 292  
 Nogueira Martins L 279  
 Noguera N 23, 82, 235  
 Noguera S 202  
 Nogués Galvez N 294  
 Nomdedeu J 136, 146, 148  
 Nomdedéu J 31  
 Nomdédeu J 147  
 Nomdedeu M 142  
 Nonell L 181, 185  
 Noriega Concepción V 167  
 Notario Mc Donnell C 153, 247  
 Notario Mcdonnell C 196  
 Novelli Canales S 172, 273  
 Novelli S 13, 166  
 Noya MS 34  
 Núñez Beltrán M 268  
 Nuñez García A 267  
 Núñez Matas MJ 38  
 Nuñez R 33  
 Núñez Vázquez R 226, 227  
  
 Ocio E 42, 45, 108  
 Ocio EM 42, 45  
 Ocón E 108  
 Ojeda Gutierrez E 141  
 Ojeda Gutiérrez E 199, 295  
 Olavarría López-Aróstegui E 204  
 Olave Rubio M 151  
 Olave T 8  
 Olazabal Herrero J 74  
 Olcoz Vidal M 232  
 Oliva Hernández AY 247  
 Olivares Beobide N 255  
 Olivares N 237  
 Olive Oliveras T 198  
 Oliveira A 87  
 Oliveira AC 146, 165  
 Oliveira L 82  
 Oliveira Ramos AC 266  
 Oliveras Verges A 157  
 Olivier C 108  
 Olivier Cornacchia C 107, 264  
 Ultra S 78  
 Oña F 120  
 Oña R 160  
 Onecha De La Fuente ME 19  
 Orbe J 4  
 Orbe Lopategui J 2  
 Ordoñez Fernández B 282  
 Oreja Martín B 210  
 Oreja MB 39, 70  
 Orero Castello MT 106  
 Orero Castelló MT 186  
 Orero MT 257, 277, 281  
 Orfao A 12, 34, 40, 63, 64, 138  
 Orfao De Matos A 79  
 Oriol A 41, 43, 46, 95, 161, 211  
 Oriol Rocafiguera A 47, 217

- Ormazabal I 57, 203  
 Ormazabal Velez I 211  
 Orna E 95, 211  
 Orna Montero E 11  
 Ortega Andrés MdC 38  
 Ortega López N 90  
 Ortega M 67, 140  
 Ortega R 3, 198, 200  
 Ortín Font X 229  
 Ortiz de Salazar MI 38  
 Ortíz de Salazar MI 74  
 Ortiz García C 242  
 Ortiz Maldonado V 133, 175  
 Ortiz Miluy G 206  
 Ortiz S 257, 277  
 Ortiz Zuluaga S 106, 186, 281  
 Ortuño F 68  
 Ortuño FJ 214  
 Ortuño Francisco J 66  
 Ortuño Garcia F 77  
 Osca G 286  
 Oscier D 67  
 Osorio Prendes S 172, 193, 194, 195  
 Osorio S 115, 159, 189, 280  
 Ottone T 23  
 Oubiña Hermida P 241, 273  
 Oyarzabal J 2, 60  
 Ozawa K 149
- Pacios Alvarez A 38, 74  
 Padilla J 3  
 Paíno T 42, 45  
 Pairet Garcia S 27, 189  
 Pairet S 26, 180  
 Pais T 105  
 Paiva B 40, 60  
 Palacios S 231  
 Palanca Suela S 61  
 Paloma Mora M<sup>a</sup>J 234  
 Palomera Bernal L 47, 121, 285  
 Palomera L 13, 40, 42, 43, 166, 193  
 Palomo Hernandez AM<sup>a</sup> 120  
 Palomo Hernández AM<sup>a</sup> 228  
 Palomo L 77  
 Palomo T 13, 120, 166  
 Palumbo A 41, 46  
 Panero Ruiz M 177  
 Panizo A 8  
 Panizo Á 99  
 Panizo C 8, 182  
 Paramés F 129, 239, 240, 279  
 Páramo JA 2  
 Pardal de la Mano E 37  
 Pardal E 10, 12, 162  
 Pardo J 46, 99  
 Paredes Henao V 166  
 Paredes V 9  
 Paricio Moreno M 93  
 Parody Porras R 29, 53, 149, 150, 218, 285  
 Parody R 49, 55  
 Parra Bola M 138  
 Parra Montoya A 4  
 Parra Salinas I 88, 282, 283  
 Parra Salinas Í 176  
 Pascual A 75, 205
- Pascual C 51, 52, 58, 99, 201, 203, 207, 208, 215  
 Pascual García T 72, 84, 86  
 Pascual M 41  
 Pascual Rubio V 113  
 Pastor Tormo S 155  
 Pastoriza Cruz MdC 265, 267  
 Pastoriza Cruz MDC 157  
 Paúl Vidaller PJ 230, 241  
 Paulo S 284  
 Payamps M 274  
 Paz Coll A 174, 178, 244  
 Paz Nuñez Y 108  
 Paz Nuñez Yizel E 115  
 Paz Y 288  
 Pedraza Navarrete AC 97  
 Pedregosa Díaz J 196  
 Pedreño Miñana M 177  
 Pedro C 77, 136, 137, 140, 147, 161  
 Pedro Olivé C 21, 135  
 Pedrola Vidal L 61, 62  
 Peiro Martinez I 266  
 Pellisé Guinjoan A 113  
 Peña Cortijo A 97, 249  
 Penalva Moreno MJ 172, 195, 201  
 Penalva-Moreno MJ 10  
 Peñalver J 277  
 Peñalver Parraga FJ 265  
 Peñarrubia MJ 12  
 Peñarrubia Ponce MJ 245  
 Perea D 73  
 Pereira A 25, 37, 73  
 Pereira J 30, 88  
 Pereira MI 292  
 Pereiro Sanchez M 265  
 Pereiro Sánchez M 157, 267  
 Perella Arnal M 230, 241  
 Perella M 193  
 Perera M 145, 189  
 Pérez A 56, 75, 122, 159, 201, 231  
 Perez Aliaga A 227  
 Pérez Carrera T 242  
 Pérez Ceballos E 139  
 Pérez Corral A 99, 215  
 Pérez D 254  
 Pérez de Camino B 141  
 Pérez de Camino Gaisse B 213  
 Pérez de Camino Gaisse B 295  
 Pérez De Oteyza J 145  
 Perez Del Campo D 132, 275  
 Pérez del Campo D 253, 286  
 Pérez Del Campo D 127, 130  
 Perez E 36, 209  
 Pérez E 12, 68, 129, 160, 164  
 Pérez Encinas M 24  
 Pérez G 86  
 Pérez Galan P 157  
 Pérez Garrido R 226  
 Pérez González JA 72, 103, 107, 289  
 Pérez I 280  
 Perez J 225  
 Perez Leal De Asis F 16  
 Perez Leal Francisco de A 147  
 Perez Lopez C 97  
 Pérez López C 249  
 Perez Lopez E 219

- Pérez López E 56  
 Pérez López O 141, 233  
 Perez Lopez R 5, 101, 109  
 Pérez López R 84, 90  
 Perez MA 238, 245  
 Perez Martínez A 111  
 Pérez Martínez A 55, 77  
 Perez Montaña A 121  
 Pérez Montaña A 70  
 Pérez Núñez J 243  
 Pérez O 285  
 Pérez P 247, 257, 277, 281  
 Pérez R 230  
 Pérez Rodríguez G 152  
 Pérez Rodríguez O 150  
 Perez Rodríguez P 106  
 Perez S 119  
 Pérez Sánchez I 194, 258  
 Perez Simon JA 55, 256  
 Pérez Simón JA 29, 53, 145, 149, 226, 227, 248, 285  
 Pérez Simón José A 141  
 Pérez Sirvent M<sup>a</sup>L 78  
 Pérez Vázquez G 203, 210  
 Perez-Andres M 34  
 Perez-Corral A 52, 203, 207  
 Pérez-Corral A 51, 58, 208  
 Pérez-Encinas M 137  
 Pérez-Galán P 13, 44  
 Perez-Juana A 257  
 Perez-Juana Del Casal A 145  
 Pérez-López E 57  
 Pérez-Martínez A 50  
 Pérez-Peñate MC 89  
 Pérez-Romasanta LA 198  
 Pérez-Simón J 182  
 Pérez-Simón JA 49, 72, 150, 186, 218, 233  
 Peri V 89  
 Peri Valeria L 171  
 Peri VL 153, 195, 278  
 Periago Peralta AM 37  
 Pericas JM 208  
 Perona Blazquez A 272  
 Petronilho S 152  
 Phelan S 267  
 Pico Rico L 131, 275  
 Picó Rico L 272  
 Picon Roig I 184  
 Picornell A 6  
 Piernas Pontanilla S 183, 296  
 Pika T 41  
 Pilo-Boyl P 30  
 Piñan Francés MA 255  
 Piñan Francés MÁ 144  
 Piñan MA 282  
 Piñán MÁ 237  
 Piñana JL 14, 49  
 Piñana Sánchez JL 53  
 Pineda A 95, 140  
 Pineda Moron A 11  
 Pineda Morón A 154, 158, 211, 217  
 Pinheiro Joana R 91  
 Pintado P 161  
 Pinto J 39  
 Pinto Sierra J 70  
 Pinto T 127  
 Pinyol M 66  
 Piredda L 23, 82, 235  
 Pison C 183  
 Pisón Herrero C 271  
 Pittaluga S 267  
 Plaza C 83, 245  
 Plaza Meneses C 238, 263, 288  
 Plaza Rodriguez M 228  
 Plaza-Romero S 197  
 Plevova K 67  
 Polo Zarzuela M 97, 249  
 Pomares H 165  
 Pomares Marín H 9  
 Pombo Otero J 157, 170  
 Ponce R 73  
 Portal López I 154  
 Portero Frías MA 192  
 Portero MA 29  
 Portero MÁ 285  
 Porto L 284  
 Posada Alcón L 91, 222  
 Posada L 286  
 Pospisilova S 67  
 Postigo A 44  
 Pour L 41  
 Pradillo V 10, 99, 161  
 Prasca S 69, 218, 291  
 Prasca Tapia S 71, 230, 239  
 Pratorcorona M 21, 136, 142, 146, 148  
 Prats C 150  
 Prats Martín C 141, 233  
 Preciado Pérez S 198  
 Preciado S 3, 28, 200  
 Preston R 4  
 Prieto Conde I 8  
 Prieto Fernandez J 16, 147  
 Prieto Labiano J 133  
 Prieto Pareja E 102  
 Prieto-Conde M<sup>a</sup>I 40  
 Prieto-Conde MI 135  
 Prosper F 40, 60  
 Prósper F 41, 99  
 Puente Mangiron F 227  
 Puente Pomposo M 222  
 Puerta JM 98, 103, 107, 110, 189  
 Puerta Puerta JM 98, 103, 107, 110, 195  
 Puget I JG 121  
 Puig Morón N 200  
 Puig N 8, 40, 45, 76, 129  
 Puig Pey Comas I 130  
 Puig Pey I 286  
 Puig-Pey Comas I 127, 132, 253, 275  
 Puig-Pey I 254  
 Puigdecamet E 68, 180, 181, 185  
 Puigdemont M 155  
 Puiggros A 67, 68, 181  
 Puiggros Metje A 181, 185  
 Pujol-Moix N 31  
 Pulido T 122  
 Purroy N 16  
 Queipo de Llano M<sup>a</sup>P 147  
 Queipo de Llano MP 136  
 Queipo de Llano Tembours MP 106  
 Queiros A 157

- Queirós AC 41  
 Queizan Hernandez JA 264  
 Queizán Hernández JA 107  
 Queizan JA 155  
 Queizán JA 12, 76, 108, 135  
 Quejigo L 250  
 Queralt I Moles FX 132  
 Queralt Moles X 131  
 Querol Giner S 294  
 Quiñones J 217  
 Quiroz Cervantes K 96  
 Quiroz Cervantes Keina S 188  
 Quispe Cuba I 204, 232, 234
- Rabal O 60  
 Rabasa Baraibar MP 271  
 Rabasa Baraibar P 183  
 Rabasa P 182  
 Rai K 180  
 Rajkumar SV 46  
 Rajnics P 46  
 Ramalheira S 30, 87  
 Ramalle-Gomara E 182  
 Ramiírez MA 125  
 Rámila E 77  
 Ramila Herrero E 183  
 Rámila Herrero E 296  
 Ramirez D 192, 241  
 Ramírez D 89, 240  
 Ramírez Malagón M 131  
 Ramirez MJ 190  
 Ramírez MJ 189  
 Ramirez Sanchez MJ 270  
 Ramírez Sánchez MJ 268  
 Ramirez-Ramirez G 197  
 Ramiro Infante L 224  
 Ramón Minat A 84  
 Ramon Mitat A 101, 109  
 Ramón Mitat A 230  
 Ramos F 22, 99, 118, 135, 137, 140, 187, 251  
 Ramos Fernandez de Soria R 37  
 Ramos Gonzalez N 95  
 Ramos Martinez A 213  
 Ramos Ortega F 21, 135  
 Ramos R 15  
 Ramos S 278  
 Ramos Sevillano I 70  
 Ramos Sevillano M<sup>a</sup>I 39  
 Ramos Sevillano MI 210  
 Ramos Tomás C 111  
 Rapado I 19, 60  
 Raposo Puglia JA 295  
 Raposo Puglia JÁ 216, 268  
 Raurich Joan M 139  
 Raya JM 68, 171, 180  
 Raya José M 189  
 Raya Sanchez JM 89, 196  
 Raya Sánchez JM 21, 135, 153  
 Recasens C 13  
 Recasens Flores V 88, 282, 283  
 Recasens V 84  
 Redondo A 3, 198, 200  
 Redondo Izal AM 234  
 Redondo S 24, 137, 190, 193, 208  
 Redondo Velao S 104, 115, 194, 258
- Regidor Luengo C 199, 295  
 Reguera Ortega JL 124, 176, 289  
 Rejas-Muslera R 197  
 Relvas L 34, 87  
 Remacha Ángel F 289  
 Remacha J 85  
 Remacha Sevilla AF 31, 85, 89, 96  
 Remigia Pellicer MJ 77  
 Requena Rodríguez MJ 263, 274  
 Reverté Royo M 32  
 Reverter Calatayud JC 130  
 Reverter JC 128, 129  
 Revilla Calvo N 295  
 Rezusta A 257, 262  
 Rialp G 141, 142  
 Ribas García P 177  
 Ribeiro L 1, 87, 152, 278, 292  
 Ribeiro ML 30, 34, 88, 91, 146, 277, 280  
 Ribera J 140, 148, 150, 256  
 Ribera J-M 140, 150  
 Ribera JM 78, 95, 136, 145, 146, 147, 148, 161  
 Ribera Josep M 211  
 Ribera Sala J 150  
 Ribera Santasusana J-M 11, 123, 154, 158, 214, 217  
 Ribera Santasusana JM 144, 256  
 Ribera-Casado JM 197  
 Ricard Andres P 265  
 Ricard P 89, 277  
 Richard C 57, 203, 211, 258, 291  
 Richard Espiga C 202  
 Rinaudo M 208  
 Rincon Ferrari R 253  
 Rincón Ferrari R 72, 251, 274  
 Riñón M 237  
 Riñon Martinez-Gallo M 255  
 Rios de Paz M 89  
 Ríos de Paz MA 247  
 Rios E 148  
 Rios Herranz E 184  
 Rios R 40  
 Ríos Rull PJ 247  
 Rios Tamayo R 102  
 Rios-Tamayo R 98, 103, 107, 110  
 Risueño R 142  
 Rito L 278  
 Rivas A 13  
 Rivas C 78  
 Rivas Delgado A 155, 175, 208  
 Rivas Luque M 100, 106, 111, 163, 178  
 Rivas M 188  
 Rivera Ginés AB 276  
 Rivero Arango E 133  
 Rivero Arango ME 261  
 Rives S 89  
 Rives Solà S 138, 256  
 Roa S 60  
 Robledo C 66, 76, 140  
 Robles Eloy F 182  
 Robles Marinas V 282  
 Rocha SP 30, 87  
 Rodellar J 132  
 Rodrigues M 12  
 Rodrigues R 127  
 Rodríguez A 9  
 Rodríguez AE 66, 76

- Rodríguez C 27, 189, 198  
 Rodríguez Caballero A 79  
 Rodríguez Fernandez A 192, 231, 236, 279  
 Rodríguez Fernández A 190  
 Rodríguez Fernández A 98, 278  
 Rodríguez Fernández MS 157, 170  
 Rodríguez G 10  
 Rodríguez G 9, 115, 145, 162  
 Rodríguez Gambarte JD 190  
 Rodríguez gaspar MV 206  
 Rodríguez Gaspar MV 238, 263, 288  
 Rodríguez Hernandez I 11  
 Rodríguez Hidalgo A 152  
 Rodríguez I 92  
 Rodríguez Izquierdo A 117  
 Rodríguez Izquierdo A 117  
 Rodríguez JA 2  
 Rodríguez JN 66, 76  
 Rodríguez Macías G 172  
 Rodríguez Macías G 258  
 Rodríguez Martorell FJ 226, 227  
 Rodríguez MJ 13, 166  
 Rodríguez MJ 9  
 Rodríguez MV 245  
 Rodríguez Pérez A 56  
 Rodríguez Pérez Á 152  
 Rodríguez Pichardo A 192  
 Rodríguez Recio J 108  
 Rodríguez Rodríguez M 224, 297  
 Rodríguez Ruiz M 292  
 Rodríguez Ruiz T 103, 107  
 Rodríguez Serrano C 3, 200  
 Rodríguez V 44  
 Rodríguez Wilhelmi P 232  
 Rodríguez-Calvillo M 8  
 Rodríguez-García J-A 102, 217, 247  
 Rodríguez-García JA 99, 251  
 Rodríguez-Hernández I 95  
 Rodríguez-Lobato LG 110  
 Rodríguez-Luaces M 229  
 Rodríguez-Macías G 159, 161  
 Rodríguez-Madoz Juan R 60  
 Rodríguez-Madoz Juan R 41  
 Rodríguez-Rivera M 181, 185  
 Rodríguez-Romanos R 5, 56  
 Rodríguez-Vigil Iturrate C 88  
 Roig M 257, 277, 281  
 Roig Martínez I 296  
 Roig Martínez I 183  
 Roig Pellicer M 106  
 Roigé Buixadé J 95  
 Roisman A 157  
 Rojas Contreras R 52, 54  
 Rojas E 96  
 Rojas Noboa J 236, 278, 279  
 Rojas Ricardo E 42  
 Roldán A 168  
 Roldan Perez A 193  
 Roldán Pérez A 75, 122, 159  
 Roldán V 3, 36, 98  
 Roldán-Galiacho V 183  
 Rollón Simón N 152  
 Román Barbero A 152  
 Román Ortíz E 69  
 Romera M 128  
 Romera Martínez M 196  
 Romero Aguilar A 98, 110  
 Romero Alcántara MJ 131  
 Romero Carratala M 139  
 Romero Carratalá M 141, 142  
 Romero Domínguez S 69, 156  
 Romero Fernandez P 125  
 Romero Gonzalez M<sup>a</sup>dM 174  
 Romero L 96  
 Romero Macías JR 272, 275  
 Romero Martínez FJ 72  
 Romo J 6  
 Romón I 37  
 Roncero JM 108, 212  
 Roncero JM<sup>a</sup> 155  
 Rondón F 251  
 Ropero Gr P 242  
 Ropero Gradilla P 126  
 Ropero GrP 32  
 Ropero P 86  
 Roque A 292  
 Rosado B 28  
 Rosado Sierra B 107, 264  
 Rosell A 188  
 Rosenquist R 67  
 Rosiñol Dachs L 47  
 Rosiñol L 21, 41, 42, 43, 44, 46, 48, 60, 110  
 Rosón B 3  
 Roue G 44  
 Roué G 13  
 Rovira J 17, 155, 175  
 Rovira M 21, 48, 49, 205, 212  
 Rovira Tarrats M 208  
 Ruano A 27  
 Ruano Leon JA 171  
 Rubio A 135  
 Rubio Martínez A 176, 282, 283  
 Rubio Perez V 295  
 Rubio Sánchez V 216  
 Rubio Tejero A 101  
 Rubio V 113, 223  
 Rueda D 61, 63  
 Ruiz Arredondo JJ 106  
 Ruíz Arredondo JJ 100, 111  
 Ruiz C 190  
 Ruiz Cabello F 153  
 Ruiz Calderon A 195  
 Ruiz de Gaona Lana E 93  
 Ruiz de Gracia S 70, 168  
 Ruiz E 168, 193  
 Ruiz Fernandez M 127, 132  
 Ruiz Fernández M 130, 131, 253, 275  
 Ruiz Heredia Y 60  
 Ruiz Jurado P 78  
 Ruíz Llobet A 89  
 Ruiz Mercado M 49  
 Ruiz Nuño MC 195  
 Ruiz P 80  
 Ruiz Pato J 55  
 Ruiz Xivillé N 154  
 Ruiz Y 60  
 Ruíz-Cabello F 138  
 Ruiz-Campos I 223  
 Ruiz-de Gracia S 15, 16, 169  
 Ruiz-Llobet A 138, 256

- Ruiz-Xivillé N 79, 145, 148  
 Ruiz-Xivillé Ns 140  
 Rupay Rojas R 103, 105, 114, 171  
 Russiñol N 41
- Saavedra Gerosa S 172  
 Saavedra Gerosa S 273  
 Saavedra I 295  
 Saavedra S 289  
 Sabugo J 240  
 Sackstein R 5  
 Saco Álvarez MA 157  
 Sáen Fernández CA 267  
 Saenz Fernandez CA 265  
 Sáenz Fernández CA 157  
 Sáez Bruguera M 294  
 Saez Perdomo M 27  
 Sáez Serrano MI 292  
 Sagues M 108, 212  
 Sagüés M 254  
 Sagüés Serrano M 253  
 Sagüés Serrano M 275, 286  
 Sáinz Pérez J 98, 103, 107, 110  
 Sala MÀ 92  
 Salamanca Cuenca A 199, 216, 219, 222, 268, 270, 295  
 Salamero O 136, 137, 146, 147, 225  
 Salar A 9, 10, 13, 16, 68, 124, 161, 162, 166, 173, 180, 265  
 Salas Gay Q 9, 166, 266  
 Salaverria I 66  
 Salazar S 80  
 Saldaña Moreno R 216, 295  
 Salembier P 157  
 Saleta Canosa JL 170  
 Salgado RN 151  
 Salgado Rocío N 260  
 Salgado Sanchez R 263  
 Salicio A 4  
 Salido E 68, 140, 180, 230  
 Salido Fierrez E 5, 101, 109  
 Salido Fierrez E 90  
 Salido Fierrez EJ 84  
 Salido M 68, 180, 181, 260  
 Salido Toimil F 157, 167, 170, 227  
 Salinas R 37  
 Salloum Asfar S 223  
 Salvado R 91  
 Salvador Osuna C 270  
 Salvatierra MG 193  
 Sampol A 6, 15, 16, 56, 136, 147, 168  
 San Jose Eneriz E 60  
 San José-Enériz E 41  
 San Miguel Izquierdo J 47  
 San Miguel J 42, 43, 60  
 San Miguel Jesús F 40, 41, 60, 99  
 San Miguel JF 40, 42  
 San Segundo L 42  
 San-Miguel J 46  
 San-Miguel JF 45  
 San-Segundo Payo L 45  
 Sánchez A 230  
 Sánchez Alcántara MD 75, 122  
 Sanchez Anton P 232  
 Sanchez Argüello D 282  
 Sanchez Baeza E 4  
 Sánchez Bazán I 178  
 Sanchez Castillo F 228  
 Sánchez De Castro M 112  
 Sanchez de Toledo i Codina J 198  
 Sánchez Del Peral G 108  
 Sánchez Del Real J 140  
 Sanchez Escamilla M 57, 220  
 Sánchez Escamilla M 202  
 Sanchez Fernandez M 30  
 Sanchez Fernandez S 288  
 Sanchez Fontarigo N 263  
 Sánchez Fontarigo N 274  
 Sánchez García I 294  
 Sanchez Garcia J 22  
 Sanchez García J 52  
 Sánchez García J 143, 242  
 Sanchez Godoy P 263  
 Sánchez Godoy P 274  
 Sánchez González B 173  
 Sánchez Guijarro ML 60  
 Sanchez Guijo F 25  
 Sánchez I 194, 205  
 Sanchez J 23, 160  
 Sanchez JM 19  
 Sánchez M 42, 66, 76, 94, 157, 229  
 Sanchez Majano JL 237  
 Sánchez Migallón A 74  
 Sanchez MJ 80  
 Sanchez MS 245  
 Sánchez Muñoz L 64, 79  
 Sanchez Noboa LG 97  
 Sánchez Pérez R 256  
 Sánchez Pina JM 224  
 Sánchez Quintana A 247  
 Sanchez Raga JM 16, 121, 122, 139  
 Sanchez Ramirez JM 184  
 Sánchez S 75  
 Sanchez Salinas A 101, 109  
 Sánchez Salinas A 84  
 Sánchez Sánchez MJ 214  
 Sánchez Sánchez R 98  
 Sanchez Vadillo I 124, 176  
 Sánchez Vadillo I 289  
 Sánchez-Abarca LI 3, 28, 198, 200  
 Sanchez-Arias JA 60  
 Sanchez-Calero Guilarte J 284  
 Sánchez-Escamilla M 211  
 Sánchez-González B 265  
 Sánchez-Guijo F 3, 28, 129, 198, 200  
 Sanchez-Izquierdo D 20, 136  
 Sánchez-Majano JL 118  
 Sanchez-Muñoz L 63  
 Sánchez-Planell L 95  
 Sánchez-Raga JM 15  
 Sánchez-Ramírez JM 246  
 Sánchez-Ramón S 268  
 Sanchez-Real J 247  
 Sánchez-Salinas A 59  
 Sánchez-Vega B 60  
 Sanchez-Vega Carrion B 60  
 Sancho Cia J-M 11  
 Sancho Cía J-M 154, 158, 217  
 Sancho Cía JM 214, 217  
 Sancho J-M 140  
 Sancho JM 12, 95, 161, 211  
 Sancho Moya C 38

- Sancho Tello R 280  
 Sancho-Tello De Carranza R 112, 225, 226  
 Sancho-Val L-I 225  
 Sandoval Barreto E 152  
 Sanoja-Flores L 40  
 Sanpedro Martinez M 121  
 Santa-María V 89  
 Santafé E 79  
 Santamaria A 221, 292  
 Santamaría López A 270  
 Santana G 79, 234  
 Santiago O 22  
 Santini V 149  
 Santos AH 82  
 Santos Carvajal N 56  
 Santos del Prado R 183  
 Santos Díaz P 241, 273  
 Santos M 82  
 Santos N 5, 108, 212, 254  
 Santos Rodríguez M 118, 139  
 Sanz Alonso MÁ 45, 61, 70, 71, 78, 144, 156  
 Sanz Alonso Miguel Á 62  
 Sanz C 73  
 Sanz Caballer J 156  
 Sanz G 22, 140  
 Sanz J 205  
 Sanz MA 2, 78, 122, 250, 257  
 Sanz MÁ 136, 153  
 Sanz Miguel Á 19, 20, 205  
 Sanz Rupérez A 267  
 Sanz Santillana G 21, 135, 156  
 Saoudi-Gonzalez N 212  
 Sara García Á 220  
 Sarasa Valdes M 282  
 Sarasquete AME 8  
 Sarasquete M<sup>a</sup>E 40  
 Sarasquete ME 135  
 Sardà MP 31, 85  
 Sarmiento-Ribeiro AB 152  
 Sarmiento M 55  
 Sarnago Gonzalo A 71  
 Sarrà Escarre J 113, 224  
 Sarrà J 229  
 Sarrate E 140  
 Sastre Moral JL 157, 267  
 Sastre Sala B 38  
 Sastre Urgelles A 39  
 Saturnino H 146, 277, 280, 292  
 Saumell S 68  
 Sayas Lloris M<sup>a</sup>J 177  
 Sayas MJ 184  
 Schirmer Eric C 41  
 Schuh A 18  
 Scida Lucena C 37  
 Seabra C 34  
 Sebastián E 40, 135  
 Segura Díaz A 282, 283  
 Segura Monteagudo A 45  
 Segura Raquel J 42  
 Segura V 41, 60  
 Sellés A 78, 250  
 Selleslag D 22  
 Sempere A 34, 80, 122, 138, 250  
 Sempere Talens A 69, 78  
 Sendín MP 129  
 Senent L 20, 122, 136, 250  
 Senin A 173, 265  
 Senín A 125, 181  
 Senín Magan A 190  
 Senín Magán A 26, 124  
 Senín Megan A 189  
 Sepúlveda Muñoz S 213  
 Seri C 168  
 Serna Gandía M 38  
 Serra C 21  
 Serra M 96  
 Serrando M 92, 254  
 Serrando Querol M 127, 130, 131, 132, 253, 275, 286  
 Serrano Barbero E 200  
 Serrano C 3, 34, 83, 151, 200, 238, 260  
 Serrano Chacón M<sup>a</sup>D 72  
 Serrano D 6, 50, 52, 58, 64, 203, 207, 208, 215, 223  
 Serrano del Castillo C 263  
 Serrano E 198  
 Serrano J 23, 145, 148  
 Serrano Lopez J 52  
 Serrano López J 143  
 Serrano Martinez A 272, 275  
 Serrano Picazo L 219, 235, 291  
 Serrano S 68, 180, 181, 185  
 Serrano Simonneau D 201  
 Servitje Bedate O 9  
 Sevil Puras FJ 267  
 Sevillano Ruiz-Mateos C 178  
 Sevivas T 3, 87  
 Seymour John F 144  
 Shvartsman M 30  
 Sidor Y 127  
 Siebert R 41, 66  
 Siegel D 46  
 Sierra Aisa C 222, 286  
 Sierra C 282  
 Sierra Gil J 145, 172, 273  
 Sierra J 46, 53, 55, 70, 136, 145, 146, 147, 180, 289  
 Sierra M 66  
 Sigüenza Salgado R 16, 147  
 Sill H 195, 278  
 Silva C 1, 127  
 Silva P 127  
 Silva Rodrigues A 138  
 Silva S 146  
 Silva Santos M 87, 278  
 Simiele A 145  
 Simões AT 91  
 Simões C 127  
 Simón M 96  
 Sisinni L 294  
 Slavusky I 157  
 Sobejano E 45  
 Sobrino T 2  
 Sola I 99  
 Sola Lapeña JC 93  
 Sola M 98  
 Sola Soto M 231  
 Solan Blanco L 99, 215, 280  
 Solán Blanco L 104  
 Solán L 10, 208  
 Solano C 6, 14, 49, 143, 223  
 Solano F 193  
 Solano J 240, 252

- Solano Vercet C 53, 111  
Solé F 68, 148, 180  
Solé Jover A 156  
Solé Ristol F 150  
Solé Rodríguez M 149  
Soler Campos JA 183, 296  
Soler JF 231  
Soler Martinez S 195  
Soler MH 36, 209  
Soley A 229  
Solorzano JL 99  
Solorzano S 160, 184, 268  
Solves Alcaina P 69  
Solves P 71  
Somolinos N 120  
Songer S 18, 22, 144  
Sonmolinos N 189  
Sopeña Corvinos M 126  
Soria JM 31  
Soria Santa Bárbara B 89  
Sorigue M 11, 211  
Sorigué M 95, 140  
Sorigué TM 217  
Sorigué Tomás M 154, 158  
Sosa Rotundo G 265  
Soto C 25, 151, 245, 260  
Soto de Ozaeta C 238, 263  
Soto I 252  
Souto JC 31  
Stalika E 181  
Stamatopoulos K 67, 181  
Steedmann JL 190, 193  
Steedmann Juan L 25  
Stein AS 19  
Stelljes M 19  
Stewart AK 46  
Straub J 41  
Strefford J 67  
Stunnenberg Hendrik G 41  
Suárez Cabrera A 81  
Suárez M 212  
Suárez-Lledo Grande M 208  
Suárez-Lledó M 21, 205  
Suárez-Varela Pineda S 72, 251, 253, 274  
Subirá D 34  
Such E 2, 19, 20, 78, 136, 145, 153, 250  
Such Taboada E 61, 62  
Suñé G 198, 200  
Sureda A 9  
Sureda Balari A 9  
Sutton L-A 67  
Suvorov A 41, 46
- Tabares Carrasco S 52, 143  
Taboada C 168  
Talam C 136, 147  
Talam Forcadell C 113, 144, 224  
Talavera E 145  
Talavera Orenga C 139  
Tallón Pérez JD 195, 250, 297  
Tallón Ruiz I 231  
Tan Chien Sheng M 267  
Tapia M 27  
Tapia Melendo G 11  
Tarín F 80
- Tàssies D 128, 129  
Tasso M 153  
Teixeira Maria dos A 82  
Teixido Amoros M 133  
Tejada I 1  
Tejedor A 102  
Tejedor X 92  
Tejerina Fontaña P 130, 253  
Tejerina Fontaña P 127, 132, 286  
Teno C 120  
Tenorio Nuñez M 230  
Tenorio Nuñez MC 71  
Tenorio Núñez MC 69, 92, 94, 239  
Tenreiro R 278  
Teodosio C 63, 64  
Teodosio Gonçalves C 79  
Teran Benzaquen C 263, 288  
Teran C 83, 206, 245  
Tercero MM 114  
Tercero-Mora RM 259  
Tercero-Mora Rodríguez M 176  
Terol Castera MJ 77, 82, 111  
Terol María J 185  
Terol MJ 10, 14, 162  
Terry B 148  
Teruel AI 42, 43  
Teruel Casarus A 14, 77, 82  
Teruel Casarus AI 111  
Teruel-Montoya R 66, 223  
Toderici M 3  
Toledo Ruíz MC 152  
Toll T 89  
Tolosa Muñoz A 177  
Tomsa I 80  
Topp Max S 19  
Toral Ibarra DS 292  
Tormo Díaz M 21, 111, 135, 145, 150  
Tormo M 77, 136, 137, 143, 146, 147, 148  
Toro Barahona J 72, 251, 253, 274  
Torrado Chedas T 157, 167, 170, 227  
Torrebadell Burriel M 138, 256  
Torrebadell M 89  
Torregrosa Maicas I 111  
Torrent A 95  
Torrent Catarineu A 11  
Torrent Español M 294  
Torrente MA 21  
Torrente MÁ 142  
Torres Carrete JP 157, 167, 170  
Torres E 52, 54, 143, 173, 245, 265  
Torres Fernández E 27  
Torres Grande E 189  
Torres Jiménez W 244, 292  
Torres Jimenez WM, 97  
Torres Juan M 121, 122  
Torres Miñana L 79, 81, 234, 283  
Torres Ribas L 122  
Touzón Andiñón MI 232  
Tovar N 44, 48  
Trabazo del Castillo M 138, 256  
Trabazo M 89  
Triguero A 140  
Trim N 66  
Tunquist B 42  
Turcu V 120

- Tuset E 108, 212  
Tutusaus JM 147
- Ubeda D 121  
Ugarte A 60  
Undas A 3  
Urbano Á 21, 33  
Urbano Izpizua A 6  
Urbano-Ispizua A 198  
Urbano-Ispizua Á 200, 212  
Urbano-Ispizua Á 205  
Urbina Prieto R 265  
Urbina Prieto RA 277  
Urbina R 115  
Uresandi Iruin A 231  
Urquia María A 33  
Urquia Plazaola A 125  
Urrutia Maldonado E 37, 72  
Urrutia Rodríguez S 74
- Vagace Valero JM 37, 72, 251, 253, 274  
Vahi M 12  
Valcarce I 84  
Valcárcel D 77, 140, 206  
Valcárcel Ferreiras D 21, 135  
Valdivia García E 294  
Valdivielso López A 94  
Valencia Castilla SL 107  
Valencia Castillo SL 264  
Valencia S 108  
Valera A 175  
Valiente A 257  
Vall-Llovera Calmet F 221  
Vallansot R 113, 224  
Vallejo C 5, 6, 13, 56, 166  
Valls E 44  
Valverde B 138  
Valverde Mariscal A 228  
Van Scherpenzeel M 3  
Vanegas Uribe R 172  
Vaquero Martín S 75, 122  
Vara M 231, 286  
Vara Pampliega M 222, 282  
Vardi A 181  
Varela Fernández A 232  
Varela Gómez R 167  
Varela Pérez M 214, 272  
Varga M 66  
Vargas Aragón M 264  
Varo Sánchez Gema M 131, 275  
Varzaru Andreea M 177  
Vázquez Fernández I 139, 141, 142  
Vázquez Godoy T 37, 72  
Vázquez L 219  
Vázquez L 57, 68, 223  
Vázquez López L 56  
Vázquez Paganini E 75  
Vázquez Paganini JA 122, 159, 193  
Vázquez Ramo A 141  
Vázquez Vázquez MG 167, 190  
Vecilla C 86  
Vega E 10, 162  
Vega-García N 138, 256  
Veiga A 129  
Veiga Á 12, 160, 164
- Vela Ortiz Ma C 190  
Velasco D 86, 92, 94  
Velasco Guardado A 56  
Velasco Rodríguez D 126, 239  
Velázquez Kennedy K 267  
Velez P 79  
Ventosinos Martínez MP 75, 122  
Ventura García E 35  
Vera Goñi JA 256  
Veramendi S 115  
Veramendi Zavala SJ 108, 288  
Verdesoto Cozzarelli SdR 227  
Verdú Belmar JJ 80  
Verdu J 80  
Verdugo Cabeza De Vaca M<sup>a</sup>V 126, 174, 216, 219, 268, 270, 295  
Vescovi Gonçalves M 34  
Viana J 127  
Vicent A 145  
Vicent Castelló A 113, 144, 224  
Vicente Arregui S 270  
Vicente García V 118, 119, 139, 147, 209  
Vicente Gutierrez L 131  
Vicente P 119  
Vicente V 3, 36, 66, 98, 206, 214, 215, 223, 231  
Viciano Delibano E 219, 235, 291  
Vicuña I 108, 115  
Vidal MJ 251  
Vidal Rivas S 102  
Vidan J 217  
Vidiales MB 164  
Vidiales B 8, 57, 138  
Vidiales M<sup>a</sup>B 145  
Vidiales MB 12, 34, 40, 107, 129, 155, 219  
Viedma Gallego J 27, 233  
Viejo A 37  
Viejo Llorente A 39  
Viguria MC 12  
Vila Bou J 294  
Vilalta N 31  
Vilanova N 229  
Vilar C 169  
Vilariño López M<sup>a</sup>D 287  
Vilas-Zornoza A 60  
Vilches Moreno AS 232, 284  
Vilchez López FJ 178  
Villabona Artero C 266  
Villacorta J 277  
Villaescusa de la Rosa T 206  
Villaescusa M<sup>a</sup>T 119, 151, 245, 260  
Villalba Hernandez T 95  
Villalobos L 102, 217, 247  
Villalon Blanco L 265  
Villalón L 193, 277  
Villamayor Álvarez M 287  
Villamón E 19, 20, 136, 153, 250  
Villamón Ribate E 61, 62  
Villamor N 17, 66, 138, 155  
Villanueva M 58  
Villar Rodríguez JL 192  
Villarrubia Espinosa J 126, 239  
Villarrubia J 94  
Villascañas MV 68  
Villegas A 30, 32, 86, 89, 90, 97, 242  
Villegas AM 33  
Villegas C 257, 277, 281

Villegas Da Ros C 106, 186  
Villena C 79  
Villena Garcia M 228  
Vivancos P 161  
Vives Corrons JL 31, 32  
Vives Polo S 11, 123, 145, 150, 154, 214, 217  
Vives S 95, 136, 140, 145, 146, 211  
  
Weisel K 41  
Wiestner A 66  
Wilson Wyndham H 66  
Witke W 30  
Wypasek E 3  
  
Xandri M 79, 140  
Xicoy B 24, 25, 28, 77, 79, 95, 137, 140, 189, 211  
Xicoy Cirici B 11, 154, 214, 217  
Xochelli A 67  
  
Yagüe Arenas N 77  
Yañez L 13, 166, 203  
Yañez L 57, 211, 220, 258, 291  
Yañez R 69

Yañez San Segundo L 202  
Yébenes M 202  
Yébenes Ramírez M 143, 177, 242  
Yeguas A 120  
Yus Cebrian F 88, 259, 262, 283  
Yus Cebrian MF 282  
Yuste M 245  
Yuste Platero M 83, 206, 263, 288  
  
Zabalza San Martín A 204, 234  
Zalba Marcos S 232  
Zamidio G 102  
Zamora L 77, 78, 79, 140, 148  
Zamora Plana L 144, 150  
Zanabilli J 252  
Zato Hernández E 245  
Zazo E 12  
Zhelezovskaya S 82  
Ziyatdinov A 31  
Zojwalla N 46  
Zuazua Verde FI 231  
Zubicaray Salegui J 125